



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی مواد

سمینار دفاع از رساله دکتری تخصصی رشته مهندسی پزشکی گرایش بیومتریال

با عنوان

ساخت و مشخصه یابی داربست های سه بعدی پلیمری آنتی باکتریال بر پایه ی پلی گلیسرول سبکیت؛ و ارزیابی نرخ کلسیفیکاسیون و پاسخ های زیستی آن جهت کاربرد در مهندسی بافت دریچه قلب

ارائه کننده: مهدی عطاری

زمان: (دوشنبه ۱۴۰۲/۰۴/۲۶ ساعت ۹ صبح) مکان: سالن سمینار دانشکده مهندسی مواد

اعضای محترم کمیته داوری:

اساتید راهنما: دکتر شیدا لباف، دکتر شقایق حق جوی جوانمرد

اساتید داور: دکتر محمد رفیعی نیا، دکتر انوشه زرگر خرازی، دکتر منصور جنتی

چکیده

مهندسی بافت دریچه‌ی قلب (HVTE) یکی از پیشرفته‌ترین و جدیدترین رویکردها برای درمان بیماری‌های پیشرفته دریچه‌ای قلب است. این در حالی است که ساخت و توسعه‌ی یک داربست زیست مقلد مناسب هنوز یک چالش بالینی و راهبردی است. لذا هدف اصلی در مطالعه‌ی حاضر، ساخت و مشخصه‌یابی یک داربست دریچه قلب سه بعدی آنتی باکتریال بر پایه مهندسی بافت جهت رفع محدودیت های حال حاضر روش های درمانی بیماری های دریچه‌ای، پیشگیری از جراحی های ثانویه به ویژه در اطفال، اندوکاردیت و عفونت در محل جراحی است. به همین منظور، سه پلیمر پلی گلیسرول سبکیت، پلی کاپرولاکتون و ژلاتین نسبت‌های (PGS50:PCL40:GLT10) به روش چند مرحله‌ای ذوبی ترکیب شده و داربست اولیه با استفاده از روش قالب گیری مذاب در یک قالب سه بعدی که طراحی و ساخته شد؛ تولید شد. در حین ساخت؛ داروی سیروفلوکساسین (CPFX1%wt) نیز به عنوان ماده‌ی آنتی باکتریال در داربست بارگذاری شد. سطح داربست با لایه‌ای پوششی از GLT-PGS با استفاده از تکنیک غوطه ور سازی و با کمک ماده‌ی EDC-NHS به عنوان عامل کراسلینک کننده پوشانده شد. داربست های ساخته شده حاوی دارو و فاقد دارو که با یا بدون لایه پوششی بودند مورد ارزیابی خصوصیات فیزیکی-شیمیایی، مکانیکی، نرخ کلسیفیکاسیون، مقاومت بخیه پذیری و پاسخ های بیولوژیک قرار گرفتند. آزمون توپوگرافی سطح و ارزیابی های مورفولوژیکی داربست نشان داد که افزودن یک لایه پوششی پلیمری به سطح داربست؛ می تواند به طور قابل توجهی یکپارچگی و همواری سطح را افزایش دهد. همچنین زاویه تماس با آب در نمونه‌ی بدون لایه پوششی حاوی دارو، ۲۱/۱۸ درجه اندازه گیری شد در حالی که پس از ایجاد لایه پوششی و کراسلینک، میزان آبدوستی به ۳۷/۱۹ درجه بود. استحکام کششی داربست بهینه دارای پوشش ۳/۴۲ مگاپاسکال، مدول کششی ۷/۱۳ مگاپاسکال، ضریب کشسانی ۳۳ درصد و استحکام خمشی ۵/۱۸ مگاپاسکال و مدول خمشی ۳/۱۲ مگاپاسکال بود که در برابر مقایسه با داربست فاقد لایه پوششی الاستومری بهبود قابل توجه و معناداری داشتند ($P < 0.05$). در آزمون مقاومت داربست نسبت به بخیه پذیری در داربست دارای لایه پوششی برابر با ۶/۹۸ نیوتن بود که از بریدگی کششی داربست در حین کاشت در بدن جلوگیری می کند. نتایج حاصل از ارزیابی نرخ کلسیفیکاسیون؛ مقدار کمتری از رسوب کلسیم ($6.12 \pm 0.35 \mu\text{g}/\text{mg}^{-1}$) را بر روی سطح داربست سه بعدی با لایه پوششی کراسلینک شده در مقایسه با داربست بدون لایه پوششی ($14/2 \pm 1.27 \mu\text{g}/\text{mg}^{-1}$) نشان داد. در ارزیابی خون سازگاری نیز داربست های دارای لایه پوششی کراسلینک شده رفتاری غیرمحرک لخته زایی، فاقد چسبندگی پلاکت بالا و عدم لیز گلبول‌های قرمز خون را بروز دادند که این خون سازگاری بالا فاکتوری مهم در دریچه قلب محسوب می شوند. در ارزیابی فعالیت آنتی باکتریال، داربست دارای لایه پوششی حاوی دارو (بهینه)؛ فعالیت ضد باکتریایی مؤثری را در مقابل هر دو نوع باکتری های گرم منفی و گرم مثبت نشان داد. همچنین نتایج رهایش دارو نشان داد که داربست بهینه می تواند سیروفلوکساسین را به تدریج و بطور مداوم برای بیش از ۱۲۰ ساعت آزاد کند که در کاهش خطر عفونت حاد دوره بعد از جراحی تعویض و ترمیم دریچه قلب بسیار مفید است. ارزیابی پاسخ سلولی و زیست سازگاری داربست ها با دو نوع رده‌ی سلول های HUVEC و فیبروبلاست قلبی انسان (HCF) که از بافت قلبی انسان جدا گردید، انجام شد. نتایج حاصل از رنگ آمیزی هسته و غشاء سلول به روش Hoechst و Calcein-AM و همچنین ارزیابی سمیت سلولی به روش آلاماربلو و MTT؛ نشان داد که داربست های دارای لایه پوششی، علاوه بر زنده مانی بیشتر و کاهش سمیت سلولی، از شرایط رشد و چسبندگی سلولی بهتری برخوردار هستند. با توجه به نتایج به دست آمده، مطالعه‌ی حاضر از ایده‌ی ایجاد داربست زیست مقلد سه بعدی آنتی باکتریال و زیست سازگار، و نقش پراهمیت لایه پوششی الاستومری در بهبود خواص فیزیکی-مکانیکی؛ کلسیفیکاسیون و خون سازگار بودن حمایت نموده و افق های روشنی را در حیطه‌ی مهندسی بافت دریچه قلب و جراحی تعویض دریچه قلب به روش کم تهاجمی نمایان می سازد.

کلمات کلیدی: مهندسی بافت دریچه قلب، پلی گلیسرول سبکیت، داربست سه بعدی، رهایش دارو، کلسیفیکاسیون، خون سازگاری، آنتی باکتریال