

ساخت اتصالات اسکلتی - عضلانی با استفاده از نانو کامپوزیت‌های پلیمری زیست تخریب پذیر

صادق امیری مقدم*، فرناز دهقانی فیروزآبادی*، دکتر احمد رضانی سعادت‌آبادی***
دکتر محمد کاظم امامی میبیدی****

چکیده:

زمینه و هدف: قطعات تثبیت کننده شکستگی و کاشتنی‌ها از جمله وسایل پر کاربرد در اعمال جراحی ارتوپدی و هم چنین دندان پزشکی می‌باشد. استفاده از تثبیت کننده‌های فلزی بسیار شایع است که نیاز به جراحی دوم جهت خروج کاشتنی از بدن را به بیمار تحمیل می‌کند. یکی از کاشتنی‌های بسیار رایج، پیچ اینترفرانس است که در بسیاری از صدمات استخوانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. لذا هدف از انجام این پژوهش دستیابی به یک نمونه بهینه برای استفاده به عنوان پیچ اینترفرانس می‌باشد و برای این منظور نانو کامپوزیت‌ها با درصد‌های مختلف نانومواد ساخته شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت یک مطالعه پژوهشی انجام شد و 9 نمونه ساخته شد و مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور، ابتدا دستگاه تزریق پلاستیک دستی، برای تولید نمونه‌ها در ابعاد آزمایشگاهی ساخته شد. برای ساخت نمونه‌ها از پلیمر پلی (ال) لاکتیک اسید، تقویت کننده نانوهیدروکسی آپاتیت و پلی اتیلن گلیکول به عنوان نرم کننده استفاده شد. نانو کامپوزیت‌های ساخته شده در این مطالعه با ترکیب دو روش ریخته‌گری با حلال و شکل‌دهی مذاب ساخته شدند. آزمون‌های کشش، میکروسکوپ الکترونی روبشی، آزمون رئولوژی، بررسی زیست تخریب پذیری و زیست فعالی بر روی نمونه‌ها انجام گرفت. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار (MEAN \pm SD) به دست آمده و برای تحلیل آماری از نرم افزار SPSS (ویرایش 16) استفاده گردید و از آزمون آماری واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد، سطح معنی‌دار بودن اختلافات با $P < 0/005$ محاسبه گردید.

یافته‌ها: مشخص شد که افزودن همزمان نانوهیدروکسی آپاتیت و پلی اتیلن گلیکول باعث افزایش استحکام و درصد افزایش طول نمونه‌ها گردید. مدول یانگ نمونه بهینه $589/93 \pm 43/912$ مگا پاسکال بود و مدول یانگ ماتریس پلیمری $615/4 \pm 48/421$ بود. با اینکه ماتریس پلیمری دارای مدول یانگ بالاتری است، اما با توجه به شکنندگی ذاتی برای استفاده در مناطقی که تحت بارگذاری هستند مناسب نمی‌باشد و همچنین زیست فعالی کمی دارد. میزان افزایش طول تا شکست نمونه بهینه $13/39 \pm 2/731$ و برای ماتریس پلیمری $11/01 \pm 1/348$ بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های به دست آمده از این پژوهش نشان داد که نمونه مطلوب این مطالعه (1051) با 1 درصد هیدروکسی آپاتیت و 5 درصد پلی اتیلن گلیکول می‌باشد. چرا که بیشترین میزان درصد ازدیاد طول و کمترین میزان شکنندگی را دارد و می‌تواند یک فرمول بهینه برای پیچ اینترفرانس زیست تخریب پذیر باشد.

واژه‌های کلیدی: پیچ اینترفرانس، زیست تخریب‌پذیر، پلی لاکتیک اسید، پلی اتیلن گلیکول، نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت

نویسنده پاسخگو: دکتر احمد رضانی سعادت‌آبادی

تلفن: 02166165401

E-mail: ramazani@sharif.edu

* کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه صنعتی شریف

** دانشجوی دکتری بیومواد، مهندسی پزشکی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی

*** استاد گروه مهندسی شیمی نفت، دانشگاه صنعتی شریف

**** استاد گروه جراحی ارتوپدی، دانشگاه بقیه الله، بیمارستان بقیه الله

تاریخ وصول: 1400/11/16

تاریخ پذیرش: 1401/04/05

زمینه و هدف

یکی از شایع‌ترین آسیب‌ها در صدمات زانو پارگی رباط صلیبی قدامی می‌باشد^{1،2} که 16% از این ضایعات شامل لیگامان خلفی است.^{3،4}

برای پیوندهای بافت نرم مثل همسترینگ یا تاندون از پیچ اینترفرانس استفاده می‌شود که رایج‌ترین وسیله برای ایمن سازی گرافت‌ها در استخوان فمور و تیبیا است که از محبوبیت بالایی نیز برخوردار می‌باشد.^{5،6}

طبق مطالعات محققین می‌بایست از تثبیت کننده‌های مناسبی استفاده شود چراکه خزش و لغزش در یک تونل استخوانی از رایج‌ترین نگرانی‌ها در پیوندهای بافت نرم می‌باشد.⁷

از اوایل دهه 1980 پیچ‌های اینترفرانس فلزی زیادی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است و پیشرفت چشمگیری در نتایج جراحی ACL مشاهده شده است. سالانه حدود 750/000 تا 100/000 آسیب‌های مربوط به ACL پیش می‌آید. از جمله مشکلات اینترفرانس فلزی، تصویر برداری، حذف کاشتنی با استفاده از جراحی مجدد، بالا بودن مدول الاستیسیته (100-200 گیگاپاسکال) نسبت به ضریب کشسانی استخوان (1-20 گیگاپاسکال) است که این تغییر ناگهانی ضریب کشسانی، منجر به تحمل بخش عمده تنش توسط کاشتنی فلزی می‌شود.⁸⁻¹⁰

ماهیت قابل جذب پیچ اینترفرانس پلیمری باعث کاهش نگرانی‌ها در برابر پیچ اینترفرانس فلزی می‌شود. گزارش‌ها نشان می‌دهد استفاده از پیچ‌های قابل جذب شواهد کمی از واکنش التهابی نامطلوب را دارند.¹¹

پلی لاکتیک اسید نوعی پلی استر آلیفاتیک ترموپلاستیک قابل تجزیه زیستی و زیست فعال با دمای انتقال شیشه 55-45 درجه می‌باشد که از منابع تجدید پذیر بدست می‌آید. این پلیمر از انانتیومرهای L- لاکتید و D- لاکتید تولید می‌شود که در آن نسبت انانتیومرهای L به D ساختار پلیمر را تعیین می‌کند. پلی لاکتیک اسید دارای خواص مکانیکی و بیولوژیکی مناسبی است از همین جهت برای تثبیت کننده‌های تخریب‌پذیر استخوانی مانند تثبیت کننده‌های ACL و غضروف مصنوعی مطلوب می‌باشد. ولیکن از جمله مشکلات عمده پلی لاکتیک اسید چقرمگی پایین است و در دمای محیط بسیار شکننده می‌باشد.¹²

پلی اتیلن گلیکول‌ها که به عنوان ماکروکول‌ها نیز شناخته می‌شوند، پلیمرهای مایع یا جامد با فرمول عمومی $\text{H (OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_n\text{OH}$ هستند. پلی اتیلن گلیکول در دمای اتاق با وزن مولکولی کم به صورت مایع و با وزن مولکولی بالاتر به صورت جامد است. پلی اتیلن گلیکول به دلیل امتزاج پذیری بالا و تخریب پذیری قابلیت پلاستیک شدن با پلی لاکتیک اسید را دارد.¹³ به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد از قبیل عدم سمیت، زیست سازگاری، افزایش درصد ازدیاد طول، کاهش مدول الاستیک، کاهش تنش نهایی در یزشکی کاربردهای فراوانی دارد.^{14،15}

بیشترین کاربرد فسفات‌های کلسیم در پیچ‌های کامپوزیتی هیدروکسی آپاتیت و تری کلسیم فسفات است.¹⁶ هیدروکسی آپاتیت با فرمول شیمیایی $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ جزئی از بافت سخت بدن انسان است و حدود 60 الی 70 درصد وزن استخوان از هیدروکسی آپاتیت تشکیل شده است.¹⁷ با بررسی و تایید ویژگی‌های هیدروکسی آپاتیت از قبیل زیست سازگاری و زیست فعالی، کاربرد آن در زمینه یزشکی و زیستی بسیار چشمگیر است.¹⁸

لیند و همکارانش به بررسی اثر پیچ اینترفرانس از کامپوزیت پلی ال لاکتید / هیدروکسی آپاتیت برای تثبیت پیوند تیبیا در افزایش تونل استخوان و نتایج بالینی در مقایسه با یک پیچ اینترفرانس فلزی پرداخته‌اند. بعد از بررسی‌های بالینی عرض تونل تیبیا در پیچ اینترفرانس پلی ال لاکتید / هیدروکسی آپاتیت کمتر از پیچ اینترفرانس فلزی بوده است.¹⁸

هدف از پژوهش حاضر دستیابی به فرمول بهینه و بررسی مطالعات برون تنی پیچ کامپوزیتی متشکل از زمینه پلیمری پلی L- لاکتیک اسید و پلی اتیلن گلیکول جهت استفاده در کاربردهای ارتوپدی تحت بارگذاری است. در این مطالعه قصد داریم تا با وارد کردن نانوذرات هیدروکسی آپاتیت به زمینه پلیمری و آزمایش خواص آنها به یک ساختار مناسب برای اتصالات اسکلتی - عضلانی برسیم. از جمله این ویژگی‌ها دستیابی به کاهش پدیده سپر تنشی و عدم نیاز به جراحی دوباره جهت خارج کردن اتصالات اسکلتی - عضلانی می‌باشد. نوآوری‌هایی از جمله استفاده از مواد نانو در ترکیب پیچ، مثالی از پیشرفت‌های مد نظر نسبت به پیچ‌های قابل تهیه در بازار خواهد بود.

مواد و روش‌ها

مشخصه پودرهای اولیه

این مطالعه یک مطالعه پژوهشی است که در دانشگاه صنعتی شریف تهران انجام شد. در این مطالعه 9 نمونه ساخته شد و مورد بررسی قرار گرفت. پلی لاکتیک اسید با جرم مولکولی 182/000 gr/mol، پلی اتیلن گلیکول با جرم مولکولی 6000 gr/mol، نانو هیدروکسی آپاتیت با اندازه 20 نانومتر از شرکت سیگما آلدریج تهیه شدند. اسید اولئیک و کلروفرم به ترتیب از شرکت‌های مرک و دکتر مجلی تهیه شدند. در این مطالعه پژوهشی، برای توصیف متغیرهای کمی دارای توزیع نرمال از میانگین و انحراف معیار (حدود اطمینان 95 درصد) استفاده شد. همچنین متغیرهای کیفی بر اساس تعداد و درصد توصیف شدند. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) به دست آمده و برای تحلیل آماری از نرم افزار SPSS (ویرایش 16) استفاده گردید و از آزمون آماری واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد، سطح معنی‌دار بودن اختلافات با $P < 0/005$ محاسبه گردید.

ساخت داربست‌های پلیمری به روش محلولی

در این مطالعه ابتدا پلی لاکتیک اسید به وزن 6 گرم توسط ترازوی دیجیتالی 4 رقم اعشار توزین شد و توسط 100 سی سی کلروفرم با قرار گرفتن روی همزن مغناطیسی در دمای 60 درجه سانتی گراد به مدت 5 ساعت کاملاً حل شد. نمونه به ظرف شیشه‌ای منتقل شد و جهت خروج کامل حلال به مدت 48 ساعت زیر هود قرار گرفت.

جهت تهیه نمونه (1050) 6 گرم پلیمر در 100 سی سی حلال کلروفرم ریخته شد و به این سیستم پلیمری 5% وزنی پلی اتیلن گلیکول اضافه شد. مخلوط روی همزن مغناطیسی به مدت 5 ساعت قرار گرفت و سپس به ظرف شیشه‌ای منتقل شد و جهت خروج حلال زیر هود به مدت 48 ساعت زیر هود قرار گرفت.

اصلاح داربست‌های پلیمری با نانوذرات

هیدروکسی آپاتیت

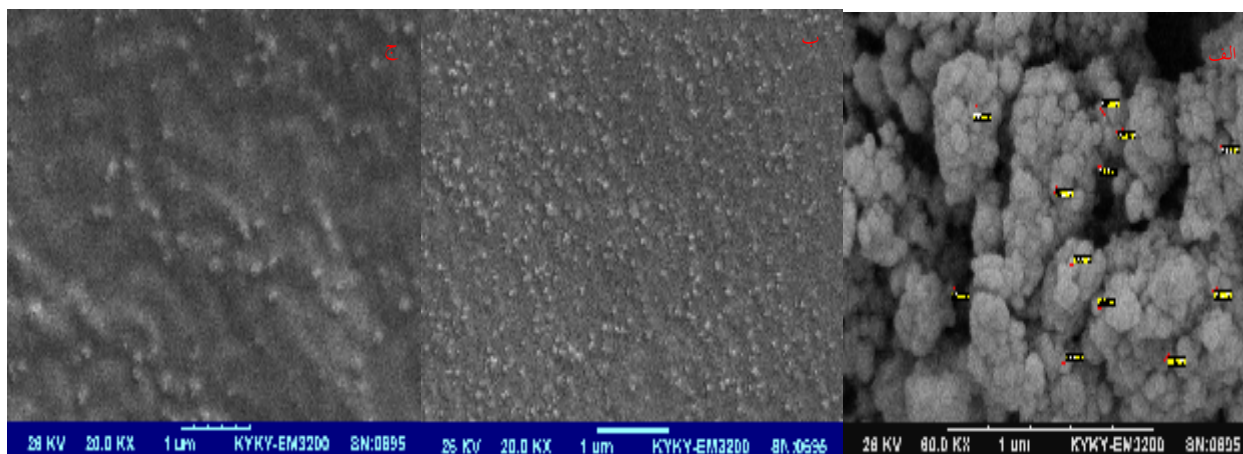
نانوساختارهای کامپوزیتی براساس فرمولاسیون‌های (جدول 1) طبق درصد نانو هیدروکسی آپاتیت و پلی اتیلن گلیکول نسبت به وزن پلیمر مصرفی تهیه شدند. رقم صدگان و دهگان در نام گذاری فرمولاسیون، ترکیب درصد پلی اتیلن گلیکول و رقم یکان، ترکیب درصد نانو هیدروکسی آپاتیت را نشان می‌دهند. جهت تهیه نانوساختار کامپوزیتی (1051) ابتدا 6 گرم پلیمر در 100 سی سی حلال کلروفرم ریخته شد و به مدت 5 ساعت در دمای 60 درجه روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. سپس 5% وزنی پلی اتیلن گلیکول در 10 سی سی کلروفرم ریخته شد و روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. 1% وزنی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در 10 سی سی اسید اولئیک ریخته شد و روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. پس از انحلال کامل پلیمر مخلوط هیدروکسی آپاتیت و پلی اتیلن گلیکول به محلول پلیمری اضافه شد. پس از اختلاط کامل، نمونه به یک ظرف شیشه‌ای منتقل شد و جهت خروج کامل حلال به مدت 48 ساعت زیر هود قرار گرفت. سایر نمونه‌ها منطبق با همین پروتکل و طبق جدول 1 با یکدیگر مخلوط شدند. فیلم‌های تهیه شده پس از خردسازی به درون سیلندر دستگاه تزریق دستی ریخته شد و با تنظیم دما روی 170 درجه سانتی گراد به صورت مذابی در قالب تست کشش تزریق شد.

تزریق پلاستیک نمونه‌ها

برای ساده سازی طراحی و ساخت دستگاه، یک سیستم تزریق پلاستیک با اعمال فشار دستی از طریق اهرم، به صورت مکانیزم فشاری تلمبه‌ای، شامل سیستم سیلندر و پیستون و نازل تزریق، گرمایش سیلندر و کنترل آن، اهرم دستی و پایه نگهدارنده و هم چنین گیره نگهدارنده قالب ساخته شد. قلب دستگاه، سیلندر نگهدارنده مواد تزریقی است و پیستون جهت اعمال فشار برای تزریق به کار می‌رود. هیتر به عنوان منبع گرمایی به عنوان زیرسیستم تعبیه شد.

جدول 1- انواع فرمولاسیون‌های نمونه‌ها

ردیف	نام فرمولاسیون	درصد وزنی پلی اتیلن گلیکول	درصد وزنی هیدروکسی آپاتیت	درصد وزنی اسید اولئیک
1	1000	0	0	0
2	1050	5	0	0
3	1100	10	0	0
4	1001	0	1	175/0
5	1003	0	3	525/0
6	1051	5	1	175/0
7	1053	5	3	525/0
8	1101	10	1	175/0
9	1103	10	3	525/0



تصویر 1- تصویر میکروسکوپ الکترونی: الف) بررسی اندازه نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت. فیلم ساخته شده: ب) بدون اسید اولئیک، ج) با اسید اولئیک

پرداخت نمونه‌ها

با استفاده از کاغذهای سمباده سطح نمونه‌ها پرداخت شد تا ضایعات موجود بر روی سطح نمونه‌ها رفع شود.

یافته‌ها

میکروسکوپ الکترونی روبشی

به منظور ارزیابی اندازه پودر نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت و بررسی سطح نمونه ساخته شده از میکروسکوپ الکترونی روبشی استفاده گردید. توسط نرم افزار Image J، اندازه ذرات تشکیل شده اندازه‌گیری شد. میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد استفاده مدل KYKY-EM3200 بود. تصویر (1- الف) تصویر SEM از پودر نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت با بزرگنمایی 60 هزار برابر است. اندازه نانو ذرات 60 الی 20 نانومتر اندازه‌گیری شد. تصویر (1- ب) و تصویر (1- ج) مربوط به نمونه (1001) است که به ترتیب محلول ساخته شده بدون اسید اولئیک و با اسید اولئیک می‌باشد. همانطور که در تصاویر مشخص است حضور اسید اولئیک در فرآیند محلول‌سازی موجب پخش بهتر ذرات گردید. در نتیجه حضور ذرات با میزان بیشتر و با مورفولوژی بهتر بر روی فیلم قابل مشاهده است. حضور اسید اولئیک موجب کاهش تجمع نانوذرات هیدروکسی آپاتیت شده است چراکه اندازه ذرات آگلومره در تصویر (1- ب) برابر با 241 نانومتر و در تصویر (1- ج) برابر با 145 نانومتر اندازه‌گیری شد.

بررسی خواص مکانیکی

آزمون کشش

آزمون کشش طبق استاندارد ASTM D 638 و Type V با سرعت 10 mm/min، نیرو 5000 N و فاصله فک 32 میلی متر انجام شد. این آزمون برای هر نمونه 3 بار تکرار گردید تا مقدار میانگین و انحراف معیار بدست آید. نتایج بدست آمده در جدول 2 گزارش گردید. مدول یانگ ماتریس پلیمری $615/4 \pm 48/421$ مگاپاسکال بود در حالی که با اضافه کردن پلی اتیلن گلیکول به سیستم پلیمری میزان مدول یانگ به $571/41 \pm 41/467$ مگاپاسکال رسید. در

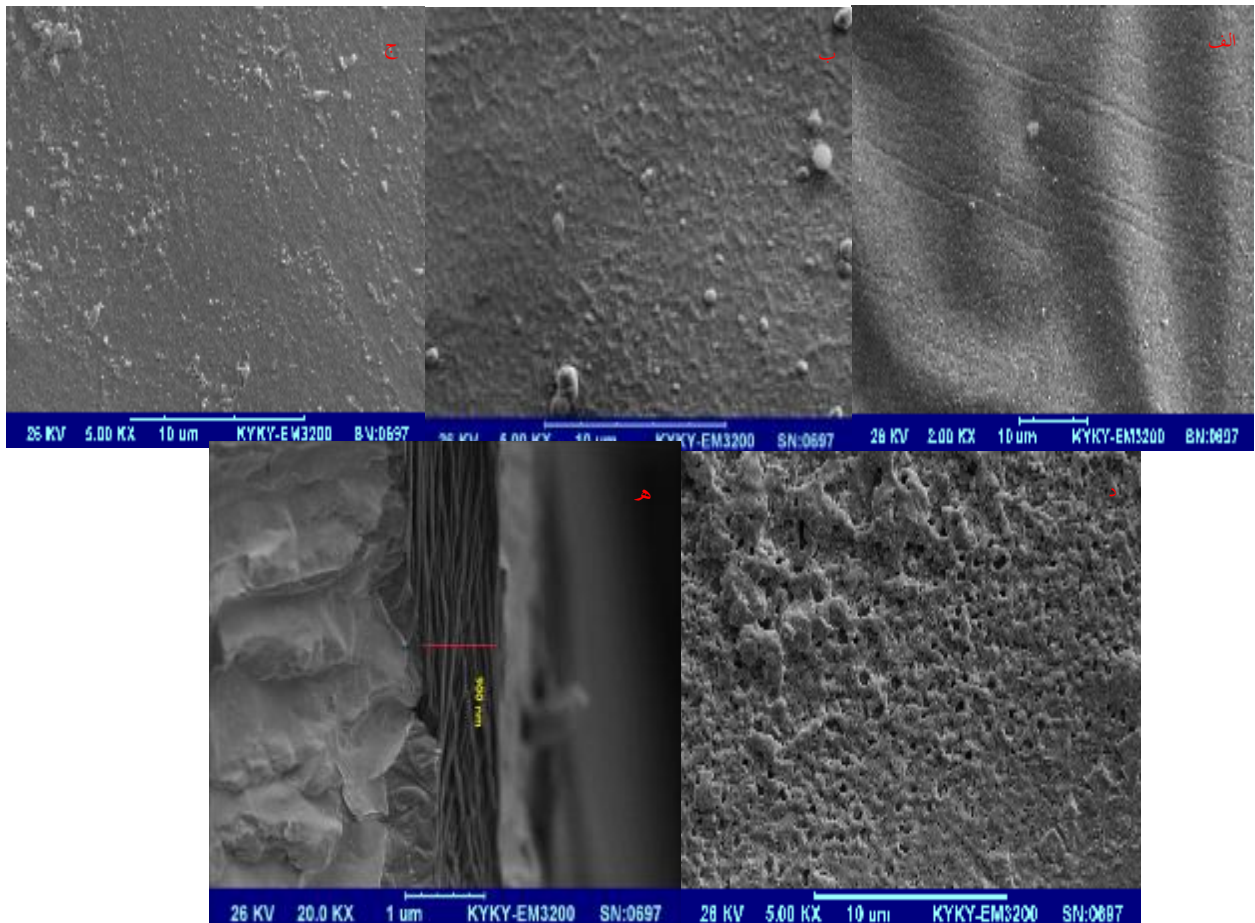
نمونه (1001) و (1003) با افزودن نانوذره هیدروکسی آپاتیت نسبت به ماتریس پلیمری (نمونه 1000) مدول یانگ از $664/87 \pm 52/516$ مگاپاسکال به $615/4 \pm 48/421$ مگاپاسکال برای نمونه (1001) و $709/8 \pm 59/381$ مگاپاسکال برای نمونه 1003 افزایش یافت، اما درصد ازدیاد طول به میزان 2% تا 3% کاهش یافت. اما با اضافه کردن 5% پلی اتیلن گلیکول، مقاومت کششی کاهش یافت و بهبود در ازدیاد طول دیده شد. در نمونه‌های دارای 10% پلی اتیلن گلیکول، مقاومت و مدول به شدت کاهش یافت و برای نمونه (1101) مدول یانگ به عدد $329/09 \pm 36/121$ مگاپاسکال رسید. همچنین ازدیاد طول نیز به شدت افزایش یافت و به عدد $2/331 \pm 30/79$ رسید. در نمونه (1001) نسبت به (1000) افزایش مقاومت کششی بیشتری مشاهده شد. می‌توان گفت که در نمونه (1003) نسبت به (1001)، پخش نانو ذرات در نمونه دارای 3% نسبت به نمونه دارای 1% نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت نامناسب‌تر بوده است. بررسی تست کشش بین نمونه‌های (1103) و (1101) نشان داد که تمامی نتایج بدست آمده برای نمونه (1103) بهینه‌تر از نمونه (1101) بود، چرا که با کم کردن مقدار پلی اتیلن گلیکول نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت قابلیت پخش بهتری در ماتریس پلیمری داشتند.

زیست تخریب پذیری

به منظور بررسی میزان زیست تخریب پذیری نمونه‌ها در محیط برون تنی از آزمون زیست تخریب پذیری استفاده شد. برای این منظور قطعاتی از داربست‌ها بریده شد و در مایع شبیه سازی شده بدن (SBF) در دمای محیط قرار گرفت. جهت بررسی مورفولوژی نمونه‌ها بعد از فرآیند تخریب از میکروسکوپ الکترونی روبشی استفاده شد. همانطور که در تصویر 2 مشاهده شد ترک‌های ایجاد شده روی سطح داربست‌ها که با فلش مشخص شده است، نشان دهنده تخریب نمونه است. تصویر (6- ب) و (6- ج) به ترتیب مربوط به نمونه‌های (1000) و (1051) بعد از 460 ساعت تخریب می‌باشد. تخریب‌های بوجود آمده بر روی سطح نمونه با دایره یا فلش علامت‌گذاری شده‌اند.



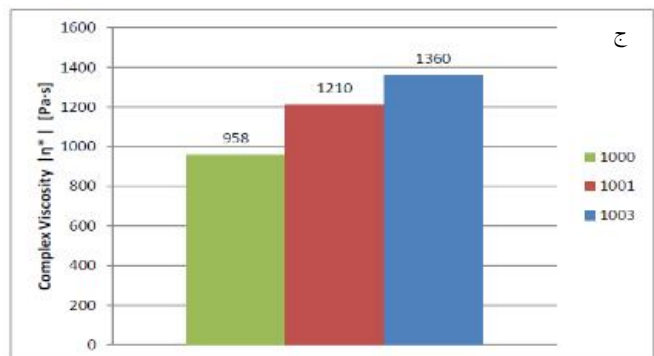
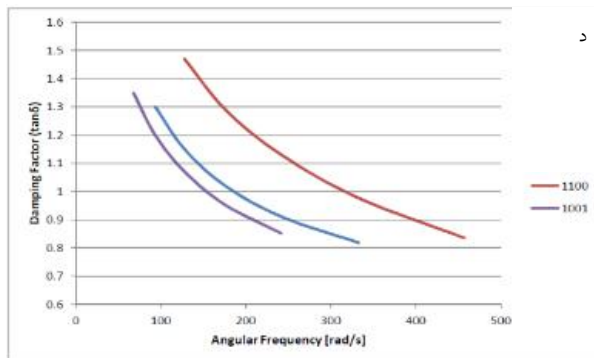
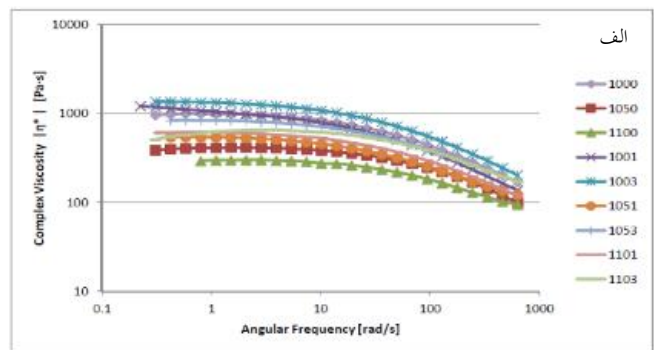
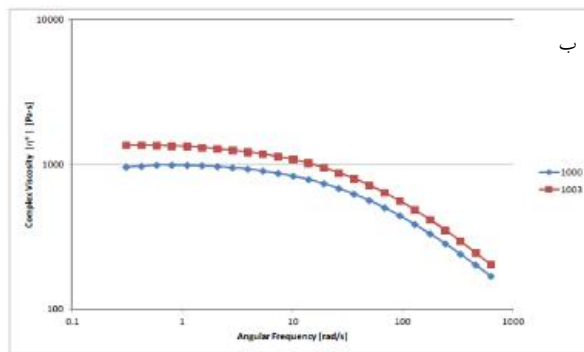
تصویر 2- تصاویر میکروسکوپ الکترونی بعد از فرآیند تخریب پذیری: الف) نمونه 1103 بعد از گذشت 105 ساعت. ب) نمونه‌های 1000 بعد از 460 ساعت. ج) نمونه 1051 بعد از 460 ساعت.



تصویر 3- بررسی زیست فعالی و تشکیل آپاتیت با استفاده از میکروسکوپ الکترونی الف) نمونه (1051) بدون قرارگیری در محلول SBF، ب) نمونه (1051) بعد از قرارگیری 100 ساعت در محلول SBF، ج) نمونه (1000) بعد از قرارگیری 100 ساعت در محلول SBF، د) نمونه (1003) بعد از قرارگیری 100 ساعت در محلول SBF، ه) برش عرضی نمونه 100 بعد از قرارگیری بیش از 450 ساعت در محلول SBF

جدول 2- نتایج آزمون کشش ماتریس پلیمری و نانوساختارهای کامپوزیتی

نمونه	استحکام کشش (Mpa)	ازدیاد طول (درصد)	مدول یانگ (Mpa)	احتمال
1000	50/52 ± 5/529	11/01 ± 1/348	615/4 ± 48/421	0/009
1050	43/95 ± 4/314	39/10 ± 1/272	571/41 ± 41/467	0/012
1100	30/88 ± 3/926	60/32 ± 6/562	310/52 ± 36/107	<0/005
1001	52/44 ± 5/781	9/47 ± 1/019	664/87 ± 52/516	0/008
1003	52/87 ± 4/912	8/45 ± 1/455	709/8 ± 59/381	0/007
1051	45/93 ± 4/632	13/39 ± 2/731	589/93 ± 43/912	<0/005
1053	46/82 ± 4/801	9/74 ± 1/745	597/29 ± 48/748	0/011
1101	30/79 ± 2/331	28/9 ± 2/284	329/09 ± 36/121	<0/005
1103	33/22 ± 3/396	57/37 ± 5/629	381/95 ± 39/650	<0/005



تصویر 4- الف) نمودار ویسکوزیته کمپلکس. ب) مقایسه ویسکوزیته کمپلکس پلیمر و نانوکامپوزیت. ج) نمودار افزایش ویسکوزیته کمپلکس نانوکامپوزیت نسبت به پلیمر. د) نمودار تغییر ضریب دمپینگ با فرکانس

نمودار تغییرات $\tan \delta$ با فرکانس برای نمونه‌های (1000)، (1100) و (1001) ارائه گردید. نمونه (1100) با توجه به داده‌های بدست آمده ویسکوزیته کمتری نسبت به (1000) دارد. همچنین می‌توان بیان کرد که ویسکوزیته نمونه (1000) نسبت به (1001) کمتر است. نقطه‌ای که ضریب آن 1 است بیانگر نقطه تلاقی مدول الاستیک و مدول اتلافی است، هرچه پلیمر نرم‌تر باشد در فرکانس‌های بالاتری به رفتار مایع‌گونه نزدیکتر می‌شود.

بحث

پیچ‌های قابل جذب تجاری عمدتاً بر پایه پلی لاکتیک اسید و پلی گلیکولیک اسید می‌باشند و تعداد کمی به سراغ پلی کاپرولاکتون رفته‌اند. بیشترین پیچ‌های موجود در بازار از جنس پلی لاکتیک اسید می‌باشد.¹⁹ مشکل پلی لاکتیک اسید شکننده بودن آن در حین عمل جراحی و همچنین جذب طولانی مدت آن در بدن است که بعضاً تا بالای 2 سال نیز گزارش شده است.²⁰ در مطالعه‌ای از نبودن تفاوت زیاد در عملکرد پیچ تیتانیومی و انواع پیچ قابل جذب از نظر بایومکانیکی یاد شده است. در جایی دیگر بیان شده است که پیچ قابل جذب جایگزین خوبی برای پیچ تیتانیومی می‌باشد. در منبعی دیگر نیز تست درون تنی این نوع از پیچ‌ها به اثبات رسیده است.²¹ در مطالعه‌ای دیگر که توسط بیکان و همکارانش انجام شد، داربست کامپوزیتی پلی کاپرولاکتون / بتا تری کلسیم فسفات ساخته و ارزیابی شد. نتایج نشان داد که این داربست قابلیت استفاده در بافت استخوان را دارد.²² برای بهبود خواص مکانیکی، چسبندگی سلولی و رشد و تکثیر سلول‌ها انواع متفاوتی از نانو مواد مثل نانوذرات فلزی، نانوذرات سرامیکی، مواد آپاتیتی با فاز نانو و نانو تیوب‌های کربن و ... به عنوان تقویت کننده به فاز پلیمری پلیمرهای زیست تخریب پذیر اضافه می‌شود. در نهایت این نانو کامپوزیت‌ها به گزینه‌های بسیار مناسبی برای استفاده در مهندسی بافت تبدیل می‌شوند.²³

در این مطالعه نیز از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در زمینه پلیمری استفاده شده است و نتایج به دست آمده با نتایج مطالعات قبلی در تطابق است. هیدروکسی آپاتیت در سائز نانو به دلیل نسبت سطح به حجم بالا خواص ویژه‌ای دارد. افزایش در میزان چسبندگی پروتئین‌ها و چسبندگی استئوبلاست‌ها روی ذرات سرامیکی با سائز نانو به اثبات

زیست فعالی

لایه نشانی آپاتیت به روش شبیه سازی شده زیستی توسط مایع شبیه سازی شده بدن روی نمونه‌ها انجام شد و مورفولوژی با میکروسکوپ الکترونی روبشی بررسی گردید. تشکیل لایه آپاتیت بر روی سطح نمونه پس از قرار گیری در محلول شبیه سازی شده بدن نشانگر زیست فعالی نمونه‌ها است. همان طور که در تصویر (3- الف) مشاهده شد نمونه (1051) که در محلول شبیه سازی شده بدن قرار نداشته است، سطح کاملاً صافی داشت. اما بعد از قرارگیری نمونه (1051) در محلول شبیه سازی شده بدن به مدت 100 ساعت آپاتیت تشکیل شده روی سطح کاملاً مشهود است (تصویر 3- ب). در (تصویر 3- ج) که مربوط به نمونه (1000) است، در مقایسه با نمونه (1051) آپاتیت کمتری روی سطح تشکیل شده است. بیشترین آپاتیت بر روی نمونه (1003) تشکیل شده است (تصویر 3- د). از میزان آپاتیت تشکیل شده بر روی نمونه (1003) می‌توان بیان کرد که این نمونه نسبت به دیگر نمونه‌ها از خاصیت زیست فعالی بیشتری برخوردار است. نمونه (1000) بیش از 450 ساعت در محلول SBF قرار داده شد و جهت بررسی آپاتیت، تصویری از برش عرضی نمونه تهیه شد تصویر (3- ه) لایه آپاتیت تشکیل شده به ضخامت 900 نانومتر را نشان داد.

آزمون رئولوژی

جهت بررسی میزان پخش نانو ذرات در ماتریس پلیمری آزمون رئولوژی انجام شد. نمونه‌ها به روش جاروب فرکانس بین دو دیسک با فاصله 8/0mm و دمای 190c و از فرکانس 01/0 هرتز تا 100 هرتز با دامنه 1% در دستگاه PHYSICA MCR 102 قرار گرفتند. نمودار تغییرات ویسکوزیته کمپلکس با فرکانس در تصویر (4- الف) مشخص شد. تصویر (4- ب) مربوط به تأثیر حضور نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت در ماتریس پلیمری است. نمودار بدست آمده نشان داد که نمونه (1003) با میزان بیشتر نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت، پخش مناسب‌تری از نانو ذرات را به همراه داشت. افزایش کم ویسکوزیته در فرکانس‌های پایین در تصویر (4- ج) نشان داده شد که با یک محاسبه اولیه می‌توان به افزایش 24 درصدی ویسکوزیته در نمونه (1003) نسبت به (1000) پی برد. مقدار بدست آمده گواهی بر پخش بهتر نانوذرات هیدروکسی آپاتیت است. در تصویر (4- د)

تخریب‌پذیری و بررسی زیست‌فعالی انجام و نتایج ذیل حاصل گردید.

استفاده از پلی‌لاکتیک اسید باعث بهبود خواص چقرمگی شد. استفاده از نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت و پلی‌اتیلن‌گلیکول باعث تقویت استحکام و درصد افزایش طول نمونه‌ها گردید. حضور اسید اولئیک در طی فرآیند ساخت موجب پخش‌کنندگی بهتر نانو ذرات شد.

با توجه به اهمیت مقاومت مکانیکی و خواص تاندون، باید نمونه‌ای با خواص مکانیکی بالاتر از تاندون انتخاب گردد. بنابراین نمونه‌های حاوی 10 درصد پلی‌اتیلن‌گلیکول مناسب نیستند. نمونه‌های (1000) و (1050) هم فاقد نانو ذرات هیدروکسی‌آپاتیت هستند و زیست‌فعالی کمی را نشان دادند و استفاده از آنها منفعت جدیدی را ایجاد نمی‌کند. نمونه مطلوب این مطالعه (1051) با 1 درصد نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت و 5 درصد پلی‌اتیلن‌گلیکول است. زیرا بیشترین میزان درصد ازدیاد طول و کمترین میزان شکنندگی را دارد.

تشکر و قدردانی

از کلیه کسانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند کمال تشکر را داریم.

فهرست علائم و اختصارات

SBF: Simulated Body Fluid
SEM: Scanning Electron Microscopy
ACL: Anterior Cruciate Ligament

رسیده است.²⁴ اجتناب از عمل جراحی دوم جهت خارج کردن کاشتنی، از طرف بیماران بسیار مورد توجه و قدردانی قرار گرفت. زیرا باعث کاهش هزینه‌های بیمار، کاهش زمان بازیابی و کاهش نیاز بیمار به استراحت و در نتیجه برگشت سریع‌تر به کار می‌شود. هم‌چنین کاشتنی‌های زیست‌تخریب‌پذیر ممکن است التهاب دراز مدت کمتری را در مقایسه با ایمپلنت‌های دائمی از خود نشان دهند، زیرا مدت ماندگاری آنها در بدن موقتی می‌باشد. علاوه بر این، بیمار مجبور نخواهد شد که عمل دوم را انجام دهد و جراحات ناشی از آن را تحمل کند، بنابراین اثرات فیزیولوژیکی و فشار بر روی بیمار و خانواده آنها کاهش می‌یابد.²⁵

کاشتنی‌های غیر دائمی و زیست‌تخریب‌پذیر یک جایگزین امیدوارکننده برای بیماران ارائه می‌دهند، به این شکل که کاشتنی‌های زیست‌تخریب‌پذیر با داشتن تطابق زمان تخریب با تشکیل بافت، و در نتیجه، از بین بردن نیاز به جراحی ثانویه در بیماران یک جایگزین امیدوارکننده برای بیماران به حساب می‌آید.²⁶

نتیجه‌گیری

پس از ساخت ستاپ آزمایشگاهی جهت تزریق نمونه‌های زیستی، 9 فرمولاسیون مختلف، با استفاده از پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌اتیلن‌گلیکول و نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت ساخته شد و تست‌های مختلفی از جمله آزمون مقاومت کششی، آزمون رئولوژی، آزمون زیست

Abstract:**Fabrication of Musculoskeletal Joints using Biodegradable Polymer Nanocomposites**

Amiri Moghaddam S. MS^{}, Dehghani Firoozabadi F.^{**}, Ramazani Saadat Abadi A. PhD^{***}
Emami Meybodi M. K. MD^{****}*

(Received: 5 Feb 2022 Accepted: 26 June 2022)

Introduction & Objective: Fracture fixation components and implants are widely used in orthopedic surgery as well as dentistry. The use of metal stabilizers is very common, which imposes the need for a second surgery to remove the implant from the body. One of the most common implants is the interference screw, which is used in many bone injuries. Therefore, the purpose of this research is to obtain an optimal sample for use as an interference screw, and for this purpose, nanocomposites with different percentages of nanomaterials were made.

Materials & Methods: This study was conducted as a research study and 9 samples were made and examined. For this purpose, hand injection molding, was designed to prepare screws in laboratory scale, first. For making samples, poly (L) lactic acid, nano hydroxyapatite as reinforce and polyethylene glycol as plasticizer were used. These samples were made by combination of solvent casting and melt processing methods. Adding nano hydroxyapatite and polyethylene glycol together lead to improve tensile and percent elongation of samples. After doing different tests like tensile, rheology, biodegradability and biocompatibility, the optimized sample was chosen. Data were obtained as mean \pm standard deviation (MEAN \pm SD) and for statistical analysis SPSS software (version 16) was used and one-way analysis of variance (ANOVA) was used, the level of significant differences with $P < 0 / 005$ was calculated.

Results: It was found that the simultaneous addition of nanohydroxyapatite and polyethylene glycol increased the strength and elongation at break of the samples. The optimal Young's modulus was $589/93 \pm 43/912$ MPa and the Young's modulus of the polymeric matrix was $615/4 \pm 48/421$. Although the polymer matrix has a higher Young's modulus, it is not suitable for use in areas under load due to its inherent fragility and also has low bioactivity. The rate of increase in elongation at break of the optimal sample was $13/39 \pm 2/731$ and for the polymeric matrix was $11/01 \pm 1/348$.

Conclusions: Findings obtained from this study showed that the optimal sample of this study (1051) with 1% hydroxyapatite and 5% polyethylene glycol. Because it has the highest percentage of elongation and the lowest degree of fragility and can be an optimal formula for biodegradable interference screws.

Key Words: Interfering Screw, Biodegradable, Polylactic Acid, Polyethylene Glycol, Hydroxyapatite Nanoparticles

^{*} Master of Medical Engineering, Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

^{**} PhD Student of Department of Biomedical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

^{***} Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

^{****} Professor of Orthopedic Surgery, Baqiyatullah University of Medical Sciences, Baqiyatullah Hospital, Tehran, Iran

References:

- Bach BR. Observations on Interference Screw Morphologies. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2000 Jul 1; 16(5): 1-6.
- Athwal KK, Lord BR, Milner PE, Gutteridge A, Williams A, Amis AA. Redesigning Metal Interference Screws Can Improve Ease of Insertion While Maintaining Fixation of Soft-Tissue Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Grafts. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*: 2020.
- Helito CP, Foni NO, Bonadio MB, Pécora JR, Demange MK, Angelini FJ. Extra-Articular and Transcutaneous Migration of the Poly-l/d-Lactide Interference Screw After Popliteal Tendon Reconstruction. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2017 Mar; 52(2): 233-7.
- Schiefer M, Cossich V, Siqueira G, Monteiro MT, Nery LF, Motta G. Intra-Articular Arthroscopic Biceps Tenodesis with Interference Screw: clinical and isokinetic evaluation. *JSES International*. 2020 May 31.
- Barber FA, Dockery WD. Biocomposite Interference Screws in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Osteoconductivity and Degradation. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*. 2020 Jan 30.
- Nurmi JT, Kannus P, Sievänen H, Järvelä T, Järvinen M, Järvinen TL. Interference Screw Fixation of Soft Tissue Grafts in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: part 2: Effect of Preconditioning on Graft Tension During and After Screw Insertion. *The American Journal of Sports Medicine*. 2004 Mar; 32(2): 418-24.
- Barber FA. Poly-D, L-lactide Interference Screws for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2005 Jul 1; 21(7): 804-8.
- Ali W, Mehboob A, Han MG, Chang SH. Effect of Fluoride Coating on Degradation Behavior of Unidirectional Mg/PLA Biodegradable Composite for Load-Bearing Bone Implant Application. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*. 2019 Sep 1; 124: 105464.
- Wei J, Dai Y, Chen Y, Chen X. Mechanical and Thermal Properties of Polypeptide Modified Hydroxyapatite/Poly (L-lactide) Nanocomposites. *Science China Chemistry*. 2011 Mar 1; 54(3): 431.
- Asnis S, Mullen J, Asnis PD, Sgaglione N, LaPorta T, Grande DA, Chahine NO. Biomechanical Analysis of an Interference Screw and a Novel Twist Lock Screw Design for Bone Graft Fixation. *Clinical Biomechanics*. 2017 Dec 1; 50: 99-104.
- Barber FA, Elrod BF, McGuire DA, Paulos LE. Bioscrew Fixation of Patellar Tendon Autografts. *Biomaterials*. 2000 Dec 15; 21(24): 2623-9.
- Esmailzadeh J, Hesaraki S, Hadavi SM, Ebrahimzadeh MH, Esfandeh M. Poly (D/L) Lactide / Polycaprolactone / Bioactive Glass Nanocomposites Materials for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Screws: The Effect of Glass Surface Functionalization on Mechanical Properties and Cell Behaviors. *Materials Science and Engineering: C*. 2017 Aug 1; 77: 978-89.
- Chieng BW, Ibrahim NA, Yunus WM, Hussein MZ. Plasticized poly (lactic acid) with low molecular weight poly (ethylene glycol): Mechanical, thermal, and morphology properties. *Journal of Applied Polymer Science*. 2013 Dec 15; 130(6): 4576-80.
- Zhu QW, Ou MG. The Function of PEG in the Synthesis of Nanomaterials. In *Applied Mechanics and Materials 2014* (Vol. 670, pp. 3-6). Trans Tech Publications Ltd.
- Anderson KS, Schreck KM, Hillmyer MA. Toughening Polylactide. *Polymer Reviews*. 2008 Feb 1; 48(1): 85-108.
- Lind M, Feller J, Webster KE. Tibial Bone Tunnel Widening is Reduced by Polylactate/Hydroxyapatite Interference Screws Compared to Metal Screws After ACL Reconstruction with Hamstring Grafts. *The knee*. 2009 Dec 1; 16(6): 447-51.
- Farokhi M, Mottaghitalab F, Samani S, Shokrgozar MA, Kundu SC, Reis RL, Fatahi Y, Kaplan DL. Silk Fibroin/Hydroxyapatite Composites for Bone Tissue Engineering. *Biotechnology advances*. 2018 Jan 1; 36(1): 68-91.
- Lei Y, Xu Z, Ke Q, Yin W, Chen Y, Zhang C, Guo Y. Strontium Hydroxyapatite / Chitosan Nanohybrid Scaffolds with Enhanced Osteoinductivity for Bone Tissue Engineering. *Materials Science and Engineering: C*. 2017 Mar 1; 72: 134-42.
- Tamai N, Myoui A, Hirao M, Kaito T, Ochi T, Tanaka J, Takaoka K, Yoshikawa H. A new Biotechnology for Articular Cartilage Repair: Subchondral Implantation of a Composite of Interconnected Porous Hydroxyapatite, Synthetic Polymer (PLA-PEG), and Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005 May 1; 13(5): 405-17.
- Shiwaku K, Suzuki T, Matsumura T, Takashima H, Otsubo H, Yamashita T. Bioabsorbable Interference Screws Can be Used with Less Tunnel Widening in Anatomic Rectangular Tunnel Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with a Bone – Patellar-Tendon–Bone Graft. *The Knee* 2020 Oct 1; 27(5): 1293-9.
- Okamoto M, John B. 2013. Synthetic biopolymer nanocomposites for tissue engineering scaffolds. *Advanced Polymeric Nanostructured Materials Engineering*. Graduate School of Engineering. Nagoya. 2013; 468-8511.

22. Russias J, Saiz E. Fabrication and Mechanical Properties of PLA/HA Composites: A Study of In Vitro Degradation. *Matar Sci Eng C Biomim Supramol Syst.* 2006; 26(8): 1289-1295.
23. Eftekhari S, Sawi I.E, Bagheri Z.S. Fabrication and Characterization of Novel Biomimetic PLLA/Cellulose / Hydroxyapatite Nanocomposite for Bone Repaire Application. *Matar. Sci. Eng.c.* 2014; 39120-125.
24. Shikinami Y, Matsusue Y. The Complete Process of Bioresorption and Bone Replacement Using Devices made of forged composites of raw hydroxyapatite particles / poly-lactide (F-U-HA/PLLA). *Biomaterials.* 2005; 26(27): 5.
25. Guoyong W, Chongxian H. Surface- Enhances Poly-L-Lactic Acid Bone Scaffold. *Journal of Nanomaterials.* 2020; 5634096.
26. Wallace S. Short – Term and Long- Term Effects of Orthopedic Biodegradable Implantes. Department of Orthopedic Surgery. University of Connecticut in Health Center, Farmington CT Published in Final Edited Form as: *J Long Term EFFMED Implants.* 2011; 21(2): 93-122.