

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



دانشگاه صنعتی امیرکبیر

دانشکده مهندسی پزشکی

پایان نامه کارشناسی ارشد

(بیومتریال)

بررسی و ساخت داربست کشت سلولی از نانو کامپوزیت ژلاتین، پلی کپرولاکتون
و ذرات هیدروکسی آپاتیت برای مهندسی بافت استخوان مصنوعی

نگارش:

آرژنگ حمله خوان

استاد راهنما:

دکتر شهریار حجتی امامی

بهمن ۱۳۸۷



دانشگاه صنعتی
امیرکبیر
(بلتکنک تهران)

بسمه تعالی

فرم اطلاعات پایان‌نامه
کارشناسی- ارشد و دکترا

تاریخ:
شماره:

معاونت پژوهشی
فرم پروژه تحصیلات
تکمیلی ۷

مشخصات دانشجو:

نام و نام خانوادگی: آژنگ حمله خوان
دانشجوی آزاد بورسیه معادل
شماره دانشجویی: ۸۵۱۳۳۰۲۶ دانشکده: مهندسی پزشکی
رشته تحصیلی: مهندسی پزشکی گروه: بیومتریال

مشخصات استاد راهنما:

نام و نام خانوادگی: آقای دکتر شهریار امامی
درجه و رتبه: استادیار

مشخصات استاد مشاور:

نام و نام خانوادگی:
نام و نام خانوادگی:
درجه و رتبه:
درجه و رتبه:

عنوان پایان‌نامه به فارسی: ساخت داربست کشت سلولی از نانو کامپوزیت
ژلاتین، پلی کپرولاکتون و ذرات هیدروکسی آپاتیت برای مهندسی بافت استخوان
مصنوعی

عنوان پایان‌نامه به انگلیسی:

Investigation and fabrication of nanocomposite scaffold from Gelatin, Polycaprolactone and Hydroxyapatite particles for tissue-engineering of artificial bone

نوع پروژه: کارشناسی ارشد دکترا
سال تحصیلی: ۸۶-۸۷

کاربردی بنیادی توسعه‌ای نظری

تاریخ شروع: ۸۶/۷/۱ تاریخ خاتمه: ۸۷/۱۱/۲ تعداد واحد: ۹
سازمان تأمین کننده اعتبار:

واژه‌های کلیدی به فارسی:
واژه‌های کلیدی به انگلیسی:

مشخصات ظاهری	تعداد صفحات: ۱۰۰	تصویر نقشه <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/>	جدول واژه‌نامه <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/>	نمودار <input checked="" type="radio"/>	تعداد مراجع: ۵۲	تعداد صفحات ضامم: ۴
زبان متن	فارسی <input checked="" type="radio"/> انگلیسی <input type="radio"/>		چکیده		فارسی <input checked="" type="radio"/> انگلیسی <input checked="" type="radio"/>	

نظرها و پیشنهادهای به منظور بهبود فعالیت‌های پژوهشی دانشگاه
استاد:

دانشجو:

امضاء استاد راهنما:
تاریخ:

نسخه ۱: ارائه به معاونت پژوهشی به همراه یک نسخه الکترونیکی از پایان‌نامه و فرم اطلاعات پایان‌نامه بصورت PDF همراه چاپ چکیده (فارسی انگلیسی) و فرم اطلاعات پایان‌نامه
نسخه ۲: ارائه به کتابخانه دانشکده (به همراه نسخه الکترونیکی فرم و دو جلد پایان‌نامه و لوح فشرده طبق نمونه اعلام شده در صفحه خانگی کتابخانه مرکزی مرکزی)

چکیده:

استخوان به عنوان یکی از بافت های حیاتی بدن اغلب می تواند در پی آسیب وارده خود به خود التیام یابد. ولی چنانچه آسیب بیش از اندازه شدید باشد امکان بازسازی خود به خودی استخوان وجود ندارد و از روشهای معالجه اساسی جهت ترمیم این بافت استفاده می شود.

امروزه استفاده از مواد تخریب پذیر و زیست سازگار، جایگزین روشهای نخستین معالجه استخوان مثل ایمپلنت های دائمی شده است. بدین ترتیب مبحث جدیدی موسوم به "مهندسی بافت استخوان" مطرح گردیده است که به کمک فن آوری نانو امکان نزدیک شدن به ساختار طبیعی استخوان را فراهم نموده است. هدف از انجام این پروژه افزودن جز سوم پلی کپرولاکتون به کامپوزیت دو جزئی ژلاتین و هیدروکسی آپاتیت جهت بهبود خواص مکانیکی زمینه پلیمری و کاهش نرخ تخریب بود تا خواصی نزدیک تر به استخوان طبیعی به دست آید. برای این منظور روش های متعدد جهت مخلوط کردن دو پلیمر و ساخت داربست بررسی شد و سر انجام روش ترکیبی "ریختگری و فریز درای" برای ساخت کامپوزیت لایه ای جهت بررسی های بیشتر انتخاب شد. زیرا امکان ساخت داربست به این روش عملی به نظر می رسد. در این روش لایه های ژلاتین و پلی کپرولاکتون روی هم چیده می شوند.

برای این منظور ذرات هیدروکسی آپاتیت با ساختار نانو به روش ترسیبی سنتز شد و با محلول آبی ژلاتین ۱۰ درصد مخلوط گردید. پس از ژله ای شدن این لایه در دمای محیط یک لایه پلی کپرولاکتون توسط استون به عنوان حلال روی آن ریختگری می شود. چیدن لایه ها به همین نحو تکرار می شود. پس از انجماد نمونه ها، در لایه های ژلاتینی توسط فرایند فریز درای تخلخل به وجود آمد.

جالب توجه است که پس از تبخیر استون لایه های پلی کپرولاکتون حاوی حفراتی هم در حد ماکرو و هم در حد میکرو می باشند. به نحوی که حفرات ماکروسکوپی امکان اتصال دو لایه ژلاتینی مجاور را فراهم می کند. بنابر این ژلاتین به صورت یکپارچه در سراسر ساختار حضور دارد و لایه های پلی کپرولاکتون بین لایه های ژلاتین به دام افتاده ند.

برای بررسی تاثیر افزایش مقدار پلی کپرولاکتون نمونه هایی با میزان ۵۰،۴۰،۳۰،۲۰،۰ درصد پلی کپرولاکتون ساخته شد. با بررسی خواص مکانیکی نمونه ها توسط تست فشاری مشاهده شد با افزایش میزان پلی کپرولاکتون خواص مکانیکی بهبود می یابد و خواصی در حد استخوان اسفنجی به دست می آید.

فهرست

شماره صفحه	عنوان
	چکیده
	فهرست مطالب
	فصل اول: تئوری
۱	۱-۱ مقدمه
۲	۲-۱ بافت استخوان
۶	۳-۱ مهندسی بافت
۱۱	۴-۱ مواد مصنوعی مورد استفاده در مهندسی بافت استخوان
۱۵	۱-۴-۱ سرامیکها
۲۱	۲-۴-۱ پلیمرها
۲۱	۱-۲-۴-۱ پلی استرها
۲۲	۱-۱-۲-۴-۱ پلی لاکتیک اسید (Poly lactic acid)
۲۳	۲-۱-۲-۴-۱ پلی کپرولاکتون (Poly caprolactone)
۲۴	۲-۲-۴-۱ پلی وینیل الکل (Poly Vinyl Alcohol)
۲۶	۵-۱ روشهای ساخت داربست
۲۶	۱-۵-۱ روش بایومیمتیک
۲۹	۲-۵-۱ ریخته گری حلال
۳۰	۳-۵-۱ فرایندهای لایه چینی
۳۱	۴-۵-۱ جدایش فازی

۳۲	۵-۵-۱ خشک کردن تبریدی امولسیون
۳۳	۶-۵-۱ ایجاد فوم به روش گازی
۳۶	۷-۵-۱ روشهای (Solid Free Form) Rapid Prototyping
۳۶	۱-۷-۵-۱ مقدمه
۳۷	۲-۷-۵-۱ کاربرد نمونه سازی سریع در ساخت داربستهای مهندسی بافت استخوان
۳۸	۳-۷-۵-۱ روش تولید لایه به لایه
۳۹	۶-۱ انواع داربستهای مورد استفاده در جایگزین های استخوانی و نتایج کلینیکی
۳۹	۱-۶-۱ اهمیت داربستهای کامپوزیتی
۴۰	۲-۶-۱ داربستهای دو جزئی
۴۰	۱-۲-۶-۱ هیدروکسی آپاتیت - ژلاتین
۴۲	۲-۲-۶-۱ هیدروکسی آپاتیت - پلی کاپرولاکتون
۴۴	۳-۲-۶-۱ هیدروکسی آپاتیت - کلاژن
۴۸	فصل دوم: بخش عملی
۴۹	۱-۲ تهیه مواد اولیه
۴۹	۱-۱-۲ ژلاتین
۴۹	۲-۱-۲ پلی کپرولاکتون
۴۹	۳-۱-۲ هیدروکسی آپاتیت
۴۹	۴-۱-۲ حلال ها
۵۰	۵-۱-۲ محلول گلوآلدهید
۵۱	۲-۲ سنتز هیدروکسی آپاتیت
۵۵	۳-۲ بررسی روش های ساخت داربست نانو کامپوزیتی
۵۵	۱-۳-۲ مقدمه

- ۵۵ ۲-۳-۲ حلال های پلی کپرولاکتون
- ۵۶ ۳-۳-۲ آب مقطر دیونیزه شده - دی متیل سولفوکساید
- ۵۷ ۴-۳-۲ آب مقطر دیونیزه شده - تتراهایدروفوران
- ۵۷ ۵-۳-۲ آب مقطر دیونیزه شده - استون
- ۵۸ ۶-۳-۲ آب مقطر دیونیزه شده - اسید استیک گلاسیال
- ۵۸ ۷-۳-۲ آب مقطر دیونیزه شده - دی متیل فرمامید
- ۵۹ ۸-۳-۲ دی متیل سولفوکساید - دی متیل سولفوکساید
- ۵۹ ۱-۸-۳-۲ افزایش زمان هم زدن
- ۵۹ ۲-۸-۳-۲ همزدن سریع
- ۶۰ ۳-۸-۳-۲ افزایش سرعت سرد کردن
- ۶۰ ۴-۸-۳-۲ کاهش درصد پلی کپرولاکتون
- ۶۰ ۹-۳-۲ اسید استیک گلاسیال - اسید استیک گلاسیال
- ۶۱ ۱-۹-۳-۲ هم زدن حین انجماد
- ۶۱ ۲-۹-۳-۲ کاهش اسیدیته توسط محلول آبی
- ۶۱ ۳-۹-۳-۲ کاهش اسیدیته توسط آمونیوم
- ۶۲ ۴-۹-۳-۲ کاهش زمان
- ۶۲ ۵-۹-۳-۲ نفوذ دهی دوغاب ژلاتین و هیدروکسی آپاتیت توسط آلتراسونیک
- ۶۲ ۱۰-۳-۲ استون - دی متیل سولفوکساید
- ۶۳ ۱۱-۳-۲ آب مقطر دیونیزه شده - استون (ریختگری لایه ای)
- ۶۵ ۴-۲ ریختگری لایه ای و فریز درای
- ۶۵ ۱-۴-۲ تهیه مخلوط های آبی از ژلاتین-هیدروکسی آپاتیت
- ۶۵ ۲-۴-۲ تهیه محلول پلی کپرولاکتون

۶۶	۳-۴-۲ ریختگری لایه ای دو محلول
۶۷	۴-۴-۲ فریز درایر (خشک کن انجمادی)
۶۹	۵-۴-۲ ایجاد اتصالات بین زنجیره‌ای بمنظور افزایش استحکام داربستهای نانوکامپوزیتی
۷۰	۵-۲ بررسی خواص
۷۰	۱-۵-۲ خواص نانو پودر سنتز شده
۷۱	۲-۵-۲ خواص داربست تهیه شده
۷۱	۱-۲-۵-۲ اندازه و شکل حفره‌ها
۷۱	۲-۲-۵-۲ بررسی استحکام فشاری و مدول الاستیک داربستهای نانوکامپوزیتی
۷۱	۳-۲-۵-۲ آزمایش طیف سنجی فروسرخ (FTIR)
۷۲	فصل سوم: نتایج
۷۳	۱-۳ نتایج مربوط به پودر هیدروکسی آپاتیت سنتز شده
۷۳	۱-۱-۳ طیف سنجی فروسرخ (FTIR)
۷۴	۲-۱-۳ تست پراش اشعه الکترونی (XRD)
۷۵	۲-۳ نتایج مربوط به داربست کامپوزیتی
۷۵	۱-۲-۳ اندازه و شکل حفره‌ها
۷۵	۱-۱-۲-۳ لایه های ژلاتینی
۷۷	۲-۱-۲-۳ مرز لایه های ژلاتینی و لایه های پلی کپرولاکتونی
۸۰	۳-۱-۲-۳ لایه های پلی کپرولاکتونی
۸۳	۴-۱-۲-۳ اتصال لایه های ژلاتینی
۸۵	۲-۲-۳ مطالعه رفتار مکانیکی داربستهای نانوکامپوزیتی
۸۹	۳-۲-۳ طیف سنجی فروسرخ FTIR
۹۲	فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۹۳

۹۵

۱۰۰

۴- بحث و نتیجه گیری

۵- مراجع

۶- ضمیمه

فصل اول

تورمی

۱-۱ مقدمه

دستگاه حرکتی بدن انسان شامل دو بخش عضلانی و اسکلتی- استخوانی می باشد. بخش عضلانی با انعطاف پذیری بالایی که دارد مسئول ایجاد انرژی جنبشی لازم جهت حرکت بخشهای مختلف بدن است و بخش اسکلتی- استخوانی، به دلیل استحکام بالا نقش تکیه گاه را برای عضلات ایفا می کند. بدلیل متحرک بودن اکثر بخشهای بدن انسان حجم قابل توجهی از مجموعه بدن انسان به این بخش اختصاص داده شده است. در یک انسان بالغ، مجموعاً سطحی برابر با $10/5$ متر مربع از استخوان پوشیده شده است و حجم کل بخشهای استخوانی بدن انسان در حدود 1750 سانتی متر مکعب تخمین زده می شود [۱]. چنین حجم و سطح قابل توجهی و این حقیقت که تمامی بخشهای قابل لمس بدن انسان (بجز حفره شکمی) دارای نماینده ای از این بافت استخوانی در مجاورت خویش هستند، این مجموعه را تا حدی آسیب پذیر می نماید. در ایالات متحده سالانه $2/4$ درصد از شهروندان آمریکایی دچار نوعی از شکستگی استخوان می شوند که از این میان سهم مردان $2/8$ درصد و زنان 2 درصد گزارش شده است. شایعترین نوع شکستگی، شکستگیهای مفاصل ران، قوزک پا و استخوانهای نازک نی و درشت نی هستند [۱]. در کنار معمول بودن آسیب دیدگی بخشهای استخوانی بدن انسان، پیر شدن نسبی جوامع غربی در کنار صنعتی تر شدن جوامع در حال توسعه منجر به سرعت گرفتن بیش از پیش روند رشد تعداد مراجعات صورت گرفته به مراکز درمانی در رابطه با صدمات وارده به بخشهای اسکلتی بدن گشته است. بعنوان مثال در کشور آمریکا تعداد کل جراحی های مربوط به تعویض مفصل ران^۱ در سال 2000 برابر 152000 مورد بوده است که در مقایسه با آمار مربوط به سال 1990 و در مدت زمان 10 سال، افزایشی 32 درصدی را نشان می دهد [۱].

۱. Total Hip Replacement

حجم مطالعات و سرمایه گذاری های صورت گرفته در سال های اخیر در بخش استخوان و بافت استخوانی جهت درمان و پیشگیری به صورت چشمگیری افزایش یافته است. انتشار مقالات و پژوهش های متعدد در مجلات معتبر، ابداع روشهای جدید درمان و رفع ضایعات استخوانی، سمینارها و کنفرانسهای متعدد در سرتاسر جهان نیز گویای این مطلب است.

گزارش تهیه شده، مروری کوتاه و مختصر از تحولات، تغییرات و بررسی های صورت گرفته در این زمینه می باشد.

۱-۲ بافت استخوان

استخوان سخت ترین جزء بدن، بافتی دینامیک با قابلیت منحصراً بفرود در زمینه ترمیم و بهبود و دارای توانایی بازآرایی بر اساس مقدار و جهت تنشهای وارده به خویش است. سلولهای زنده تنها یک درصد از حجم استخوان را تشکیل می دهند [۲] ولی با این وجود، بافت استخوان دارای شبکه بسیار ظریفی از مویرگها و عروق خونی بوده و در کنار استحکام مکانیکی بالا، ترکیبی غیر معمول از استحکام فشاری و برشی قابل توجه را به نمایش می گذارد. مهمترین وظایف بافتهای استخوانی عبارتند از:

۱. تکیه گاهی برای بافتهای نرم و عضلانی و نیز فراهم نمودن امکان تحرک بخشهای مختلف بدن.
۲. ایفای نقش پوشش و لایه مستحکم در قسمت هایی از بدن نظیر لگن خاصره و جمجمه برای حفاظت از اعضای درونی خود.
۳. منبع ذخیره کلسیم.
۴. به عنوان اصلی ترین منبع خون سازی در بدن (بعد از تولد مغز استخوان^۲)

۲. Bone marrow

اجزاء سلولی استخوان به منظور فعال شدن و کنترل متابولیسم استخوان ضروری هستند و تشکیل استخوان توسط فعالیت‌های هماهنگ چند سلولی انجام می‌گردد. بسته به نوع عملکرد، پنج نوع سلول با بافت استخوانی در ارتباط هستند [۱]؛ سلولهای استئوپرو جنیتور^۳، استئوبلاست، استئوکلاست و سلولهای پوشش دهنده استخوان. نظیر سایر بافت‌های پیوندی در دوران جنینی، استخوان از سلولهای مزنشیم^۴ ایجاد می‌گردد. این سلولها امکان تقسیم و تمایز یافتن به سلولهای استخوان که به نام استئوپرو جنیتور شناخته می‌شوند را دارند. سلولهای استئوبلاست مسئول ایجاد استخوان جدید هستند. این سلولها ابتدا شروع به ترشح کلاژن نموده و سپس در سطح خویش پروتئینهای غیر کلاژنی ایجاد می‌نمایند، که امکان نگهداشتن مواد معدنی، که اکثراً ترکیبات کلسیم و فسفر موجود در جریان خون هستند، را دارند.

جدول ۱-۱ ترکیبات تشکیل دهنده استخوان [۱].

Inorganic phase	wt%
Hydroxyapatite	~60
Carbonate	~4
Citrate	~0.9
Sodium	~0.7
Magnesium	~ 0.5
Other traces: Cl ⁻ , F ⁻ , K ⁺ , Sr ²⁺ , Pb ²⁺ , Zn ²⁺ , Cu ²⁺ , Fe ²⁺	
Organic phase	
Collagen	~20
Water	~9
Non-collagenous proteins (osteocalcin, osteonectin, osteopontin, thrombospondin, morphogenetic proteins, sialoprotein, serum proteins)	~3
Other traces: Polysaccharides, lipids, cytokines	
Primary bone cells: osteoblasts, osteocytes, osteoclasts.	

استئوسایت ها سلولهای بالغی هستند که از استئوبلاست بدست می‌آیند و مسئول نگهداری استخوان هستند. این سلولها بعنوان عامل نقل و انتقال مواد معدنی میان استخوان و جریان خون عمل می‌کنند.

۳ . Osteoprogenitor Cells

۴ . Mesenchymal Cell

استئوکلاست‌ها سلولهای بزرگی هستند که در سطح معدنی استخوان و در مجاورت استخوان در حال جذب وجود دارند و مسئول جذب استخوان هستند؛ این سلولها با استفاده از آنزیمهای اسیدی، اجزاء معدنی و کلاژنی استخوان را حل می‌کنند. بخشهای معدنی حل شده از استخوان مجدداً درون جریان خون وارد شده و به سایر بخشهای بدن می‌رسند. سلولهای پوشش دهنده استخوان در امتداد سطح استخوان وجود دارند و مسئول تنظیم نمودن ورود و خروج مواد معدنی از بافت استخوان هستند. همچنین این سلولها در واکنش به برخی از هورمونها، اقدام به ساخت پروتئینهای خاصی می‌نمایند.

دو نوع بافت استخوانی در بدن وجود دارند: بافت استخوانی متراکم و بافت استخوانی اسفنجی.

بافت استخوانی متراکم بسیار سخت بوده و در استخوانهای پهن یا در تنه استخوانهای دراز و یا بصورت لایه ای روی قسمت اسفنجی استخوانها کشیده شده است. از نظر ریزساختار، بافت متراکم از مجموعه سیستمهای «هاورس» تشکیل شده است و در مرکز سیستم هاورس مجرای وسیع کانال هاورسین که حاوی رشته های عصبی و عروق مربوط به استخوان است وجود دارد. دورادور این مجرا تیغه های استخوانی بصورت لایه های هلالی شکل قرار گرفته اند. در فواصل این تیغه ها حفرات وسیعی که محتوی سلولهای استخوانی می باشند قرار گرفته اند. این حفرات بوسیله مجاری کوچکی به مجرای مرکزی هاورس مربوط می شوند.

در بافت اسفنجی سیستم هاورس بصورت فوق وجود ندارد و عملاً مجرای مرکزی هاورس دیده نمی شود، تیغه ها بطور نامنظم قرار داشته و عروق خونی در لابلای آنها پخش شده اند. تمامی سطح استخوان (باستثنای سطوح مفصلی که از غضروف شفاف پوشیده شده) از پوشش نازکی بنام ضریع استخوانی^۵ پوشیده می شود و در فاصله پوست و سطح استخوان یک لایه سلول زاینده استخوانی وجود دارد که انجام رشد عرضی استخوان بر عهده این لایه می باشد [۳].

۵ . Periosteum

سالهاست مشخص گشته که بافت استخوان طبیعی عمدتاً کامپوزیتی دو جزئی از مواد آلی - معدنی است. نانو کریستالهای معدنی آپاتیت در شبکه ای سه بعدی بافته شده از زنجیرهای کلاژنی (اکثراً کلاژن نوع یک) پخش شده اند. این ساختار نانو کامپوزیتی از ۶۰ درصد وزنی هیدروکسی آپاتیت به عنوان جزء معدنی در کنار ۲۵ درصد وزنی کلاژن و حدوداً ده درصد وزنی آب تشکیل شده است. اجزای باقی مانده استخوان شامل پروتئینهای غیر کلاژنی و سایر ترکیبات معدنی نظیر یونهای مس (Cu) و استرانسیم (Sr) می باشند [۱]. رشته های کلاژنی مسئول فراهم آوردن استحکام برشی استخوان هستند و در جهت وارد شدن فشار به استخوان مرتب شده اند. جزء معدنی استخوان نوعی کلسیم فسفات است که عموماً شامل هیدروکسی آپاتیت فقیر از کلسیم با نسبت Ca/P برابر ۱/۵ است که از لحاظ ترکیب شیمیایی مشابه تری کلسیم فسفات و از نظر ساختاری مشابه هیدروکسی آپاتیت است [۴]؛ همچنین در کنار هیدروکسی آپاتیت، فلورو آپاتیت و کربنات آپاتیت نیز در بافت استخوان یافت می شوند. مینرالهای آپاتیت موجود در استخوان به صورت نانو کریستالهای سوزنی شکل مسطحی به ابعاد حدود ۴۰ نانومتر طول، ۱۰ نانومتر پهنا و یک تا ۳ نانومتر ضخامت حضور دارند [۵، ۶]. هیدروکسی آپاتیت موجود در بدن انسان دارای ساختار آمورف و غیر کریستالی است که در مصارف پزشکی نیز همین نوع از هیدروکسی آپاتیت مدنظر است [۷]. ذرات هیدروکسی آپاتیت که از مدول الاستیسیته بالایی برخوردار هستند (۵۰ تا ۱۰۰ گیگا پاسکال [۲، ۷]) تا حدود زیادی مسئول حفظ صلیبیت استخوان هستند. بافت استخوانی قابلیت تطبیق خویش با شرایط تنش اعمالی را داشته و مقدار چگالی استخوان با مقدار تنشهای وارده به آن تغییر می کند.

این ساختار کامپوزیتی به واسطه اجزای تشکیل دهنده اش خواص مکانیکی منحصر به فردی دارد که رسیدن به آن از اهداف اصلی مهندسی مواد بوده است. ساختار مکانیکی بافت استخوان علاوه بر

۶. Calcium – deficient apatitic (cd HA)

دارا بودن استحکام مکانیکی بالا، دارای مدول الاستیک پایینی است که انعطاف پذیری قابل توجه آن را باعث گردیده است.

خواص مکانیکی اکثر مواد مهندسی معمول با کاربردهای پزشکی، بگونه ای است که در آن واحد، تنها تامین کننده یکی از ویژگیهای استحکام بالا یا چقرمه بودن هستند. لازم به ذکر است که در بافت استخوان عواملی که باعث استحکام و چقرمگی مناسب می شوند شامل استحکام مکانیکی پیوند میان رشته های کلاژن و ذرات هیدروکسی آپاتیت، کیفیت و تکامل رشته های کلاژن [۷] و تا حدود زیادی طرز قرار گرفتن یا به عبارتی نحوه تشکیل بلور نانو ذرات مینرالی هیدروکسی آپاتیت در داخل زمینه کلاژنی است. آپاتیت‌های سوزنی شکل در ماتریس رشته ای شکلی از کلاژن به نحوی قرار گرفته اند که محور C کریستال هیدروکسی آپاتیت در امتداد رشته های کلاژنی قرار گرفته است [۸]؛ و از کنار هم قرار گرفتن چند رشته کلاژنی مختلف لایه هایی با ضخامت ۳ تا ۷ میکرومتر تشکیل می شود که آنها نیز بصورت مارپیچی در راستای یک محور مشخص، استوانه ای را به وجود می آورند که ایجاد کننده سیستم هاورسین هستند. مجموعه این ساختار تامین کننده بافت استخوانی چقرمه و در عین حال مستحکم است.

۱-۳ مهندسی بافت

اهدای عضو از گذشته های دور به عنوان یک امر دور از ذهن مطرح بود ولی تحقق این ایده، به عنوان نخستین مقدمه از مجموعه پیشرفتهای در علم پزشکی و درمان نارسایی ها شناخته می شود. پس از سالها تحقیق و بررسی آزمایشگاهی، در سال ۱۹۵۴ در بیمارستانی در بوستون تیم پزشکی دکتر جوزف موری در طی یک عمل جراحی، کلیه ای از بدن یک برادر به برادر دو قلوی وی پیوند زد. این عمل جراحی، که بعدها وی را مفتخر به دریافت جایزه نوبل نمود، دریچه ای جدید به سوی

مجموعه ای از روشهای درمانی نوین گشود که در نهایت به مهندسی بافت ختم گشت. با درک روشهای خنثی سازی سیستم ایمنی بدن، بهبود روشهای جراحی و بیهوشی در دهه هفتاد میلادی آهنگ تکامل جراحی پیوند اعضا سیر انفجاری را تجربه نمود.

با فراگیرتر شدن عمل جراحی پیوند اعضا دشواریهای جدیدی ظهور نموده اند که بزرگترین آنها کمبود تعداد اعضای اهدا شده است. روشهای گوناگونی به منظور مواجهه با این چالش ارائه شده است؛ نظیر استفاده از اعضای بدن حیوانات، ایجاد کاشتنی های مصنوعی و بهبود روشهای جراحی برای بدست آوردن حداکثر بهره از اعضای اهدا شده^۷ و ... ولی با این وجود، کم بودن تعداد اعضای اهدا شده در برابر لیست طویل افراد در حال انتظار جهت پیوند اعضا از محدودیت ها و مشکلات مشهود بود. در سال ۱۹۸۵ اولین مقاله در زمینه مهندسی بافت توسط پزشکی بنام پل راسل منتشر شد که طی آن به فرایندی که توسط آن سلولهای آیلت^۸ یا بخشهای جدا شده ای از بدن یک شخص به شخص دیگری منتقل می شود، بدون اینکه کل عضو مذکور از بدن خارج گردد، اشاره شده است، ولی مطلب حایز اهمیت در این میان، معلق بودن سلولها، نداشتن یک ساختار اولیه برای شروع روند رشد و در عین حال محدودیت حجم بافتی است که می تواند به گونه ای موفقیت آمیز در بدن کاشته شود؛ چرا که در این حالت سلولها نایستی بیش از چند میکرون از شبکه های مویرگی بدن فاصله داشته باشند، تا با داشتن امکان مبادله مواد غذایی و همچنین ضایعات حاصل از سوخت و ساز سلولی امکان ادامه حیات را داشته باشند.

به صورت یک تعریف جامع می توان گفت:

مهندسی بافت حوزه چندگانه ای از دانش است که قصد دارد اصول مهندسی و علوم زیستی را در جهت گسترش جایگزینهای بیولوژیکی با هدف بازسازی، ترمیم و حفظ یا ارتقای قابلیت بافت به کارگیرد. بر خلاف کاربری بیومتریالهای کلاسیک، مهندسی بافت بر پایه شناخت از چگونگی شکل گیری و بازسازی

^۷. به عنوان مثال در جراحی اهدا کبد، اقدام به قطعه قطعه نمودن کبد اهدا شده و پیوند هر یک از قطعات به یک بیمار مختلف می نمایند. [۹]

^۸. Islet

بنا شده نه اینکه صرفاً هدف، کاشت یک قطعه جایگزین بافتی باشد. محققان امیدوارند تا با بکارگیری علوم مختلف از جمله فیزیک، شیمی، علم مواد، علوم بیولوژیکی و دارویی بتوانند به این هدف نائل آیند. سوال مطرح در اینجا این است که چه عواملی برای رشد بافتی مانند استخوان، پوست و غیره نیاز است. از دیدگاه بیولوژیکی برای این کار نیاز به سلول، ماتریس خارج سلولی، ارتباط میان سلولی (cell-cell interaction)، اندرکنش ماتریسها و سلولها و فاکتورهای رشد است [۱۰ و ۴۹ و ۵۰].

هر بافتی از یک ماتریس و دسته‌ای از سلولها تشکیل شده است. ماتریس مذکور یک داربست سه بعدی برای سلولها است که قابلیت امکان رشد سلولها را در محیط مناسبی که می‌سازد، فراهم می‌نماید. همچنین ماتریس بعنوان منبعی از آب، مواد غذایی، فاکتورهای رشد برای سلولها عمل می‌کند. بنابراین بمنظور بازسازی و حفظ بافت، جایگزینی موقتی جهت تکثیر سلولی و ایجاد ماتریس بین سلولی تا شکل گیری بافت جدید نیاز است. علاوه بر این داربست باید محیطی مناسب برای رگ زایی بافت جدید شکل گرفته باشد. بنابراین یک داربست سه بعدی با خصوصیات مناسب یک ضرورت جدی در مهندسی بافت شناخته می‌شود [۱۰]. ماتریسهای مورد استفاده در مهندسی بافت می‌توانند به دو گروه تقسیم گردند. ماتریسهای باز (Open Matrix)، که در آنها مایعات بیولوژیک بدن امکان ورود و خروج و جریان یابی در میان ماتریس را دارند. چنین مجموعه ای پس از مدتی جزء تفکیک ناپذیری از سلولهای بافت هدف^۹ می‌شود. و نوع دوم ماتریسها، ماتریسهای بسته (Closed Matrix) هستند. در این نوع از ماتریسها سلولها توسط غشاء متخلخلی احاطه شده اند و در حالی که اجازه عبور مواد غذایی یا گازها را از میان خویش می‌دهند در برابر عبور مولکول های بزرگتر نظیر اجزای سیستم ایمنی بدن مقاومت می‌نمایند.

برای مثال نتایج یک آمار گیری نشان می‌دهد که فقط در ایالات متحده سالانه حدود پانصد هزار بیمار به دلیل شکستگی استخوان بستری می‌شوند. استخوان یکی از معدود بافتهای است که این قابلیت را دارد

۹. Target Cells

که اگر صدمه ببیند دوباره ترمیم شود. شکستگی های استخوانی معمولاً به منظور ترمیم خویش بجز نیاز به بی حرکت باقی نگاه داشته شدن اجزاء آسیب دیده برای مدت زمانی معین، به درمان دیگری نیاز ندارند. ولی در مواردی که آسیب استخوانی شدید باشد، تولید استخوان صورت نخواهد گرفت (Non-union) که در طی آن استخوان به قطعات بسیار ریزی تبدیل می شود. بطوریکه در این حالت موضع شکستگی بسیار وسیعتر از آن است که بصورت خود بخود بهبود یابد، همچنین مواردی از قبیل ایجاد عفونت یا بیماریهای خاص نیز، باعث صلب امکان بهبودی خود به خودی استخوان می گردند. در چنین شرایطی، با از دست رفتن تکیه گاه استخوانی، بافتهای عضلانی در کوتاه مدت دچار صلب امکان تحرک و در نهایت تحلیل رفتن عضلات در ارتباط با این بخش از اسکلت استخوانی بدن بیمار می شوند. ترمیم چنین نقصهایی نیازمند دخالت درمانی جهت بازگشت ساختار به وضعیت پیش از آسیب خود دارد. مکانیزمهای درمانی ناهنجاریهای استخوانی به دو دسته تقسیم می شوند، مکانیزم اول عبارتست از قرار دادن عضوی دائمی در درون بدن بیمار که پشتیبانی مکانیکی کافی از بافت عضلانی و نیروهای ناشی از تحرک بدن را به همراه آورد که نمونه آشنای این مکانیزم درمانی ایمپلنتهای فلزی هستند. محدودیت عمده این روش ایجاد تمرکز تنش در بخشهایی از استخوان به دلیل عدم سازگاری خواص کاشتنی با بافت استخوانی اطراف و همچنین امکان ایجاد عفونت و سمیت سلولی در اثر استفاده از سیمانهای استخوانی و یا خوردگی بخشهای فلزی ایمپلنت است.

مکانیزم دوم به منظور درمان نارساییهای استخوانی عبارتست از پر نمودن فضاهای خالی توسط بافت استخوانی که بصورت آلوگرفت^{۱۰} ویا اتوگرفت^{۱۱} است. در حالت آلوگرافت فضاهای خالی توسط بافت استخوانی گرفته شده از بدن انسانها یا حیوانات فوت شده بدست می آید. از جمله مواردی که در این میان می توان به عنوان نمونه اشاره نمود، استفاده از سخت شامه انسانهای فوت شده برای درمان بخشهای

۱۰. Allograft

۱۱. Autograft

صدمه دیده جمجمه بیماران است. این قطعات از جمجمه افراد اهدا کننده ای که سوابق پزشکی آنان مورد بررسی قرار گرفته و از نظر ابتلا به بیماریهایی نظیر ایدز و هیپاتیت میرا شناخته شده اند جدا شده و پس از بریده شدن در ابعاد و اشکال گوناگون استریل گشته و در درجه حرارتهای پائین منجمد می گردند. بدیهی است که سخت شامه تهیه شده بدین صورت فاقد هر گونه سلول زنده ای می باشد. قرار دادن این بخش در منطقه آسیب دیده باعث فراهم آوردن داربستی می گردد که توسط آن بافت استخوانی بیمار در اطراف محل نارسایی فرصت نفوذ و ایجاد ماتریس خارج سلولی کامل به همراه بخشهای سلولی را می یابد. علیرغم معمول بودن و حتی حضور تجاری این نوع از قطعات در بازار تجهیزات پزشکی، همواره خطر ایجاد عفونتهایی نظیر ایدز و یا واکنش نشان دادن سیستم ایمنی بدن بیمار در مقابل این نوع از پیوندها وجود دارد. از طرفی دیگر انجام فرآیند آماده سازی بر روی این نوع از قطعات می تواند باعث کاهش فاکتورهای لازم جهت القای استخوانی^{۱۲} از سوی داربست گردد و باعث کاهش تاثیر درمانی آن شود. استفاده از روش اتوگرفت به دلیل محدود بودن بخشهایی از اسکلت فرد بیمار که امکان برداشته شدن بدون آسیب جدی به مجموعه اسکلت بیمار دارند، فوق العاده محدود است.