بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه آزاد اسلامی

واحد تهران مرکزی

دانشکده علوم پایه،گروه شیمی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

گرایش:کاربردی

عنوان

ساخت کانال هدایت عصبی سرامیک/ژلاتین و کاربرد آن در ترمیم عصب سیاتیک در مدل حیوانی

استاد راهنما

دکتر افسانه امیری

استاد مشاور

دکتر محمدرضا نورانی

پژوهشگر

معصومه فروتن کودهی

بهار ۹۱

تقدیم به پدرم صادقانه ترین حرف دفتر زندگیم

که دستان پرتوانش همچو کوه مرا حمایت می کند و

از پرتو شمع وجودش کلبه حیاتم روشن و

از گرمی حضورش سرای وجودم همیشه گرم است.

تقدیم به مادرم آسمانی ترین آیه عشق

که وجودش زیباترین هدیه ای بود که

خداوند مرا لایق آن دانست.

تشکر و قدردانی

حمد و سپاس معبودی بی مانند و مهربان را که هرگز مرا تنها نگذاشت، منت آن یگانه را سپاس می گویم که هرچه دارم از اوست.

با سپاس فراوان از:

سرکار خانم دکتر افسانه امیری که همواره مرا مورد لطف و عنایت شان قرار دادند.

استاد گرامیم جناب آقای دکتر محمدرضا نورانی که از تجربیات ایشان برخوردار شدم و همیشه مدیون و سپاسگزار لطف ، توجه و حمایت بی دریغشان خواهم بود.

و در پایان از پدر و مادر عزیزم که بالهای خود را گسترانیدند و با تحمل دشواری ها ، سبب شدند تا در کامل آسودگی خیال و فراغت بال، شوق آموختن در من زنده بماند صمیمانه سپاسگزارم.

تعهد نامه اصالت پایان نامه کارشناسی ارشد

اینجانب معصومه فروتن کودهی دانش آموخته مقطع کارشناسی ارشد نا پیوسته به شماره دانشجویی ۸۸۰۸۳۸۳۷۰۰۰در رشته شیمی کاربردی که در تاریخ ۱۳۹۱/۳/۲۱ از پایان نامه خود تحت عنوان: با کسب نمره ۲۰ و درجه کارشناسی ارشد.دفاع نموده ام بدینوسیله متعهد می شوم :

۱- این پایان نامه حاصل تحقیق و پژوهش انجام شده توسط اینجانب بوده و در مواردی که از دستاوردهای علمی و پژوهشی دیگران (اعم از پایان نامه ، کتاب ، مقاله و ...) استفاده نموده ام ، مطابق ضوابط و رویه های موجود ، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در فهرست ذکر و درج کرده ام .

۲- این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح ، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاهها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است .

۳- چنانچه بعد از فراغت از تحصیل ، قصد استفاده و هرگونه بهره برداری اعم از چاپ کتاب ، ثبت اختراع و ... از این پایان نامه داشته باشم ، از حوزه معاونت پژوهشی واحد مجوزهای مربوطه را اخذ نمایم .

۴- چنانچه در هر مقطع زمانی خلاف موارد فوق ثابت شود ، عواقب ناشی از آن را بپذیرم و واحد دانشگاهی مجاز است با اینجانب مطابق ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت ابطال مدرک تحصیلی ام هیچگونه ادعایی نخواهم داشت .

نام و نام خانوادگی :معصومه فروتن کودهی

تاریخ و امضاء :

بسمه تعالی

درتاریخ :۱۳۹۱/۳/۲۱

دانشجوی کارشناسی ارشد خانم معصومه فروتن کودهی از پایان نامه خود دفاع نموده و با نمره ۲۰ بحروف بیست و با درجه عالی کارشناسی ارشد مورد تصویب قرار گرفت .

امضاء استاد راهنما

بسمه تعالي

دانشكده علوم پايه گروه شيمی

****

(اين چكيده به منظور چاپ در پژوهش نامه دانشگاه تهيه شده است)

نام واحد دانشگاهي : تهران مركزي كد واحد: ۱۰۱	**كد شناسايي پايان نامه : ۱۰۱۳۰۳۰۳۸۹۲۰۱۱**
عنوان پايان نامه : ساخت کانال هدایت عصبی سرامیک/ژلاتین و کاربرد آن در ترمیم عصب سیاتیک در مدل حیوانی	
نام و نام خانوادگي دانشجو : معصومه فروتن کودهی **شماره دانشجوئي : ۸۸۰۸۳۸۳۷۰۰۰** **رشته تحصيلي : شیمی کاربردی**	**تاريخ شروع پايان نامه :۱۳۹۰/۰۲/۰۱** **تاريخ اتمام پايان نامه : ۱۳۹۱/۰۳/۲۰**
نام و نام خانوادگی استاد راهنما : افسانه امیری **نام و نام خانوادگی استاد مشاور: محمدرضا نورانی**	
آدرس و شماره تلفن : تهران- اتوبان شهید بابایی- شهرک شهید بهشتی- لادن ۲۵- طبقه ۴- واحد۴۴ ، ۰۹۱۲۶۱۳۱۹۴۷	

چكيده پايان نامه (شامل خلاصه، اهداف، روش هاي اجرا و نتايج به دست آمده) :

صدمه به عصب محیطی در بیماران مبتلا به تروما شایع است و ۴,۵ ٪ از همه آسیب بافت نرم همراه نقص اعصاب محیطی است. آسیب اعصاب محیطی منجر به کاهش طول عمر عملکرد و تغییر شکل دائمی می گردد. طراحی کانال های تشکیل شده از مواد طبیعی و مصنوعی، در حال حاضر برای بازسازی بافت آسیب دیده به طور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرد.

در این پژوهش کانال هدایت عصبی، از مخلوط محلول آبي ژلاتین با پودر نانوساختاري شیشه ی بیواکتیو سنتز شده به روش سل - ژل تهیه شد. بعداز تهیه محلول، قالب شیشه ای در محلول غوطه ور شده و توسط فرآیند خشك سازي انجمادي، محتواي آب آن توسط تصعید خارج گردید. کانال ها با قطر داخلی و خارجی به ترتیب ۱,۶ و ۱,۸ میلی متر و طول ۱۲ میلی متر طراحی شدند.

ویژگی های پودر نانو شیشه زیستی و کانال ها با استفاده از میکروسکوپ انتقال الکترونی (TEM)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، طیف سنجی مادون قرمز (IR-FT) و پراش اشعه ایکس (XRD) مشخص شد. جهت بررسي ميزان زيست سازگاري كانال هاي تهيه شده از سلول هاي تخمدان همستر چینی تحت محیط کشت DMEM استفاده شد که نتایج نشان داد که کانال ها سمیت نداشتند و سلول ها به دیواره کانال متصل شده بودند.

در مرحله ی بعد کانال ها بر روی۱۰ میلی متر نقص عصب سیاتیک رت در درون بدن قرار گرفت. بعد ۶ هفته کانال ها بیرون آورده شدند که بررسی بافت شناسی ترمیم عصب را تائید کرد.

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، کانال ژلاتین- شیشه ی بیواکتیو توانست کمک شایان توجهی در رشد و ترمیم عصب سیاتیک داشته باشد.

واژه های کلیدی: شیشه بیواکتیو- ژلاتین- مهندسی بافت- اعصاب محیطی- کانال هدایت عصبی- تخلخل- سل ژل

نظراستادراهنما براي چاپ درپژوهش نامه دانشگاه مناسب است ☐ تاريخ وامضا :

مناسب نيست ☐

چکیده:

صدمه به عصب محیطی در بیماران مبتلا به تروما شایع است و ۴,۵ ٪ از همه آسیب بافت نرم همراه نقص اعصاب محیطی است. آسیب اعصاب محیطی منجر به کاهش طول عمر عملکرد و تغییر شکل دائمی می گردد. طراحی کانال های تشکیل شده از مواد طبیعی و مصنوعی، در حال حاضر برای بازسازی بافت آسیب دیده به طور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرد.

در این پژوهش کانال هدایت عصبی، از مخلوط محلول آبي ژلاتین با پودر نانوساختاري شیشه ی بیواکتیو سنتز شده به روش سل - ژل تهیه شد. بعداز تهیه محلول، قالب شیشه ای در محلول غوطه ور شده و توسط فرآیند خشك سازي انجمادي، محتواي آب آن توسط تصعید خارج گردید. کانال ها با قطر داخلی و خارجی به ترتیب ۱,۶ و ۱,۸ میلی متر و طول ۱۲ میلی متر طراحی شدند.

ویژگی های پودر نانو شیشه زیستی و کانال ها با استفاده از میکروسکوپ انتقال الکترونی (TEM)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، طیف سنجی مادون قرمز (IR-FT) و پراش اشعه ایکس (XRD) مشخص شد. جهت بررسي میزان زیست سازگاري کانال هاي تهیه شده از سلول هاي تخمدان همستر چینی تحت محیط کشت DMEM استفاده شد که نتایج نشان داد که کانال ها سمیت نداشتند و سلول ها به دیواره کانال متصل شده بودند.

در مرحله ی بعد کانال ها بر روی۱۰ میلی متر نقص عصب سیاتیک رت در درون بدن قرار گرفت. بعد ۶ هفته کانال ها بیرون آورده شدند که بررسی بافت شناسی ترمیم عصب را تائید کرد.

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، کانال ژلاتین- شیشه ی بیواکتیو توانست کمک شایان توجهی در رشد و ترمیم عصب سیاتیک داشته باشد.

واژه های کلیدی: شیشه بیواکتیو- ژلاتین- مهندسی بافت- اعصاب محیطی- کانال هدایت عصبی- تخلخل- سل ژل

فصل اول

مقدمه

۱-۱مقدمه

یکی از معضلاتی که جوامع بشری اعم از صنعتی و غیر صنعتی با آن مواجهند، عوارض جبران ناپذیرآسیب به سیستم عصبی است. جراحتهای ناشی از عوارض جنگ، حوادث رانندگی، سوانح شغلی، بلایای طبیعی مانند زلزله و حتی مصدومیت‌های ورزشی که منجر به آسیب اعصاب محیطی می گردد، علاوه بر هزینه های سنگین درمان، پیامدهای ناگواری چون قطع عضو، معلولیت های مادام العمر، ازدست دادن شغل و موقعیت اجتماعی را به همراه دارند.

آن گونه که تحقیقات نشان می دهد سالانه بیش از ۹۰ هزار نفر در سراسر دنیا دچار آسیب های ناشی از سیستم های عصبی می‌شوند [۱] که تخمین زده می‌شود که حداقل ۱۰ هزار نفر از این تعداد به نوعی دچار آسیب به فیبر های عصبی می‌شوند[۲]. از این رو فعالیت در زمینه ترمیم و بازسازی عصب به طوریکه امکان بازگشت فعالیت های عملکردی نورون پس از جراحت و یا تخریب عصبی امکانپذیر باشد، به سرعت در حال رشد است. در طی سالیان متمادی محققین همواره در تلاش برای ارائه راه حل مناسب بوده‌اند و از ابعاد گوناگون مسئله ترمیم عصب را مورد بررسی قرار داده‌اند.

امروزه مبحث مهندسی بافت از جایگاه بسیار مهمی در زمینه علوم و فناوری برخوردار است، بطوری که مطالعات و تحقیقات بسیاری در سرتاسر دنیا، به ویژه در اکثر محافل علمی و پژوهشی، به خود معطوف کرده است. با در نظرگرفتن پتانسیل های زیاد این فناوری در درمان بسیاری از این بیماری ها انتظار می رود، مهندسی بافت به عنوان یکی از بهترین و بی نظیر ترین گزینه های درمانی در مداوای بسیاری از نقص ها و بیماری ها مطرح باشد، به ویژه آن هایی که هنوز از یک شیوه درمانی قطعی برخوردار نیستند. بر خلاف كاربري بيومتريالهاي كلاسيك، مهندسي بافت بر پايه شناخت از چگونگي شكل گيري و بازسازي بنا شده نه اينكه صرفا هدف، كاشت يك قطعه جايگزين بافتي باشد. محققان اميدوارند تا با بكارگيري علوم مختلف از جمله فيزيك، شيمي، علم مواد، علوم بيولوژيكي و دارويي بتوانند به اين هدف نائل آيند. در حال حاضر از فنون مهندسی بافت برای ترمیم و بازسازی بافت ها و اندام هایی نظیر پوست، استخوان، غضروف، کبد، مثانه، لیگامان، اعصاب، دریچه های قلب و.... استفاده می گردد، بطوری که در زمینه های یاد شده موفقیت های جالب توجهی حاصل شده است و هر روز بر دامنه آن افزوده می شود[۳-۱۶].

ترميم صدمات اعصاب محيطي يكي از مشكلات پيچيده علم پزشكي و جراحان است. تاكنون روشهاي مختلفي مانند پيوند اتوگرافت [۱۷]، سوچور اپي نوری [۱۸]، پيوند سلول هاي شوان [۱۹] و پيوند سلول هاي مغزاستخوان براي اين منظور بكار رفته است[۲۰] اماموفقيت هاي كسب شده در اين زمينه ناچيز بوده است.

بنابراين تلاش براي يافتن يک جايگزين مناسب که در محل قطع عصب قرار گيرد و منجر به رشد آکسون و بهبود عملکرد شود همواره مورد توجه محققين بوده است. اعصاب محيطي بر خلاف سيستم عصبي مرکزي داراي ظرفيت هايي براي ترميم مي باشد، اما به شرايط محيطي مناسب و فاکتورهاي رشد حمايت کننده نياز دارد. علي رغم اينکه در پيوند اتوگرافت نتايج مناسبي کسب مي شود در بسياري از موارد مانند محدوديت منابع، از بين رفتن حس و حرکت در محلي که عصب براي پيوند برداشته مي شود و انجام چندين عمل جراحي از معايب اين پيوند است. استفاده از پيوند اپي نوريال که به شکل پيوند دو انتهاي عصب صورت مي گيرد رايج ترين روش براي ترميم اعصاب محيطي است. اما فاصله بين دو انتهاي عصب قطع شده نبايد زياد باشد که منجر به فشار و کشش بر دو انتهاي عصب شود. از آنجا که در برخي از ضايعات، طول زيادي از عصب از بين مي رود که امکان پيوند اتوگرافت يا پيوند اپي نوريال وجود ندارد. براي اين منظور ايجاد يک جايگزين مناسب براي پيوند بين انتهاي ديستال و پرگزيمال عصب که منجر به رشد آکسون و بهبود عملکرد شود از اهميت ويژه اي برخوردار است. استفاده از مواد بيولوژيک يا مواد سنتتيک به شکل يک کانال هدايت عصب و به صورت يک پل در محل قطع، روز به روز بيشتر مورد توجه محققين قرار گرفته است، لذا استراتژي هاي مانند کانال هدايت عصب [۲۱] مورد توجه قرار گرفته است. کانال لوله های طبیعی یا مصنوعی، (NGCs)های راهنمای عصب هستند که شکاف بین دو انتهای عصب بریده شده را پل می زنند و علاوه بر کمک به رشد آکسون، تشکیل بافت اسکار را به حداقل می رسانند[۲۲] و کشش را در ناحیه ترمیم عصب کاهش می دهد[۲۳].

در یک تعریف کلی، مهندسی بافت فنی در جهت ترغیب و تشویق بافت های آسیب دیده برای بازسازی خود به کمک سلول، زیست مولکول ها و ساختار های نگهدارنده مکانیکی است. به عبارت بهتر، هدف مهندسی بافت بازگرداندن حافظه بافت های آسیب دیده به زمان های پیشین (به دوران جنینی و مراحل اولیه رشد) برای فراهم آوردن قابلیت مجدد رشد و بازسازی آنهاست.

هر بافتي از يك ماتريکس و سلول ها تشکيل شده است. ماتريکس مذکور يك کانال هدايت عصبی سه بعدي براي سلول ها است که قابليت امکان رشد سلول ها را درمحيط مناسبي فراهم مي‌نمايد. همچنين ماتريکس به عنوان منبعي از آب، مواد غذايي و فاکتورهاي رشد براي سلول ها عمل مي‌کند. بنابراين به منظور بازسازي و حفظ بافت، جايگزيني موقتي جهت تکثير سلولي و ايجاد ماتريکس بين سلولي تا شکل گيري بافت جديد نياز است. کانال های هدایت عصبی باید بتواند محیطي مناسب نيز براي رگ زايي بافت جديد شکل گرفته باشد. بنابراين يك کانال هدايت عصبی سه بعدي با خصوصيات مناسب يك ضرورت جدي در مهندسي بافت شناخته مي‌شود. مواد طبیعی و مصنوعی بسیاری طراحی و ساخت کانال های مهندسی و بازسازی بسیاری از بافت‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند. با کنترل کافی ویژگی‌های کانال شرایط بهینه برای بقا و تکثیر سلولی و به دنبال آن ایجاد بافت حاصل می شود. پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر قابل جذب با توجه به کاربرد گسترده‌شان در داربست‌های بافت استخوانی و بافت نرم بسیار مورد توجه می‌باشند[۲۴]. مواد به کار رفته در ساخت کانال ها باید از نقطه نظر خواص شیمیایی، فیزیکی، مکانیکی و زیست شناختی مشابه بافت زنده مورد نظر انتخاب شود و فرایند تولید ساختارهای سه بعدی از آن به راحتی امکان پذیر و فرایند تکرار پذیر باشد. به همین منظور کانال های متخلخل سه بعدی مختلفی از زیست مواد پلیمری تخریب پذیر طبیعی و مصنوعی و همچنین زیست سرامیک ها برای

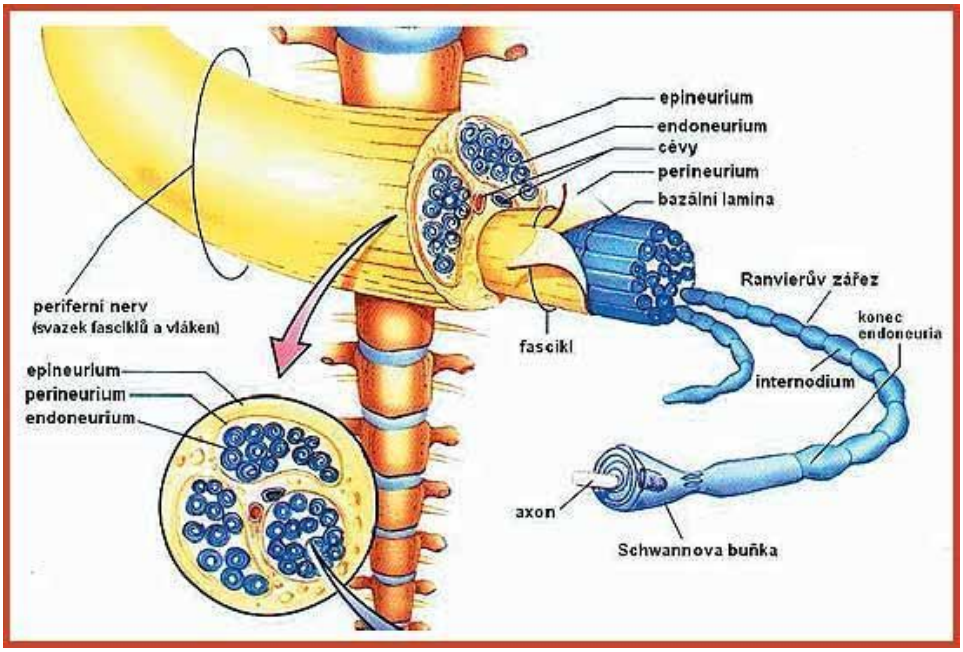
کشت سلول های تمایز یافته یا سلول های بنیادی در مهندسی بافت استفاده می شود.

مواد کامپوزیتی نقش قابل توجهی در ساخت و توسعه ی کانال های قابل جذب و بیواکتیو دارند[۲۵]. از جمله روش‌هایی که برای بالا بردن بیواکتیویتی مواد می‌توان به آن ها اشاره کرد عبارتند از: استفاده از بیوسرامیک‌ها به عنوان پرکننده و یا پوشش‌دهنده‌ی سرامیکی ماتریکس‌های پلیمری متخلخل می باشند. شیشه‌های بیواکتیو دسته‌ی مهمی از موادی هستند که قادر به ایجاد پاسخ‌های بیولوژیک خاص درون تنی در نتیجه‌ی تشکیل پیوند قوی میان بافت زنده و ماده می باشند. بیوشیشه (45S5) با ترکیبی از SiO_2، CaO و P_2O_5 عضوی از خانواده‌ی شیشه‌های بیواکتیو می باشد. یکی از مزیت‌های قابل توجه شیشه ی بیواکتیو امکان برقراری پیوند آن با هر دو بافت نرم و سخت می‌باشد. گزارشات بسیاری نشان میدهد که بیوشیشه (45S5) بصورت یک داربست زیست سازگار، باعث هدایت آکسون های خارجی دوباره رشد کرده در محیط بدن شود.

۱ـ ۲ عصب:

۱ـ۲ـ۱ معرفی عصب

پیکره عصب محیطی شامل آکسون های حسی و حرکتی و محافظت کننده شماری از سلول ها همچون شوان و فیبروبلاستها می باشند، آکسون هر یک از اعصاب محیطی که به وسیله میلین پوشیده شده است به وسیله نسج همبندی به نام اندونوریوم (endoneurium) پوشیده شده است(شکل ۱).



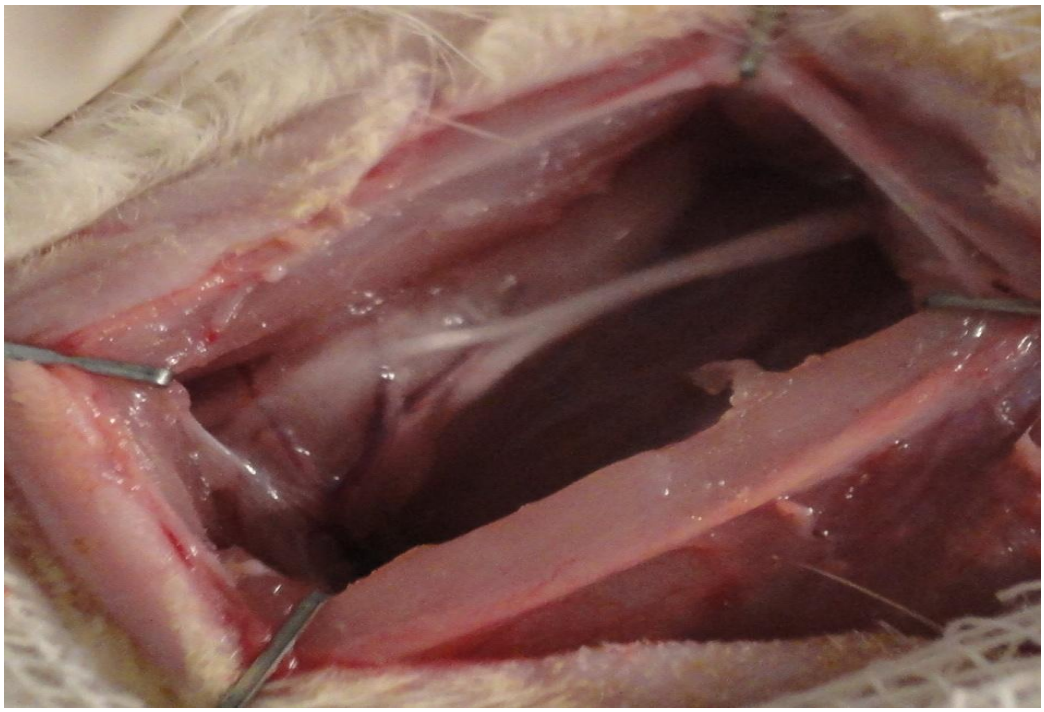
شکل ۱ـ۱ آناتومی بخش عرضی یک عصب محیطی

یک دسته از آکسون ها (فاسیکول) توسط غلاف محکم تری از بافت همبند به نام پری نوریم (perineurium)

پوشیده شده است. این غلاف علاوه بر محافظت الیاف عصبی شامل عروقی است که تغذیه عصب را تامین می کند. چند فاسیکول که یک عصب محیطی را تشکیل می دهند به وسیله غلاف نسبتاً محکمی که حالت ارتجاعی نسبتاً خوبی دارد به نام اپی نوریوم (eipneurium) پوشیده شده که عروق خوبی در ضخامت آن وجود داشته و تغذیه عصب را تامین می کند. این غلاف نسبتاً ضخیم بوده و با توجه به خاصیت ارتجاعی خوبی که دارد عصب را در مقابل کشش های وارده به آن محافظت می نماید[۲۶-۲۸].

۱-۲-۲ عصب سیاتیک

سیاتیک (sciatic nerve)، عصب سیاتیک بلندترین و بزرگترین عصب بدن است. این عصب بعد از خروج از لگن در پشت باسن و ران به سمت پایین آمده و حس پوست پشت ران و حرکت عضلات پشتی ران را تامین میکند. کمی بالاتر از زانو به دو شاخه تیبیال و پروتئال تقسیم شده و این شاخه ها تمامی حس و حرکت زانو و پایین تر از آن را تامین می کنند.



شکل1- ۲ عصب سیاتیک

۱-۳ آسیب عصب محیطی

عوامل مختلفی می‌توانند منجربه ضایعه یک عصب محیطی گردند، که برخی از این عوامل عبارتند از:

- بریدگی

- له شدگی
- ضربه مستقیم
- کشش عصب محیطی
- گیر افتادن(به دام افتادن)عصب در نواحی خاص
- گاهی به هنگام شکستگی استخوان‌ها و دررفتگی مفاصل
- بیماری ها(مثلا سندرم گیلن باره، سندرم پس از فلج اطفال، دیابت و...)
- تومورها

۱-۳-۱مراحل آسیب به اعصاب محیطي

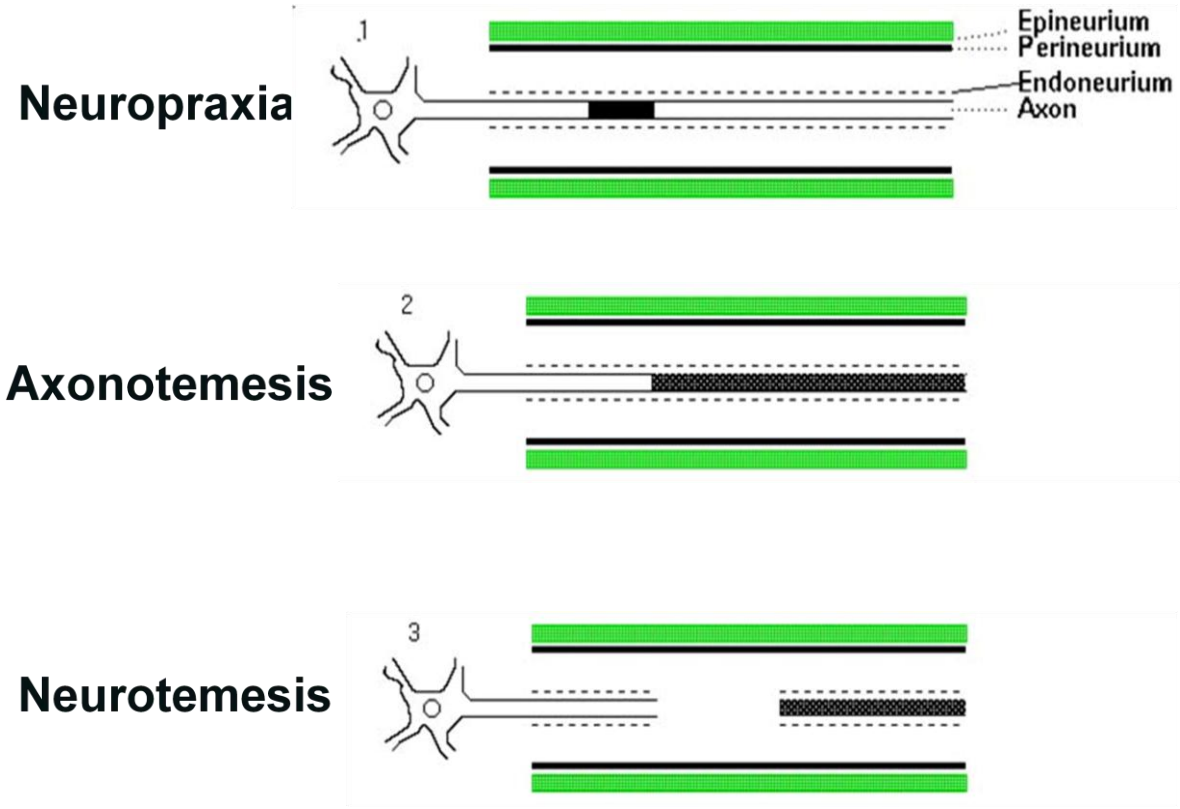
Lundbog مراحل آسیب به اعصاب محیطي را چنین بیان مي‌کند:

به دنبال آسیب به تنه‌ي عصبي با توجه به محل آسیب، درجات مختلفي از ناتواني رخ مي‌دهد. فشار کم موضعي، باعث بسته‌شدن عروق ریزداخل عصب شده و هدایت پیام عصبي را موقتاً بلوك مي‌کند. در صورتیکه این بلوك موقتي، هفته‌ها یا ماهها طول بکشد نورواپراکسیا[۱] نامیده مي‌شود. در این بلوك هدایتي موضعي، تداوم اکسونها حفظ شده و تحریك‌پذیري ساختمان هاي عصبي و بافتهاي عضلاني در پایین محل ضایعه دست نخورده مي‌ماند. آسیبهاي شدیدتر یا کشیدگي، ممکن است موجب از دست‌رفتن تداوم اکسونها در محل ضایعه گردد. این ضایعه اکسونوتمسیس[۲] نامیده مي‌شود، که در آن اکسون ها دژنره مي‌شوند، اما از آنجا که لوله‌هاي اندونوریال حفظ مي‌شوند، پیش‌آگهي آن خوب است. در این آسیب جابجایي آکسوني دیده نمي‌شود و ترمیم صورت مي‌گیرد. از دست‌رفتن تداوم تمام تنه‌ي عصبي از جمله لوله‌هاي اندونوریال، پري‌نوریوم و اپي‌نوریوم نوروتمسیس[۳] نامیده میشود. این ضایعه آسیب کامل تنه‌ي عصبي است.

۱Neuroapraxiz

۲Axonotemesis

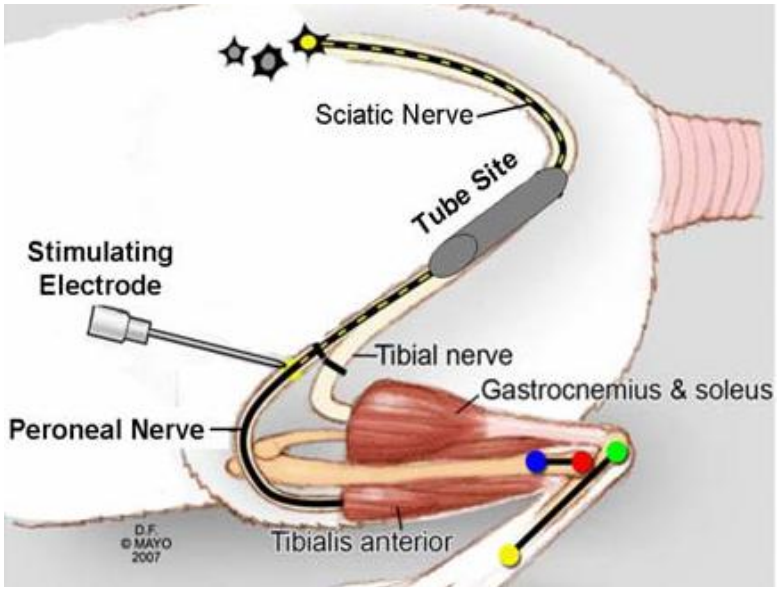
3 Neurotemesis



شکل۱-۳ طبقه بندی آسیب به عصب محیطی (Lundborg)

۱-۴ ترمیم اعصاب محیطی (Peripheral Never Repair)

کانال های هدایت عصب ، برای ایجاد برقراری پلی به اندازه ی ۱۲ میلی متر در شکاف نمونه ی آسیب عصب سیاتیک موش استفاده شده است.

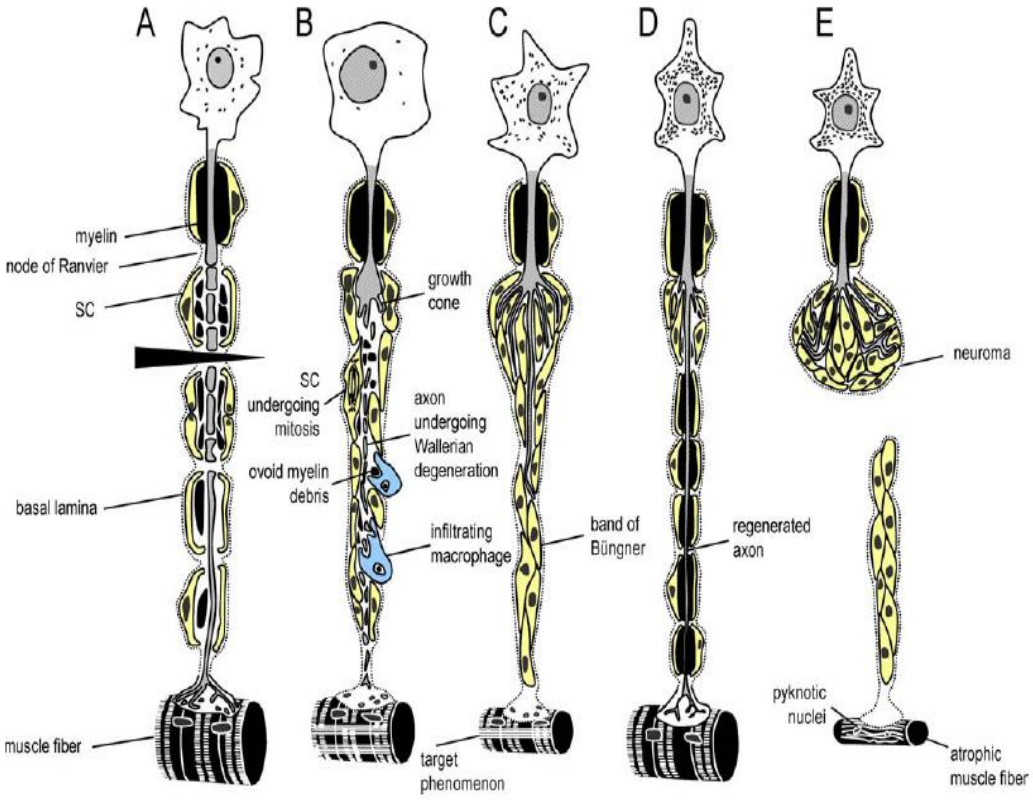


شکل۱ -٤ نشانگر موقعیت لوله عصب و آنالیز نقاط حرکتی در موش می باشد

بهبودی اعصاب آسیب‌دیده روند پیچیده‌ای است که توسط فاکتورهای موضعی و سیستمیک مختلفی تنظیم می‌شود. همانطور که بیان شد، در اثر آسیب به عصب محیطی سلسله حوادث و تغییرات بیوشیمایی و مورفولوژیکی تحت عنوان والرین دژنراسیون آغاز خواهد شد. دژنراسیون آکسون انتهایی تا مسافتی از محل قطع عصب اتفاق می افتد. بعد از دژنراسیون، رشته‌های میلینه و غیرمیلنه از قطعه‌ي بالایی جوانه خواهد زد. واحدهای رژنره‌ای شکل گرفته، تلاش خواهد کرد تا قطعه‌ي پایینی را دوباره عصب‌دهی نماید. اما در بعضی موارد به علت فاصله‌ي زیاد بین دو قطعه‌ي عصب، تشکیل نوروما و بافتهای اسکار عصب‌دهی مجدد خودبخودی انجام نخواهد شد. در این صورت مداخله‌ي جراحی برای ترمیم عصب، ضروری خواهد بود. هدف از ترمیم عصب، هدایت موفقیت‌آمیز رشته‌های رژنره شده به داخل قطعه‌ي دور، با حداقل از دست رفتن رشته ها، در خط اتصال است [۲۹]. تحقیقات نشان می‌دهد که در نمونه‌های جانوری میزان رشد آکسون بعد از قطع کامل، ۳/۵ – ۲ میلي متر در روز و به دنبال له‌شدن عصب ۴/۵ – ۳ میلي متر در روز می‌باشد. در انسان رشد آکسون ۲ – ۱ میلي متر در روز تخمین زده شده است[۳۰].

۱-۴-۱- اصول کلی ترمیم عصب

روشهاي ترمیم عصب به تکنیک‌های ترمیم مستقیم و ترمیم گرافت تقسیم می‌شوند. ترمیم‌های مستقیم نیز به ترمیم اپی‌نوریال، ترمیم گروه فاسیکولار و ترمیم فاسیکولار تقسیم میشوند. ترمیم عصب با استفاده از میکروسکوپ جراحی یا لوپ انجام میشود. تشریح دقیق قطعات عصب از بافتهای مجاور ضروری است. در صورتیکه تعداد بخیه‌ها باعث تشکیل بافت اسکار زیادی گردد، باید تعداد آن به حداقل برسد. در ترمیم اپی نوریال مستقیم، قطعات پروگزیمال و دیستال عصب در محل آسیب تمیز شده تا اپی‌نوریوم و فاسیکول‌ها کاملاً مشخص گردند. خون از سطح قطعات پروگزیمال و دیستال باید با سالین ایزوتونیک شسته شوند. قطعات باید به حد کافی قابل حرکت باشند تا ترمیم بدون کشش انجام گیرد[۲۹] .



شکل۱- ٥ نمایشگر آسیب به عصب محیطی و جریان ترمیم آن

A: آسیب اولیه (در چند روز ابتدائی) ، تخریب ناحیه ای همراه با آسیب آکسون و میلین.

B: آسیب در حد متوسط (از چندین روز تا چندین هفته), فرآیند تخریب تا رسیدن به تخریب کامل با نفوذ ماکروفاژ برای حذف باقی مانده ی تخریب بافت.

C: تعداد بیشماری از جوانه های آکسونی که بصورت مستمر در مناطق آسیب دیده حرکت می کند (در طول چندین هفته تا چندین ماه)

D: ترمیم مطلوب آکسون

E: نقصان در روند ترمیم و عبور جوانه های آکسونی در محل آسیب دیده (احتمالاً بخاطر تشکیل بافت اسکار یا ازدست رفتن بخشی از عصب) که می تواند نتیجه در تشکیل نوروما داشته باشد.

۱-۴-۲ ترمیم اپی‌نوریال (Epineureal Repair)

ترمیم مستقیم اپی‌نوریال[1]، شایع‌ترین متد ترمیمي است که و در موارد قطع عصب بکار می‌رود. بخیه‌ها از داخل غلاف اپی‌نوریال عبور داده می‌شوند. باید توجه داشت، در این ترمیم قطعات پروگزیمال و دیستال باید بدون کشش و همراه با همراستایی کامل آناتومیک باشد. معمولاً در این ترمیم ازنخ بخیه نایلون غیرقابل جذب ۰ – ۸ تا

1-Epineural

۰ – ۱۰ استفاده می‌شود. ترمیم عصب با قرار دادن دو بخیه‌ي جانبی در اپی‌نوریوم که ۱۸۰ درجه از همدیگر جدایند، شروع میشود. این روش کمک میکند تا از چرخش قطعات جلوگیری شود. سپس بخیه‌ي دیگری در بخش پشتی زده می‌شود. نباید اپی نوریوم آنقدر محکم به هم متصل شود که باعث عدم راستایی یا عدم مطابقت دستجات نسبت به یکدیگر گردد. بنابراین وجود یک فاصله‌ي کوچک بین اپی‌نوریوم می‌تواند توسط بخیه حفظ شود. ترمیم اپی‌نوریال نسبت به ترمیم فاسیکولار آسان‌تر و سریع‌تر است. به جابجایی ساختمانهای ریز و داخلی مثل عروق خونی نیاز کمتری داشته و باعث کاهش آسیب به عصب و عروق خونی عصب می‌شود.

۱-۴-۳ ایجاد اتصال در مسیر شکاف

هدایتگر، اشاره به وسیله ای مناسب جهت راهنمائی و هدایت ترمیم آکسون می باشد. نخستین تلاش برای ایجاد اتصال در ترمیم شکاف های عصب محیطی، استفاده از اتوگرافت عصب است که به عنوان "استاندارد طلائی " مطرح می باشد [۳۱].

اتصال بر قرار کننده ها برای اتصال جدید دو قسمت بریده ی عصب در طول ترمیم و تکمیل حیاتی آکسون گردد و باید : ۱- شامل عوامل حامی رشد بوده و ۲- بعنوان یک ماده با مشخصه ی مناسب در برقراری پل باشند.

در اواخر سال 1960، اهمیت بوجود آمدن کانال های عصبی برای بهبود عملکرد آن بیان شد[۳۲]. بهترین اجرای ترمیم عصب محیطی با استفاده از گرافت بعنوان "استاندارد طلائی " انجام گرفت [۳۳]. از این رو، تلاش کثیری در ایجاد انگیزه برای تحقیق در زمینه ی مواد مناسب برای ایجاد اتصال در ترمیم عصب فراهم گشته است.

۱-۵ کانال های راهنمای عصب (Nerve Guidance Channel)

اتوگرافت عصبی، روش استاندارد برای ترمیم فواصل بین دو قطعه است [34]. متأسفانه برداشت یک عصب زنده از یک منطقه سالم، به دلیل محدودیت دسترسی به بافت عصب و خطر گسترش بیماری ایده آل نیست. بنابراین کانال‌های راهنمای عصب (NGCs) که به صورت لوله‌های طبیعی یا مصنوعی وجود دارند، به عنوان جانشین برای اتوگرافت مطرح شده‌اند [۲۲, ۳۵-۳۶].

خصوصیات این کانال‌ها عبارتند از:

الف- باید به آسانی به شکل لوله با قطری مطلوب درآیند.

ب- زیست سازگاري : مواد استفاده شده جهت ساخت کانال نباید پاسخ التهابي بافت را برانگیزد و نیز نباید قابلیت تحریك پاسخ ایمني یا سمیت سلولي از خود نشان دهد. این ویژگي نه تنها خود ماده بلکه محصولات جانبي ناشي از تخریب را نیز شامل مي شود.

ج- باید به آسانی در محل قطع عصب قرار گیرند.

د- تخلخل کانال ها باید داراي تخلخل هاي باز و به هم پیوسته باشد .درصد تخلخل باید بالا بوده و نسبت سطح به حجم بالایي را تامین نماید تا رشد سلولي و رگ زایي را سهولت بخشد. ضمنا تخلخل هاي فوق باید امکان انتقال مواد غذایي به سلول ها و محصولات متابولیکي سلول ها به بیرون را داشته باشند. البته از آن جایي که

افزایش میزان تخلخل باعث کاهش استحکام می شود در بافت هاي تحمل کننده بار باید تناسب بین استحکام و میزان تخلخل ها رعایت و بهینه شود.

ر- بعد از شکل‌گیری و رشد عصب داخل کانال، تخریب شده تا از ایجاد عفونت، پاسخ‌های التهابی، بافت پیوندی و ایجاد فشار روی عصب در حال رشد جلوگیری شود.

ز- در ضمن جاگذاری و فعالیت و حرکت طبیعی دیواره‌هایش روی هم نخوابد.

ه- قابلیت استریل شدن: از آن‌جا که تمامی مواد در تماس با بدن انسان باید استرلیزه باشند ضروری است که کانال های بافتی بتوانند جهت جلوگیری از ایجاد عفونت قابلیت استریل شدن داشته باشند[۲۹]. البته روش استریلیزاسیون کردن نباید خاصیت فعالیت زیستی ماده را تحت تاثیر قرار دهد و یا ترکیب شیمیایي آن را عوض کند. زیرا در غیر این صورت تخریب پذیري و زیست سازگاري آن متاثرمي گردد و ویژگی مورد انتظار و مهم دیگر کانال ها این است که پس از انجام وظیفه از محیط حذف شوند[۳۷].

همان طور که مي توان حدس زد کیفیت خصوصیات مذکور متناسب با بافت مدنظر تغییر خواهد کرد. به این معني که اندازه ی تخلخل هاي مناسب براي رشد سلول هاي پوست با همین مقدار براي بافت استخوان یا عصب به کلي متفاوت است. به همین صورت نرخ جذب در هر مورد متفاوت بوده و باید به درستي تنظیم گردد. همچنین میزان استحکام مورد نیاز در هر مورد اندازه مشخصي بوده و با یکدیگر فرق دارند. سهولت و نحوه ی کار با سلول هاي بافت هاي مختلف نیز با هم متفاوت هستند. براي مثال رشد سلول هاي بافت پوست با توجه به دو بعدي بودن نحوه ی تکثیر آن ها بسیار ساده تر از رشد سه بعدي سلول هاي استخوان است چرا که تامین مواد غذایي و اکسیژن براي لایه هاي دروني تر داربست مربوط به بافت استخوان مشکل تر است. لذا پرداختن به موضوع کانال ها مورد استفاده در مهندسي بافت از این جهت ضروري به نظر مي رسد چرا که مجهولات و دست نیافته هاي بیشتري از آن باقي است. مواد استفاده شده و روش به کار گرفته شده در ساخت این کانال ها مهم ترین پارامترها هستند [۳۱] .

۱ ٤ ویژگی‌های فیزیکی کانال:

۱-ابعاد لوله (طول و سطح مقطع):

در ترمیم مجاري بزرگتر از ۱۰میلی متر به دلیل عدم وجود تعداد کافی سلول هاي شوان و عدم تشکیل ماتریکس کافی در مراحل ترمیم عصب با شکست مواجه میشود[۳۸]. اگر قطر کانال کوچک باشد موقعی که عصب داخل آن قرار می‌گیرد، باعث آسیب به آن می‌شود. اگر قطر کانال بسیار بزرگ باشد، باعث نفوذ فیبروبلاست‌ها به داخل آن و انتشار فاکتورهای رشد به بیرون کانال می‌شود.

۲- تخلخل (Porosity):

یک کانال راهنمای غیرتراوا با یک تخلخل مناسب باعث انتشار فاکتورهای رشد به داخل لوله و همزمان خروج مولکول‌های مهارکننده می‌شود. تخلخل مناسب در کانال‌های غیر قابل جذب به آسانی قابل کنترل است درحالیکه در کانال‌های جذب شونده توسط بدن، به علت جذب دیواره آن به تدریج سوراخ ها بزرگ می‌شوند [۴۱-۳۹].

۳- سطح داخلی لوله (Surface texture):

تغییرات در ساختمان داخلی کانال، شکل‌گیری سه بعدی فیبرین را داخل کانال، تحت تأثیر قرار می‌دهد، در نتیجه باعث رشد بهتر آکسون می‌شود.