باسمه تعالی

دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی مواد

سمینار دفاع از رساله دکتری مهندسی پزشکی/ بایومتریال

ساخت و بهینه‌سازی هیدروژل زیست‌چسبنده کوآسروات بر پایه کیتوسان و نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت مزومتخلخل دوپ شده با گالیم و روی جهت کاربرد در کنترل خونریزی و عفونت بعد از استرنوتومی میانی در عمل جراحی قلب باز

ارائه‌دهنده: **مهشید شکری**

زمان: یکشنبه ٤ تیر ١٤٠٢ ساعت ١١ صبح **مکان: سالن سمینار دانشکده مهندسی مواد**

اساتید راهنما: **دکتر مهشید خرازیهای اصفهانی، دکتر سید حسین احمدی تفتی**

اساتید مشاور: **دکتر روح الله مهدی نواز، دکتر محمدرضا باغبان اسلامی نژاد**

اساتید داور: **خانم دکتر ژاله ورشوساز، دکتر محمد دیناری، دکتر علی حسین رضایان قیه باشی**

چکیده

جراحی استرنوتومی میانی یکی از پرکاربردترین روش‌های دسترسی در جراحی قلب و قفسه سینه است. ترمیم زخم ناشی از استرنوتومی ممکن است با عفونت زخم استرنوم، استئومیلیت یا مدیاستینیت همراه باشد. با وجود اینکه در حال حاضر برای کنترل خونریزی از لبه‌های استرنوم پس از استرنوتومی، چسب استخوانی مناسبی وجود ندارد. به دنبال الهام گرفتن از موجودات دریایی درون آب مانند صدف دریایی و کرم ماسه‌ای، هدف از پژوهش حاضر، توسعه چسب زیست‌تقلیدی بر پایه کیتوسان حاوی نانوذرات مزومتخلخل هیدروکسی‌آپاتیت جانشانی‌شده با روی و گالیم حاوی داروی ملاتونین است. نانوپودرهای هیدروکسی‌آپاتیت جانشانی‌شده با روی و گالیم با مورفولوژی کروی و اندازه همگن با استفاده از روش سل-ژل ساده سنتز شدند. در ادامه نانوذرات مزومتخلخل با استفاده از سورفکتانت ستریمونیوم بromید به عنوان قالب ساخته شدند. جانشانی یونی به‌طور قابل توجهی آزاد شدن یون‌های فعال زیستی Ca^{2+}، PO_4^{3-}، Zn^{2+} و Ga^{3+} را تعدیل کرد. همچنین، رهایش همزمان یون‌های Zn^{2+} و Ga^{3+} در ساختار نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت جانشانی‌شده با روی و گالیم (X_{Zn}=۰/۱) و (X_{Ga}=۰/۴))، فعالیت ضدباکتریایی بیش از ۶±۶۸ درصد و ۸± ۸۴ درصد را به ترتیب در برابر باکتری استافیلوکوکوس‌اورئوس و اشریشیاکلی در غلظت ۵۰۰µg/ml نشان داد. علاوه بر این، نانوذرات حاصل هیچ‌گونه سمیت سلولی نسبت به سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخراجی از بافت چربی انسانی نشان ندادند. در ادامه، نانوذرات مزومتخلخل با اندازه منافذ حدود ۱۰/۶۵ نانومتر جهت بهبود ظرفیت جذب داروی ملاتونین و تثبیت آزادسازی آن به کار برده شدند. نتایج نشان داد که بازده بارگیری ملاتونین از ۰/۰۳±۲۷ درصد در نانوذرات متراکم به ۰/۶۵ ± ۵۸/۹ درصد در نانوذرات مزومتخلخل افزایش یافت. نانوذرات مزومتخلخل، ۵۰ درصد از دارو را در طول ۲۰ ساعت اول رها کردند و انتشار طولانی مدت آن تا ۵۰ ساعت ثبت شد. نتایج بیان کمی ژن‌های استخوانی آلکالین‌فسفاتاز، استئوکلسین، کلاژن I و RUNX2 حاصل از تمایز سلول‌های مزانشیمی در مجاورت نانومزومتخلخل هیدروکسی‌آپاتیت جانشانی‌شده با روی و گالیم حاوی ملاتونین در روزهای سه، هفت و ۱۴ نسبت به سایر نمونه‌ها افزایش قابل توجهی را نشان داد. به منظور بررسی قابلیت استخوان‌سازی نانوذرات مزومتخلخل هیدروکسی‌آپاتیت جانشانی‌شده با روی و گالیم (X_{Zn}=۰/۱) و (X_{Ga}=۰/۴)) آزمون حیوانی با ایجاد چهار نقص استخوانی درون جمجمه خرگوش انجام شد؛ که بیشترین نتیجه در بازسازی استخوان در نقص استخوانی شامل نانوذرات بهینه شده حامل داروی ملاتونین گزارش شد. در ادامه، چسب کوآسروات برپایه کیتوسان و شامل شبکه پلیمری در هم نفوذی سلولز- کوپلیمر پلی فسفودوپامید با اتصال دهنده عرضی کمپلکس $EDTA/FeCl_3$، سنتز شد. سپس چسب کوآسروات با نانوذرات مزومتخلخل هیدروکسی-آپاتیت جانشانی‌شده با روی و گالیم (X_{Zn}=۰/۱) و (X_{Ga}=۰/۴)) کامپوزیت شد. مشخصه‌یابی فازی و شیمیایی چسب مورد نظر با آزمون پراش اشعه ایکس، طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه و طیف سنج نشر اتمی پلاسما جفت القایی صورت گرفت و نتایج نشان‌دهنده موفقیت‌آمیز بودن فرایند ساخت چسب بود و تمامی اجزای تشکیل‌دهنده چسب شناسایی شد. به منظور ارزیابی چسبندگی چسب سنتز شده، استحکام چسبندگی با آزمون استحکام چسبندگی ASTM F2255-05 صورت گرفت.در نتایج استحکام چسبندگی روی زیرلایه شیشه با افزودن ۲ درصد وزنی نانوذرات به چسب (C2) استحکام برشی ۳۸±۹۰۰/۴ کیلوپاسکال حاصل شد. استحکام برشی روی زیرلایه استخوان استرنوم گوسفند و پوست گاو برای این چسب به ترتیب ۱۹±۶۴۷/۹ کیلوپاسکال و ۲±۲۷/۸ کیلوپاسکال مشاهده شد که توانایی بالای این چسب را در چسبندگی به زیرلایه های مختلف نشان داد. همچنین جهت ارزیابی مقاومت چسبندگی در محیط مرطوب، چسب C2 استحکام برشی ۱۲±۱۴۴/۱ کیلوپاسکال را روی زیرلایه استخوانی در شرایط مرطوب نشان داد و برای زیرلایه پوست مقدار ۲±۱۸/۱ کیلوپاسکال حاصل شد. میزان مهار رشد باکتری چسب ها در برابر استافیلوکوکوساورئوس قابل مقایسه با آنتی بیوتیک های تجاری چون ونکوماسین، جنتاماسین و آمیکاسین بود. در تمامی چسب ها رشد و تکثیر سلولی بالا بوده به طوری‌که در نمونه C2 پس از ۷۲ ساعت کشت ۵±۱۴۹/۵ درصد زنده مانی سلول مشاهده شد. افزودن نانوذرات مزومتخلخل هیدروکسی آپاتیت جانشانی شده با روی و گالیم در چسب های کوآسروات باعث افزایش استخوان زایی در شرایط آزمایشگاهی و بیان ژن‌های استخوانی آلکالین‌فسفاتاز، استئوکلسین، کلاژن I و RUNX2 حاصل از تمایز سلول‌های مزانشیمی شد. چسب‌های کوآوسروات کامپوزیتی زیست تخریب پذیری آهسته ای را در طول ۱۴ روز نشان دادند. در ادامه به منظور بررسی زیست‌فعالی چسب کوآسرواتی آزمون غوطه‌وری در محلول شبیه‌ساز بدن به مدت ۱۴ روز انجام شد. نتایج الگوی پراش اشعه ایکس و تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی در نمونه‌های غوطه‌وری حاکی از تشکیل هیدروکسی‌آپاتیت شبه‌استخوانی روی سطح آن‌ها بود و این گواهی از زیست‌فعالی چسب‌های سنتز شده است. خون‌سازگاری چسب‌های کوآسرواتی با آزمون‌های انعقاد خون، همولیز و هموستاتیک صورت گرفت و زمان لخته‌شدن کوتاه، درصد همولیز پایین کمتر از ۲ درصد و بندآمدن سریع خون در زمان ۱۲۰ ثانیه حاکی از برهمکنش مطلوب چسب سنتز شده با سلول‌های خونی بود. همچنین زمان لخت شدن خون و شاخص انعقاد خون با افزایش مقدار نانوذرات مزومتخلخل هیدروکسی آپاتیت در ساختار چسب کاهش پیدا کرد.ارزیابی بافت‌شناسی و ایمونوهیستوشیمی چسب کوآسروات کامپوزیتی در استرنوم خرگوش نشان دهنده بهبود استخوان و حضور سلول‌های استخوان‌ساز در محل زخم بود.