





دانشگاه علوم پزشکی اصفهان



دانشگاه صنعتی اصفهان
دانشکده مهندسی مواد

تهیه و ارزیابی داربست کامپوزیتی PLGA/ nano-BCP برای مهندسی بافت استخوان

رساله دکتری تخصصی بیومواد

مهدی ابراهیمیان

اساتید راهنما

دکتر سید فخرالدین اشرفی زاده

دکتر محمدرضا اعتمادی فر

۱۳۹۰



دانشگاه علوم پزشکی اصفهان



دانشگاه صنعتی اصفهان
دانشکده مهندسی مواد

رساله دکتری تخصصی بیومواد آقای مهدی ابراهیمیان حسین آبادی

تحت عنوان

تهیه و ارزیابی داربست کامپوزیتی PLGA/nano-BCP برای مهندسی بافت استخوان

در تاریخ ۱۳۹۰/۰۸/۰۸ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

۱- استاد راهنمای رساله دکتر سید فخرالدین اشرفی زاده

۲- استاد راهنمای رساله دکتر محمدرضا اعتمادی فر

۳- استاد مشاور رساله دکتر محمدحسین فتحی

۴- استاد داور دکتر محمد مردانی

۵- استاد داور دکتر مهران صولتی

۶- استاد داور دکتر محمد رفیعی نیا

سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده دکتر مسعود پنجه پور

کترین برتر اندیشه برنگذرد خداوند روزی ده بهمنهای

به نام خداوند جان و خرد خداوند نام و خداوند جای

اکنون که به فضل خداوند یکتا در مرحله نوشتن و ارایه رساله دکتری قرار گرفته‌ام، خداوند را شکر گذار، سهم و لازم می‌دانم از اساتید و افراد زیر شکر و قدردانی ویژه بنمایم. چرا که اگر حمایت‌ها، راهنمایی‌ها و مساعدت‌های ایشان نبود، دوره دکتری‌امی دشوار و نوشتن این رساله میسر نمی‌شد.

– استاد ارجمند جناب آقای دکتر فرزادین اشرفی زاده، استاد دانشکده مهندسی مواد دانشگاه صنعتی اصفهان، که همواره از حمایت‌ها، راهنمایی‌ها و تجربیات خود دریغ نکرده و در طول مدت تحصیلات دانشگاهی، از مقطع لیسانس تا دکتری، همیشه مرا مورد لطف خود قرار داده‌اند.

– استاد بزرگوار جناب آقای دکتر محمد رضا اعتمادی فرا، استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، که توانستم از راهنمایی‌ها، حمایت‌ها و مساعدت‌های ارزنده ایشان استفاده نمایم.

– استاد ارجمند جناب آقای دکتر محمد حسین قحی، استاد دانشکده مهندسی مواد دانشگاه صنعتی اصفهان، که فراتر از یک استاد مشاور همیشه مرا مورد لطف و راهنمایی خود قرار داده‌اند.

– جناب آقای دکتر موبولس ویکتورلمان، استاد دانشکده علم و مهندسی مواد دانشگاه صنعتی نایانک در کشور سنگاپور، که صمیمانه مرا مورد پذیرش قرار دادند و در طول مدت اقامت در دانشگاه صنعتی نایانک امکانات مناسبی را در جهت انجام پایان نامه در اختیار من گذاشتند.

– همه اساتید محترمی که در دانشگاه صنعتی اصفهان و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در طول مدت تحصیل، از مقطع لیسانس تا دکتری، مرا مورد لطف خود قرار داده‌اند.

– تمام مسئولین و کارکنان آزمایشگاه‌ها، کارگاه‌ها و کادری اداری دانشکده مهندسی مواد دانشگاه صنعتی اصفهان.

– تمام مسئولین و کارکنان آزمایشگاه‌های بیومواد، کشت سلول، ارزیابی مواد، مواد آبی، مواد معدنی، سرمایه‌گذاری و کادری اداری دانشکده علم و مهندسی مواد دانشگاه صنعتی نایانک در کشور سنگاپور.

– همه دوستان و دانشجویان دانشکده مهندسی مواد دانشگاه صنعتی اصفهان، به خصوص دانشجویان دکتری بیومواد، که همیشه مرا مورد لطف و راهنمایی‌های خود قرار داده‌اند.

– از خانواده خودم، به خصوص پدر و مادر عزیزم، که همیشه مرا صمیمانه یاری نموده و مورد حمایت‌های بی‌دریغ خود قرار داده‌اند.

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع
این پایان‌نامه یا (رساله) متعلق به دانشگاه صنعتی
اصفهان و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است



فهرست مطالب

صفحه	عنوان
هشت	فهرست مطالب
دوازده	فهرست شکل ها
پانزده	فهرست جداول
۱	چکیده
	فصل اول: مقدمه
۲	مقدمه
	فصل دوم: مروری بر منابع
۵	۱-۲- بافت استخوان
۶	۲-۲- مهندسی بافت استخوان
۸	۳-۲- نانوفناوری در مهندسی بافت استخوان
۹	۴-۲- پلیمرهای تخریب پذیر مهندسی بافت استخوان
۱۰	۵-۲- کوپلیمر تخریب پذیر پلی لاکتید-کو-گلايکولید
۱۰	۱-۵-۲- مکانیزم های تخریب PLGA و اثرات جانبی آن
۱۴	۶-۲- فاکتورهای رشد مهندسی بافت
۱۷	۷-۲- بیومواد سرامیکی قابل جذب
۲۰	۱-۷-۲- فسفات کلسیم دوفازی (BCP)
۲۱	- هیدروکسی آپاتیت (HA)
۲۲	- بتا تری کلسیم فسفات (β -TCP)
۲۳	۲-۷-۲- روش های تهیه ترکیب BCP
۲۴	۳-۷-۲- خصوصیات ترکیب نانو BCP
۲۴	۸-۲- خواص مکانیکی داربست های نانو کامپوزیتی بافت استخوان
۳۰	۹-۲- رفتار سلولی داربست های نانو کامپوزیتی بافت استخوان
۳۳	۱۰-۲- روش های ساخت داربست های نانو کامپوزیتی زمینه پلیمری
۳۳	الف- ریخته گری و رهایش ذرات نمکی تخلخل زا
۳۳	ب- روش الکترورسی
۳۳	ج- فناوری چیدمان سریع
۳۵	د- جدایش فازی بوسیله القای حرارتی (TIPS)

۳۶	۱۱-۲- سترون کردن داربست‌های پلیمری PLGA برای مهندسی بافت
	فصل سوم- مواد و روش انجام تحقیق
۴۰	۱-۳- مواد مصرفی
۴۰	۳-۱-۱- مواد لازم برای تهیه فسفات کلسیم دوفازی (BCP)
۴۰	- استخوان
۴۰	- دی آمونیوم هیدروژن فسفات
۴۱	۳-۱-۲- مواد مصرفی برای ارزیابی زیست‌فعالی و سمیت سلولی ترکیب BCP
۴۱	- محلول شبیه‌سازی شده بدن انسان (SBF)
۴۱	- رده‌ی سلولی مورد استفاده
۴۲	۳-۱-۳- مواد مصرفی برای ساخت و ارزیابی داربست‌ها
۴۲	- کوپلیمر پلی لاکتیک -کو- گلایکولیک اسید (PLGA)
۴۲	- دایوکسان
۴۲	- کلروفرم
۴۲	- دی کلرومتان (DCM)
۴۳	- محلول نمکی فسفات بازی (PBS)
۴۳	۳-۱-۴- مواد مصرفی در آزمون کشت سلول داربست‌ها
۴۳	- رده‌های سلولی
۴۳	- سایر مواد مصرفی در کشت سلول
۴۴	۳-۲- تجهیزات و فناوری‌های مورد استفاده
۴۴	۳-۲-۱- کوره‌های عملیات حرارتی
۴۴	۳-۲-۲- دستگاه‌های آسیاب و خردکننده
۴۴	۳-۲-۳- دستگاه اندازه‌گیری ذرات نانو
۴۵	۳-۲-۴- دستگاه فریز درایر
۴۵	۳-۲-۵- کروماتوگرافی نفوذ ژلی (GPC)
۴۵	۳-۲-۶- سانتریفیوژ
۴۵	۳-۲-۷- دستگاه اندازه‌گیری چگالی نوری
۴۵	۳-۲-۸- تفرق اشعه ایکس (XRD)
۴۶	۳-۲-۹- میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM & FESEM)
۴۶	۳-۲-۱۰- میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)
۴۶	۳-۲-۱۱- میکروسکوپ نوری (OM)
۴۷	۳-۲-۱۲- دستگاه آنالیز حرارتی (DTA & TGA)

۴۷	۳-۲-۱۳- دستگاه گرماسنجی رویشی تفاضلی (DSC)
۴۷	۳-۲-۱۴- دستگاه سختی سنجی نانو
۴۷	۳-۲-۱۵- تجهیز اندازه گیری دانسیته (Density Kit)
۴۷	۳-۲-۱۶- دستگاه اندازه گیری زاویه تماس
۴۸	۳-۲-۱۷- طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR)
۴۸	۳-۲-۱۸- طیف سنجی جذب اتمی (AAS)
۴۸	۳-۲-۱۹- دستگاه نمونه‌ساز آزمون‌های خواص مکانیکی، تخریب پذیری و کشت سلول
۴۸	۳-۲-۲۰- دستگاه آزمون خواص مکانیکی
۴۸	۳-۲-۲۱- نرم افزارهای مورد استفاده
۴۹	۳-۳- تهیه نانو پودر فسفات کلسیم دوفازی
۴۹	۳-۳-۱- آماده سازی و سوزاندن نمونه‌های استخوان
۴۹	۳-۳-۲- عملیات حرارتی نمونه‌های استخوان
۵۰	۳-۳-۳- خرد کردن و آسیاب کاری
۵۰	۳-۳-۴- عملیات زینتر دومرحله‌ای و اندازه گیری مدول الاستیسیته
۵۰	۳-۳-۵- بررسی زیست فعالی ترکیب BCP
۵۱	۳-۳-۶- بررسی سمیت سلولی ترکیب BCP
۵۲	۳-۴- ساخت داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی
۵۲	۳-۴-۱- تهیه سوسپانسیون PLGA/nBCP
۵۲	۳-۴-۲- ساخت داربست
۵۳	۳-۴-۵- ساخت فیلم‌های پلیمری و کامپوزیتی
۵۳	۳-۶- آزمون تخریب پذیری
۵۴	۳-۷- آزمون خواص مکانیکی
۵۴	۳-۸- آزمون کشت سلول برون تنی برای داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی
۵۴	۳-۸-۱- آماده سازی نمونه‌های داربست برای کشت سلول
۵۵	۳-۸-۲- کشت سلول
۵۵	۳-۸-۳- بررسی بقا، رشد و تکثیر سلولی

فصل چهارم- یافته‌ها و بحث

۵۶	۴-۱- تهیه و مشخصه یابی پودر نانو BCP
۵۷	۴-۱-۱- تولید ترکیب BCP از استخوان خالص
۶۰	۴-۱-۲- ارزیابی نمونه‌های استخوان سوزانده شده
۶۴	۴-۱-۳- ارزیابی نمونه‌های عملیات حرارتی شده

۷۲	۴-۱-۴- بررسی ساختار نمونه‌های عملیات حرارتی شده
۷۶	۴-۱-۵- بررسی زیست‌فعالی و تخریب‌پذیری ترکیب BCP
۸۲	۴-۱-۶- آسیاب‌کاری جهت تولید پودر نانو BCP
۸۶	۴-۲- ساخت و ارزیابی داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۸۶	۴-۲-۱- پلیمر PLGA
۸۸	۴-۲-۲- بررسی داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۸۸	الف- ساختار، مرفولوژی، ترکیب شیمیایی و میزان تخلخل
۹۳	ب- آبدوستی سطح
۹۵	۴-۳- ارزیابی خواص مکانیکی داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۹۵	۴-۳-۱- استحکام تسلیم داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۹۹	۴-۳-۲- مدول الاستیک داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۱۰۵	۴-۴- تخریب‌پذیری داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۱۰۵	۴-۴-۱- کاهش وزن داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۱۰۷	۴-۴-۲- ترشوندگی و جذب آب داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۱۱۱	۴-۴-۳- بررسی تغییرات وزن مولکولی داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی و تغییرات یون کلسیم
۱۱۳	۴-۴-۴- تغییرات pH محیط تخریب داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۱۱۵	۴-۴-۵- بررسی استحکام تسلیم داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP در حین تخریب برون تنی
۱۱۸	۴-۴-۶- بررسی مدول الاستیک داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP در حین تخریب برون تنی
۱۲۱	۴-۵- بررسی رفتار سلول‌های مختلف فایبروبلاست و استئوبلاست در تماس با پودر nBCP و داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۱۲۱	۴-۵-۱- بررسی سمیت سلول‌های استئوبلاست G-292 در تماس با عصاره حاصل از پودر nBCP
۱۲۴	۴-۵-۲- بررسی رفتار سلول‌های فایبروبلاست L-929 در تماس با داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۱۲۹	۴-۵-۳- بررسی رفتار سلول‌های سلول‌های استئوبلاست MG-63 در تماس با داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP
۱۳۴	۴-۵-۴- مقایسه رفتار سلول‌های استئوبلاست MG-63 در تماس با داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP و PLGA/nHA

فصل پنجم- نتیجه‌گیری و پیشنهادها

۱۳۸	۵-۱- نتیجه‌گیری
۱۴۰	۵-۲- پیشنهادها
۱۴۱	مراجع

فهرست شکل‌ها

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۶	شکل ۱-۲- اجزای تشکیل دهنده بافت استخوان
۷	شکل ۲-۲- ابزارهای مهندسی بافت
۱۱	شکل ۳-۲- شماتیک تخریب شدن به صورت بالک و سطحی
۱۳	شکل ۴-۲- ارتباط ε با λ ، D و L
۱۴	شکل ۵-۲- تغییرات pH محلول PBS برای ترکیبات مختلف PLGA
۱۵	شکل ۶-۲- نحوه اتصال فاکتور رشد با رسپتور سلولی برای ترمیم نقص استخوانی ...
۱۶	شکل ۷-۲- نحوه رهایش فاکتورهای رشد توسط سیستم‌های پلیمری ...
۱۷	شکل ۸-۲- شماتیک استراتژی پیوند سلول
۲۰	شکل ۹-۲- مقایسه خاصیت استخوان‌زایی ترکیب HA با BCP ...
۲۵	شکل ۱۰-۲- مقایسه خواص مکانیکی ترکیبات مختلف با استخوان
۲۷	شکل ۱۱-۲- روش آماده‌سازی نانو کامپوزیت PLLA/g-HA
۲۷	شکل ۱۲-۲- تاثیر درصد ذرات سرامیکی، عملیات آنیل و پیوند ذرات با پلیمر قبل از ...
۲۸	شکل ۱۳-۲- شماتیک ساختار زنجیرهای مولکولی a. بدون نانوذرات آپاتیت b. با نانوذرات آپاتیت
۲۹	شکل ۱۴-۲- نرخ ازدیاد طول نسبی در کامپوزیت PDLLA/nHA با درصدهای مختلف ذرات نانو
۲۹	شکل ۱۵-۲- اثرات میزان ذرات nHA روی مدول فشاری داربست PLLA/nHA
۲۹	شکل ۱۶-۲- مرفولوژی داربست PLLA/nHA a. قبل و b. بعد از اضافه نمودن ذرات
۳۱	شکل ۱۷-۲- تقویت جذب پروتئین روی فاز نانو آلومینا
۳۱	شکل ۱۸-۲- غلظت کلسیم تشکیل شده در ECM توسط سلول‌های ...
۳۱	شکل ۱۹-۲- جذب پروتئین روی سطح داربست نانو کامپوزیتی نگه‌داشته شده در محلول FBS/PBS ...
۳۲	شکل ۲۰-۲- جذب پروتئین روی سطح داربست نانو کامپوزیتی نگه‌داشته شده در FBS/PBS ...
۳۲	شکل ۲۱-۲- تشکیل استخوان (A) و ایجاد کلسیم (B) در آزمون درون تنی ...
۳۴	شکل ۲۲-۲- a. روش الکترورسی برای تولید نانوالیاف b. داربست PCL به روش الکترورسی
۳۴	شکل ۲۳-۲- الف. پرینتر مورد استفاده در فناوری چیدمان سریع، ب. داربست ...
۳۵	شکل ۲۴-۲- داربست با تخلخل‌های جهت‌دار ایجاد شده به روش TIPS
۳۶	شکل ۲۵-۲- شماتیک ساخت داربست با روش TIPS ...
۳۸	شکل ۲۶-۲- مقایسه تغییرات وزن مولکولی در اثر استریل شدن داربست PLGA ...
۳۸	شکل ۲۷-۲- مقایسه تغییرات ابعادی در اثر استریل شدن داربست PLGA ...
۵۸	شکل ۱-۱-۴- طیف XRD نمونه‌های استخوان اسفنجی گاو پس از عملیات حرارتی در دماهای ...
۵۹	شکل ۲-۱-۴- طیف XRD نمونه‌های استخوان پس از عملیات حرارتی در دماهای ۸۰۰ تا ۱۳۰۰ °C
۵۹	شکل ۳-۱-۴- الف) تصاویر HRTEM به همراه ب) طیف SADP نمونه‌های استخوان عملیات حرارتی ...

- شکل ۴-۱-۴- منحنی TG/DTA استخوان گاو از دمای اتاق تا دمای 1300°C ... ۶۰
- شکل ۴-۱-۵- نمونه‌های استخوان قبل و پس از سوزاندن در دمای 700°C ... ۶۱
- شکل ۴-۱-۶- تصاویر SEM نمونه‌های استخوان پس از سوزاندن در دمای 700°C ... ۶۲
- شکل ۴-۱-۷- طیف آنالیز FT-IR استخوان پس از سوزاندن در دمای 700°C ... ۶۳
- شکل ۴-۱-۸- طیف XRD نمونه‌های استخوان پس از سوزاندن در دمای 700°C ... ۶۳
- شکل ۴-۱-۹- منتخبی از طیف‌های EDS نمونه‌های عملیات حرارتی در دماهای ... ۶۵
- شکل ۴-۱-۱۰- طیف XRD نمونه‌های عملیات حرارتی در دماهای 700°C تا 1300°C ... ۶۶
- شکل ۴-۱-۱۱- طیف XRD نمونه‌های عملیات حرارتی در دماهای 700°C تا 1300°C ... ۶۶
- شکل ۴-۱-۱۲- طیف XRD نمونه‌های عملیات حرارتی در دماهای 700°C تا 1300°C ... ۶۷
- شکل ۴-۱-۱۳- طیف XRD نمونه‌های عملیات حرارتی در دماهای 700°C تا 1300°C ... ۶۷
- شکل ۴-۱-۱۴- طیف XRD نمونه‌های عملیات حرارتی در دماهای 700°C تا 1300°C ... ۶۸
- شکل ۴-۱-۱۵- طیف XRD نمونه‌های عملیات حرارتی در دماهای 700°C تا 1300°C ... ۶۸
- شکل ۴-۱-۱۶- درصد فازهای مختلف HA و β -TCP پس از عملیات حرارتی استخوان فشرده ... ۷۰
- شکل ۴-۱-۱۷- درصد فازهای مختلف HA و β -TCP پس از عملیات حرارتی استخوان اسفنجی ... ۷۰
- شکل ۴-۱-۱۸- تصویر HRTEM نمونه‌های استخوان سوخته شده در دمای 700°C برای ... ۷۲
- شکل ۴-۱-۱۹- تصاویر HRTEM به همراه SADP ترکیب BCP نمونه‌های استخوان فشرده ... ۷۴
- شکل ۴-۱-۲۰- تصاویر HRTEM به همراه SADP ترکیب BCP نمونه‌های استخوان اسفنجی ... ۷۵
- شکل ۴-۱-۲۱- تصاویر SEM سطح نمونه BCP با نسبت $60/40$ HA/ β -TCP غوطه‌ور شده ... ۷۷
- شکل ۴-۱-۲۲- طیف آنالیز EDS رسوب تشکیل شده در سطح نمونه BCP با نسبت $60/40$ HA/ β -TCP ... ۷۸
- شکل ۴-۱-۲۳- طیف آنالیز XRD از سطح نمونه BCP با نسبت $60/40$ HA/ β -TCP پس از غوطه‌وری ... ۸۰
- شکل ۴-۱-۲۴- نمودار تغییرات pH بر حسب زمان برای ترکیب BCP ... ۸۱
- شکل ۴-۱-۲۵- غلظت یون کلسیم در محلول SBF برای ترکیبات BCP ... ۸۲
- شکل ۴-۱-۲۶- تصاویر SEM نمونه پودر BCP پس از خروج از آسیاب تیغه‌ای ... ۸۳
- شکل ۴-۱-۲۷- نمودار توزیع ذرات پودر BCP پس از خروج از آسیاب تیغه‌ای ... ۸۳
- شکل ۴-۱-۲۸- تصویر FESEM نمونه پودر BCP پس از خروج از آسیاب گلوله‌ای ... ۸۴
- شکل ۴-۱-۲۹- نمودار توزیع ذرات پودر BCP پس از خروج از آسیاب گلوله‌ای ... ۸۵
- شکل ۴-۱-۳۰- تصاویر HRTEM به همراه SADP پودر BCP تولیدی پس از آسیاب کاری ... ۸۵
- شکل ۴-۲-۱- طیف XRD پلیمر PLGA مورد استفاده برای ساخت داربست‌های مختلف پلیمری و کامپوزیتی ... ۸۷
- شکل ۴-۲-۲- طیف آنالیز DSC پلیمر PLGA مورد استفاده برای ساخت داربست‌های مختلف پلیمری و ... ۸۷
- شکل ۴-۲-۳- تصاویر SEM سطح داربست‌های PLGA و داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۸۹
- شکل ۴-۲-۴- تصاویر SEM سطح مقطع داربست‌های PLGA و داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۹۰

- شکل ۴-۲-۵- طیف آنالیز XRD پلیمر PLGA و داربست‌های کامپوزیتی PLGA-10%nBCP و ... ۹۱
- شکل ۴-۲-۶- تصاویر زاویه تماس فیلم‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۹۴
- شکل ۴-۳-۱- نمونه‌ای از منحنی‌های تنش- کرنش داربست کامپوزیتی PLGA/nBCP با ۵۰-۰ درصد وزنی ... ۹۶
- شکل ۴-۳-۲- تاثیر میزان ذرات nBCP بر استحکام تسلیم داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۹۶
- شکل ۴-۳-۳- تصاویر SEM مقطع گسیختگی داربست‌های PLGA و داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP ۹۸
- شکل ۴-۳-۴- تاثیر میزان ذرات nBCP بر مدول الاستیک داربست‌های PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP با ... ۱۰۰
- شکل ۴-۳-۵- الف) طیف آنالیز XRD و تصاویر SEM ب) از سطح و ج) مقطع نمونه‌های زینتر شده دو مرحله‌ای ... ۱۰۲
- شکل ۴-۴-۱- منحنی‌های کاهش وزن داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۱۰۶
- شکل ۴-۴-۲- منحنی‌های جذب آب داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۱۰۸
- شکل ۴-۴-۳- تصاویر SEM داربست‌های PLGA و داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP پس از ۴ هفته ... ۱۰۹
- شکل ۴-۴-۴- تصاویر SEM داربست‌های PLGA و داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP پس از ۸ هفته ... ۱۱۰
- شکل ۴-۴-۵- تغییرات در وزن مولکولی متوسط (Mw) داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۱۱۲
- شکل ۴-۴-۶- تغییرات در وزن مولکولی متوسط (Mn) داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۱۱۲
- شکل ۴-۴-۷- غلظت یون کلسیم در محلول PBS برای داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP ... ۱۱۲
- شکل ۴-۴-۸- منحنی‌های تغییرات pH داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP غوطه‌ور شده ... ۱۱۴
- شکل ۴-۴-۹- تصویر SEM و آنالیز EDS از رسوبات حاصل شده روی سطح داربست‌های کامپوزیتی ... ۱۱۴
- شکل ۴-۴-۱۰- تصاویر ظاهری از داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP نگهداری شده در ... ۱۱۶
- شکل ۴-۴-۱۱- تغییرات استحکام تسلیم بر حسب زمان تخریب داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی ... ۱۱۷
- شکل ۴-۴-۱۲- تغییرات مدول الاستیک بر حسب زمان تخریب داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی ... ۱۱۹
- شکل ۴-۵-۱- نتایج آزمون MTT برای سلول‌های استئوبلاست G-292 در محیط کشت عصاره ۱۲۲
- شکل ۴-۵-۲- تصاویر میکروسکوپ نوری از سلول‌های G-292 پس از ۷۲ ساعت کشت سلول ... ۱۲۳
- شکل ۴-۵-۳- نتایج آزمون MTS برای سلول‌های L-929 در تماس با داربست‌های ... ۱۲۶
- شکل ۴-۵-۴- تصویر میکروسکوپ نوری سلول‌های L-929 ... ۱۲۷
- شکل ۴-۵-۵- تصاویر SEM سلول‌های فایبروبلاست L-929 در تماس با داربست‌های PLGA و کامپوزیتی ... ۱۲۷
- شکل ۴-۵-۶- تصاویر SEM لایه بافتی حاصل از سلول‌های فایبروبلاست L-929 روی داربست‌های ... ۱۲۸
- شکل ۴-۵-۷- نتایج آزمون MTS برای سلول‌های استئوبلاست MG-63 در تماس با داربست‌های ... ۱۳۱
- شکل ۴-۵-۸- تصویر میکروسکوپ نوری سلول‌های استئوبلاست MG-63 در ظرف کشت ... ۱۳۲
- شکل ۴-۵-۹- طیف آنالیز XRD مربوط به داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nHA ... ۱۳۵
- شکل ۴-۵-۱۰- تصاویر SEM مربوط به داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nHA و لایه بافتی ... ۱۳۶
- شکل ۴-۵-۱۱- نتایج آزمون MTS برای سلول‌های استئوبلاست MG-63 در تماس با داربست‌های ... ۱۳۷

فهرست جدول‌ها

عنوان

صفحه

۹	جدول ۱-۲- خواص فیزیکی و مکانیکی پلیمرهای مصنوعی و تخریب پذیر برای داربست‌های مهندسی بافت
۱۳	جدول ۲-۲- مقادیر تخمینی ϵ و $L_{critical}$ برای پلیمرهای تخریب پذیر منتخب
۱۵	جدول ۳-۲- فاکتورهای رشد، حامل‌های پلیمری آنها و نوع بافت بازسازی شده
۱۸	جدول ۴-۲- خواص مطلوب بیومواد سرامیکی
۱۹	جدول ۵-۲- نمونه‌هایی از بیوسرامیک‌های زیست جذب
۱۹	جدول ۶-۲- ترکیبات مختلف فسفات کلسیم
۲۲	جدول ۷-۲- خواص فیزیکی و شیمیایی ترکیبات HA و β -TCP
۴۱	جدول ۱-۳- ترتیب و مقدار مواد مورد استفاده برای تهیه ۱۰۰۰ میلی‌لیتر محلول شبیه‌سازی شده بدن
۴۲	جدول ۲-۳- مشخصات پلیمر PLGA مورد استفاده در ساخت نمونه‌های پلیمری و کامپوزیتی
۴۳	جدول ۳-۳- مواد مصرفی برای کشت سلول مورد استفاده در آزمون کشت سلول
۶۵	جدول ۱-۱-۴- پارامترهای مناسب برای معادلات
۷۳	جدول ۲-۱-۴- ترکیب‌های مختلف BCP مناسب برای ترمیم نواقص استخوانی حاصل از ...
۸۸	جدول ۱-۲-۴- نتایج آنالیز GPC پلیمر PLGA استفاده شده برای ساخت ...
۹۲	جدول ۲-۲-۴- مقادیر دانسیته بدون تخلخل (p_0) برای پلیمر PLGA و کامپوزیت PLGA/nBCP
۹۲	جدول ۳-۲-۴- مقدار تخلخل محاسبه شده برای داربست‌های PLGA و داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP
۹۳	جدول ۴-۲-۴- نتایج زاویه تماس آب مقطر با فیلم‌های نامتخلخل PLGA و PLGA/nBCP
۹۹	جدول ۱-۳-۴- نتایج حاصل برای استحکام، کرنش در نقطه‌ی تسلیم و مدول الاستیک داربست‌های ...
۱۰۳	جدول ۲-۳-۴- مقادیر n حاصل از رابطه ۱-۳-۴ با استفاده از مدل‌های نارکیس و ایشای-کوهن
۱۰۴	جدول ۳-۳-۴- مقایسه نتایج حاصل برای مدول الاستیک از این آزمون با نتایج حاصل از گزارش تورس و همکاران
۱۰۶	جدول ۱-۴-۴- یافته‌های مربوط به کاهش وزن داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP غوطه‌ور ...
۱۱۷	جدول ۲-۴-۴- یافته‌های مربوط به استحکام تسلیم داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP ...
۱۱۹	جدول ۳-۴-۴- یافته‌های مربوط به مدول الاستیک داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP ...
۱۳۵	جدول ۱-۵-۴- مشخصات داربست کامپوزیتی PLGA/nHA و داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP

چکیده

در این تحقیق، مطالعات و کارهای عملی انجام شده در مورد تهیه و ارزیابی داربست کامپوزیتی پلی لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید/نانو فسفات کلسیم دوفازی (PLGA/nano-BCP) برای مهندسی بافت استخوان ارایه گردیده است. در ابتدا ضمن معرفی و بررسی اجمالی تحقیقات سایر محققین در رابطه با استفاده از داربست‌های مختلف نانو کامپوزیتی در مهندسی بافت استخوان، روش‌های تهیه و خواص آنها بررسی شد. سپس در قسمت کارهای عملی، فرایند تولید BCP از استخوان اسفنجی و فشرده و زیست‌فعالی آنها در محلول SBF بررسی گردید و سمیت پودرهای nano-BCP (nBCP) تولید شده توسط سلول‌های استوبلاست G-292، با استفاده از آزمون MTT، مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد که با عملیات سوزاندن و حرارت دادن (۷۰۰ تا ۱۳۰۰°C) استخوان غوطه‌ور شده در محلول دی آمونیوم هیدروژن فسفات $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ، هیدروکسی‌آپاتیت استخوان به ترکیبی از دو فاز HA و β -TCP تبدیل می‌شود. با افزایش دمای عملیات حرارتی میزان فاز β -TCP در نمونه‌ها افزایش می‌یابد به گونه‌ای که نمونه‌های استخوان اسفنجی در دمای ۱۳۰۰°C تماماً به β -TCP تبدیل می‌شوند. تصاویر SEM و آنالیزهای EDS و XRD نشان داد که لایه آپاتیت در محلول SBF روی سطح نمونه‌های nBCP به طور کامل پس از ۲۸ روز ایجاد شده و دارای ترکیب هیدروکسی‌آپاتیت است. بررسی‌های سمیت سلولی عصاره پودر نانو BCP، با ترکیب شیمیایی $\text{HA}/\beta\text{-TCP}: 60/40$ ، با رده سلولی G-292 استخوان انسانی نشان داد که ترکیبات nBCP سمیتی از خود نشان نمی‌دهند، ضمن اینکه میزان تکثیر سلول‌ها برای ترکیب nBCP در مقایسه با ترکیب nHA استخوانی بیشتر است. در ادامه این تحقیق، داربست‌های پلیمری PLGA، کامپوزیتی PLGA/nano-BCP و کامپوزیتی PLGA/nano-HA به منظور بررسی و مقایسه با یکدیگر جهت استفاده در مهندسی بافت استخوان توسط روش جدایش فازی با القای حرارتی (TIPS) ساخته شدند. برای ساخت داربست‌ها از دستگاه فریزدرایر تحت دمای ۶۰°C - و فشار ۰/۰۴ میلی‌بار استفاده شد. داربست‌های ساخته شده دارای تخلخلی بیش از ۸۹٪ هستند و اندازه میانگین تخلخل‌ها حدود ۶۰ تا ۱۵۰ میکرومتر است. روش TIPS یکی از روش‌های رایج و ارزان برای ساخت داربست‌های نانو کامپوزیتی زمینه پلیمری با مقادیر تخلخل بسیار بالا است. داربست‌های ساخته شده تحت آزمون‌های خواص مکانیکی، تخریب‌پذیری برون تری و کشت سلول قرار گرفتند. یافته‌های حاصل از آزمون کشش نشان می‌دهد که داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP با ۳۰ درصد وزنی ذرات nBCP، از استحکام تسلیم (0.54 ± 0.02) مگاپاسکال بالاتری نسبت به سایر داربست‌ها برخوردار بودند؛ با افزودن ذرات nBCP تا ۳۰ درصد وزنی به زمینه پلیمری PLGA توزیع یکنواخت‌تر ذرات و میزان آگلومره شدن کم‌تر نسبت به داربست‌های کامپوزیتی با ۴۰ و ۵۰ درصد وزنی ذرات nBCP مشاهده می‌شود. مدول الاستیک داربست‌ها با افزایش درصد ذرات در زمینه پلیمری افزایش یافته است به گونه‌ای که مدول الاستیک داربست کامپوزیتی nBCP ۵۰ wt% PLGA-50 $(1.4/0.83 \pm 0.14/0.83)$ مگاپاسکال حدود ۸/۷ برابر بیشتر از داربست پلیمری PLGA است. جزء تقویت‌کننده nBCP در داربست‌های کامپوزیتی، به علت دارا بودن انرژی سطحی بالا و ایجاد پیوند قوی با زمینه پلیمری، می‌تواند خواص مکانیکی همچون مدول الاستیک و استحکام تسلیم را افزایش دهد. نتایج حاصل از تخریب داربست‌های مختلف نشان داد که داربست‌های کامپوزیتی از میزان کاهش وزن بیشتری نسبت به داربست‌های خالص برخوردارند و با افزایش مقدار ذرات nBCP در داربست‌های کامپوزیتی، میزان کاهش وزن افزایش می‌یابد. کاهش وزن داربست‌ها بر خواص مکانیکی آنها اثرگذار بود و استحکام تسلیم و مدول الاستیک داربست‌ها پس از ۸ هفته غوطه‌وری در محلول PBS به مقدار بسیار ناچیزی رسید و داربست‌ها به راحتی دچار شکست و پارگی شدند. همچنین آزمون MTS برای سلول‌های فایبروبلاست L-929 و استوبلاست MG-63 در تماس با داربست‌های پلیمری PLGA و کامپوزیتی PLGA/nBCP نشان داد که میزان بقا و تکثیر سلول‌ها برای هر دو رده سلولی روی داربست‌های کامپوزیتی در مقایسه با داربست‌های پلیمری بیشتر است. جزء تقویت‌کننده nBCP از ۳۰ تا ۵۰ درصد وزنی در داربست‌های کامپوزیتی سبب بهتر شدن رفتار سلولی به طور قابل ملاحظه‌ای شده و می‌تواند شرایط لازم را برای ترمیم بافت آسیب‌دیده استخوان فراهم کند. با توجه به آزمون‌های انجام گرفته می‌توان گفت که از میان همه‌ی داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی، داربست کامپوزیتی PLGA/nBCP با ۳۰ درصد وزنی ذرات nBCP از خواص مکانیکی، تخریب‌پذیری و رفتار سلولی مناسب‌تری نسبت به سایر داربست‌ها برخوردار است.

کلمات کلیدی: فسفات کلسیم دوفازی، پلی لاکتیک-کو-گلایکولیک اسید، نانو کامپوزیت، داربست، هیدروکسی آپاتیت، زیست‌فعالی، تخریب‌پذیر، مهندسی بافت استخوان

فصل اول

مقدمه

به طور معمول برای درمان نقایص استخوانی که ناشی از تومور و یا حوادث و تصادفات هستند، از پیوندهای استخوان و یا مواد مصنوعی استفاده می‌شود [۱ و ۲]. در عمل پیوند^۱، می‌توان استخوان پیوندی را از خود بیمار و یا از انسان دیگر استفاده کرد. معمولاً استفاده استخوان پیوندی از خود بیمار با محدودیت‌هایی همراه است. زیرا اغلب استخوان مناسب برای پیوند وجود ندارد و یا احتمال ناقص شدن ناحیه‌ی دهنده‌ی بافت نیز هست. اگر پیوند بخواهد از انسان دیگری صورت پذیرد، بافت استخوانی مورد نظر از دهنده‌ی بافت (ترجیحاً جسد) جدا شده و به بیمار پیوند می‌شود. این عمل می‌تواند سبب بروز مشکلاتی از قبیل انتقال بیماری از جسد به شخص بیمار گردد [۳-۵].

بیومواد مختلفی شامل فلزات، پلیمرها، سرامیک‌ها و کامپوزیت‌ها برای جایگزینی بافت استخوان از دست رفته استفاده می‌شوند. این مواد اگرچه از نظر آناتومی توانسته‌اند ساختار بافت آسیب‌دیده را تا حدود زیادی مجدداً احیا نمایند، اما از نظر فیزیولوژیک و عملکرد همچنان بافت آسیب‌دیده دچار نقص است و از کارایی لازم برخوردار نیست [۳ و ۵].

از طرفی این مواد سبب ایجاد محدودیت‌هایی مانند پاسخ‌های ایمنی نامطلوب از طرف بافت میزبان می‌شوند. یکی از روش‌های جایگزین و امیدبخش برای درمان آسیب‌های استخوانی، استفاده از مهندسی بافت است [۶-۱۰].

که در آن بیومواد مختلف به شکل داربست‌های سه بعدی^۲ (3-D) همراه با سلول‌ها و فاکتورهای رشد (یا بدون آنها) زمینه مناسبی را برای ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده ایجاد می‌کنند. بیومواد گوناگونی همچون سرامیک‌ها، پلیمرها و کامپوزیت‌ها برای ساخت این گونه داربست‌ها استفاده می‌شوند. در بهترین حالت، داربست‌های کامپوزیتی که مجموعه‌ای از خواص شامل زیست‌سازگاری، خواص مکانیکی مناسب و حداقل التهاب دایمی را دارا هستند، پیشنهاد

1. Graft

2. Three Dimensional

شده‌اند. هدف عمده از به‌کارگیری این داربست‌ها، ترمیم بافت آسیب‌دیده با ایجاد محیطی کاملاً Osteoconductive در محل آسیب‌دیدگی است [۳ و ۱۱ و ۱۲].

داربست‌های کامپوزیتی متعددی برای مهندسی بافت استخوان بررسی شده‌اند. این داربست‌ها اغلب به صورت پلیمر/سرامیک هستند [۱۰-۱۳]. از انواع کامپوزیت‌های مورد استفاده در مهندسی بافت می‌توان به PLGA/HA، PDLA/HA-fibers، PLGA/Bioglass و PLA-PDLA/Apatite-wollastonite اشاره نمود. از جمله محدودیت‌های این داربست‌های کامپوزیتی پایین بودن خواص مکانیکی، عدم یکنواختی ساختار و زیست‌فعالی پایین آنها نسبت به بافت طبیعی است [۹ و ۱۱ و ۱۴ و ۱۵]. یکی از راه‌های پیشنهادی برای رفع این چالش‌ها، استفاده از داربست‌های نانو کامپوزیتی است [۹-۱۱ و ۲۵-۱۴]. داربست‌های نانو کامپوزیتی ضمن داشتن خواص مکانیکی بالا، به علت توزیع بهتر فاز تقویت‌کننده در زمینه و ایجاد پیوند مستحکم‌تر با آن، با ایجاد ساختار و مرفولوژی مشابه ساختار استخوان، سبب افزایش زیست‌فعالی و بهبود رفتار سلولی سرتاسر داربست می‌شوند [۱۱ و ۱۵ و ۱۸ و ۲۲]. با مطرح شدن نانو فناوری در ساخت داربست‌های مهندسی بافت استخوان، ابتدا تمایل به استفاده از الیاف کلاژنی نشان داده شد [۱۰ و ۱۵]. الیاف کلاژنی نوع I به علت داشتن خواص مکانیکی بالاتر نسبت به سایر انواع کلاژن و همچنین تشابه با بافت استخوان برای ساخت داربست‌ها به کار گرفته شدند. اما در ابتدا با مشکل عدم ایجاد یک داربست سه بعدی و کاملاً متخلخل مواجه شدند. برای رفع این مشکل از افزودنی‌هایی همچون nHA استفاده کردند [۱۵] و موفق به ساخت داربست‌های سه بعدی با مرفولوژی یکنواخت‌تر و تخلخل‌های مناسب‌تری شدند. با ادامه روند تحقیقات و مطالعات، محدودیت‌های بیشتر الیاف کلاژنی همچون منبع انتقال باکتری و واکنش شدید سیستم ایمنی بدن نسبت به آنها، به طور واضح مشخص شد.

جهت رفع این مشکلات و محدودیت‌ها، استفاده از پلیمرهای مصنوعی از قبیل آل‌فا هیدروکسی استرها مانند PLGA، PLA و PCL مطرح شد. این پلیمرها هم به تنهایی [۱۳ و ۲۶] و هم به شکل کامپوزیتی با مواد سرامیکی، به عنوان جزء تقویت‌کننده، برای ساخت داربست‌ها استفاده شدند. از جمله کامپوزیت‌هایی که در این رابطه مورد بررسی قرار گرفته‌اند می‌توان به PLLA/nHA [۱۸] و PLGA/nTiO₂ [۲۵] اشاره کرد. نتایج تحقیقات نشان داد که مشکل عمده داربست‌های زمینه پلیمری PLLA، ایجاد التهاب‌های دایمی در حالت درون تنی^۱ بوده است [۲۳ و ۲۷] و اگر میزان سرعت تخریب این داربست‌ها، با تغییر در پلیمر به کار رفته (مثلاً استفاده از PDLA یا PLGA)، افزایش یابد پاسخ سیستم ایمنی و میزان التهاب به حداقل ممکن می‌رسد. از طرف دیگر استفاده از ذرات سرامیکی بدون تخریب (TiO₂) یا با سرعت تخریب کم (مانند HA) می‌تواند روند ترمیم و جایگزینی بافت نو را به تاخیر بیاندازد.

مطالعات دیگر نشان داده است [۳ و ۱۱ و ۱۲] که اگر بتوان از بیوسرامیک‌های فسفات کلسیم زیست‌جذب همچون BCP استفاده کرد، ترمیم بافت با سرعت و کیفیت بهتری صورت می‌پذیرد. از جمله خاصیت مهم ترکیب BCP که آن‌را از سایر مواد زیست‌فعال متمایز می‌کند، می‌توان به Osteoinductive بودن آن اشاره نمود [۱۲] که با تحریک سلول‌های اولیه و تبدیل آنها به سلول‌های استخوان‌ساز، شرایط را برای ایجاد بافت جدید استخوان در محل ضایعه

فراهم می‌کند، ضمن اینکه این ترکیب از خواص زیست‌سازگاری، Osteoconductivity و تخریب‌پذیری مناسبی نیز برخوردار است.

در مورد استفاده از ترکیب دوتایی PLGA-BCP، می‌توان گفت تاکنون گرانول‌های کروی BCP پوشش‌دهنده شده با PLGA مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این ترکیب به عنوان پرکننده و جایگزین استخوان پوک شده جهت درمان مطرح گردید [۲۸ و ۲۹]. نتایج این تحقیق حاکی از زیست‌سازگار بودن این ترکیب برای کاربرد مورد نظر بوده است. برای اینکه ترمیم و بازسازی بافت استخوان به طور کامل انجام شود، باید فضای کافی برای رشد سلول‌های استخوان‌ساز فراهم شود. تاکید شده استفاده از داربست‌های سه بعدی می‌تواند شرایط مناسب برای این کار را فراهم کند [۸ و ۱۰ و ۳۰].

مطابق با اطلاعات نویسنده، تاکنون هیچ گونه گزارشی در مورد داربست‌های متخلخل سه بعدی PLGA همراه با تقویت‌کننده نانو BCP (nBCP) گزارش نشده است. به همین دلیل مطالعه و بررسی این ترکیب به شکل داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP در مهندسی بافت استخوان می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. نظر به این که خواص فیزیکی و مکانیکی، سرعت تخریب و پاسخ سلولی از مهم ترین معیارها در انتخاب داربست‌های کامپوزیتی مورد استفاده در مهندسی بافت استخوان می باشد، شاخص‌های فوق برای داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nBCP با درصد‌های مختلف وزنی از تقویت‌کننده مورد آزمون قرار می‌گیرد؛ ابتدا مناسب ترین داربست کامپوزیتی در هر یک از پارامترهای مذکور تعیین و سپس در یک جمع بندی نهایی داربست کامپوزیتی با کسر وزنی بهینه از تقویت‌کننده، جهت دستیابی به مجموع خواص مناسب، تعیین می‌گردد.

در فصل دوم این رساله مرور اجمالی بر یافته‌های دیگران در زمینه‌ی استفاده از داربست‌های مختلف نانو کامپوزیتی در مهندسی بافت استخوان انجام شده و نتایج تحقیقات آنها بیان شده است. در فصل سوم، مواد، تجهیزات لازم و روش انجام کار برای ساخت و ارزیابی داربست‌های نانو کامپوزیتی PLGA/nBCP با درصد‌های متفاوت از ذرات nBCP بیان شده است. در فصل چهارم یافته‌های حاصل از آزمون‌های مختلف به بحث گذاشته شد و پارامترهایی مانند استحکام، مدول الاستیک و تخریب‌پذیری این داربست‌ها به صورت جداگانه بررسی شده‌اند. همچنین رفتار سلول‌های مختلف در تماس با این داربست‌ها در همین فصل مورد توجه قرار گرفته و با داربست‌های کامپوزیتی PLGA/nHA مقایسه شده‌اند. در فصل آخر نتایج حاصل از این تحقیق ارائه شده و پیشنهاداتی برای کارهای آینده بیان شده است.

فصل دوم مروری بر منابع

۲-۱- بافت استخوان

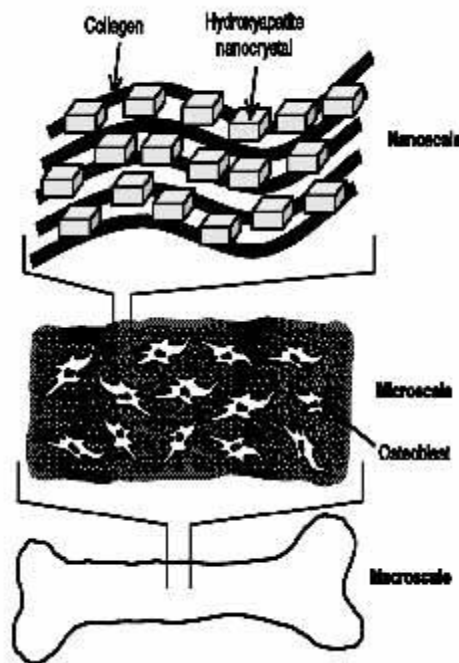
بافت استخوان از جمله بافت‌های همبند^۱ است که متشکل از یک جزء آلی، یک جزء معدنی و مقدار کمی آب می‌باشد (شکل ۲-۱) [۳۰ و ۳۱]. ماده معدنی آن حدود ۶۷-٪/۷۵ وزنی استخوان خشک را تشکیل می‌دهد که دارای ترکیباتی از فسفات کلسیم به خصوص هیدروکسی آپاتیت غنی از کربنات^۲ (HCA) است. همچنین HCA بیولوژیک شامل ناخالصی‌های یونی همچون Cl, Mg, Na, K و F می‌باشد که عناصری بسیار نادر^۳ مانند Sr و Zn هم دارد. کریستال‌های HA در بافت استخوان شبیه به پلاکت‌های خونی^۴ هستند و دارای اندازه ۲ تا ۴ نانومتر در ضخامت، ۲۵ نانومتر در پهنا و ۵۰ نانومتر در طول هستند [۳۰ و ۳۱].

قسمت آلی استخوان حدود ۲۵-٪/۳۳ وزنی استخوان خشک را تشکیل می‌دهد که بیش از ۹۰٪ آن کلاژن، حدود ۲٪ سلول‌های استخوانی^۵ و حدود ۵٪ پروتئین‌های غیر کلاژنی است. همچنین حدود ۸٪ کل بافت استخوان را آب تشکیل داده است.

در جراحی‌های بازسازی و یا ترمیم نواقص استخوانی، استفاده از استخوان‌های پیوندی از خود بیمار^۶ هنوز به عنوان استاندارد طلایی^۷ شناخته شده و به خوبی مورد استقبال است و مورد توجه جراحان قرار دارد. اما این کار دارای

-
1. Connective tissue
 2. Hydroxy-carbonate-apatite
 3. Trace element
 4. Platelet-like
 5. Osteoblast cells
 6. Autologous bone
 7. Gold standard

محدودیت‌هایی همچون عدم وجود ناحیه مناسب دهنده بافت و آسیب رساندن به عضو اهداکننده است. این امر سبب شده تا تلاش‌های گسترده‌ای در سطح جهانی برای جایگزین کردن این گونه پیوندهای استخوان با بیومواد مختلف، به خصوص با دیدگاه مهندسی بافت، صورت پذیرد. در یک نگاه کلی، عمده بیومواد مورد استفاده برای ترمیم و یا جایگزینی بافت استخوان، شباهت زیادی به قسمت معدنی (بیومواد سرامیکی) یا آلی (بیومواد پلیمری) و یا هر دو جزء (بیومواد کامپوزیتی) آن دارد [۲ و ۴ و ۵ و ۳۰].



شکل ۱-۲ اجزای تشکیل دهنده بافت استخوان [۳۰].

۲-۲- مهندسی بافت استخوان

تعاریف متعددی برای مهندسی بافت ارائه شده است. بنا بر یکی از این تعاریف [۱۱ و ۱۵] مهندسی بافت عبارت است از استفاده از اصول و روش‌های مهندسی و علوم زیستی برای درمان بافت یا عضو آسیب‌دیده به گونه‌ای که ساختار آناتومیک و فعالیت فیزیولوژیک بافت مجدداً احیا شود. از دیدگاه درمانی و کلینیکی، هدف نهایی مهندسی بافت جایگزینی و یا بازسازی بافت و عضو از دست رفته به کمک مجموعه از ابزارهای مهندسی بافت [۲ و ۶ و ۷ و ۳۰] یعنی داربست‌ها، سلول‌ها و مولکول‌های زیستی (فاکتورهای رشد) است (شکل ۲-۲).

بافت‌های مختلفی مورد توجه مهندسی بافت قرار گرفته‌اند که می‌توان به بافت‌های عصبی، قلبی عروقی، پوست، کبد، غضروف و استخوان اشاره کرد [۷ و ۸ و ۳۰]. در مهندسی بافت استخوان به خصوص مربوط به ناحیه سر و صورت^۱