

# ارزیابی عملکرد داربست نانوکامپوزیتی دی اکسید تیتانیوم در مقایسه با هیدروکسی آپاتیت بر بهبود نقص استخوانی ران خرگوش

حسین سنبله کار<sup>۱</sup>، علیرضا جهاننده<sup>۱\*</sup>، احمد اصغری<sup>۱</sup>، سعید حصارکی<sup>۲</sup>، ابوالفضل اکبرزاده زاده<sup>۳</sup>

## چکیده

این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی داربست نانوکامپوزیتی دی اکسید تیتانیوم برای بازسازی نقص های استخوان ران در خرگوش انجام شد. تاثیر داربست نانوکامپوزیتی دی اکسید تیتانیوم بر فرآیند بهبودی استخوان شکسته شده در نقیصه استخوانی بررسی گردید. ۱۸ خرگوش سفید نر بالغ نیوزیلندی با وزن ۳ کیلوگرم مورد مطالعه قرار گرفتند. یک نقص سیلندری با قطر ۵×۶ میلی متر در استخوان ران خرگوش ها ایجاد شد. حیوانات به سه گروه آزمایشی ۳ تایی تقسیم شدند. گروه های آزمایشی پس از ایجاد نقص، شامل شاهد منفی، شاهد مثبت (هیدروکسی آپاتیت) و تیمار (دی اکسید تیتانیوم) بودند. در روزهای ۱۵ و ۴۵ پس از جراحی حیوانات معدوم و از محل نقص استخوانی نمونه برداشته و در فرمالین ۱۰٪ بافری قرار گرفت. مقاطع ۵ میکرومتری پس از رنگ آمیزی عمومی و تریکروم مورد ارزیابی قرار گرفتند. بهبود التهاب در روز ۱۵ و تشکیل استخوان جدید در روز ۴۵ در گروه نانوکامپوزیت از نظر واحد ترمیمی استخوان سازی و کاهش میزان التهاب بهترین بود. داربست نانوکامپوزیتی دی اکسید تیتانیوم عملکرد التام بخش معنی داری در بازسازی نقیصه استخوانی داشت.

واژگان کلیدی: بهبود استخوان نانوکامپوزیت؛ دی اکسید تیتانیوم؛ هیدروکسی آپاتیت

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۲/۲۹

## مقدمه

سرامیدهای مهم هیدروکسی آپاتیت (HA)، تری کلسیم فسفات (TCP) و سولفات کلسیم هستند که می توانند نقایص استخوانی را بهبود بخشند. پیوندهای استخوان به انواع اتوگرافت (پیوند از خود به خود)، آلوگرافت (پیوند از همگونه به خود)، زنوگرافت (پیوند از بیگانه به خود)،

سرامیک و فاکتورهای موثر در رشد دسته بندی می شوند. فاکتورهای موثر در رشد شامل محرک های غیر معدنی استخوان، پلاسمای غنی از پلاکت و پروتئین های شکل دهنده استخوان هستند. جایگزین های استخوان برای جراحی های دقیق ارتوپدی و دندانپزشکی ضروری هستند (۱). درست است که قرار دادن قطعات استخوان شکسته اتوژن از محل های مختلف، بهترین راه برای پر کردن نقایص شکستگی است ولی تهیه ذرات استخوان از نواحی مختلف بدن بیمار با نکرور استخوان، آسیب عصبی، زخم های جدید جراحی و درد ناشی از آن همراه است (۲). بسترهای ساختاری مانند نانوکامپوزیت تری کلسیم فسفات و کلاژن می توانند با ایجاد شرایطی شبیه به قطعات شکسته استخوان اتوگرافت منجر به تشکیل بهتر استخوان شوند (۳). امروزه قطعات استخوانی حیوانات که از سلول تخلیه شده اند، به عنوان زیرساختی برای پرکردن نقایص استخوانی استفاده می شود. در واقع زنوگرافت های مختلف استخوان حیوانات به دلیل فراهم کردن یک محیط استخوانی خوب می توانند باعث تشکیل استخوان مناسب شوند. این استخوان ها در جراحی شکستگی دست و پا داربستی طولانی مدت برای بازسازی موفقیت آمیز استخوان فراهم می کنند (۴). امروزه در جراحی استخوان، انواع زنوگرافت ها را به شکل دانه ای یا چسب های ترمیم استخوانی تولید و تجاری سازی کرده اند (۵). ویسکوزیته این چسب های استخوانی باعث پر شدن و منظم شدن

۱- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
dr.jahandeh@gmail.com

۲- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
۳- مرکز تحقیقات دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران

کرد. تیتانیوم باعث کاهش تخریب تدریجی کامپوزیت شده و ذرات آن می توانند رسوب و سختی فسفات کلسیم را افزایش دهند (۱۳). محققان مطالعه حاضر در هیچ مقاله ای استفاده از نانوکامپوزیت دی اکسید تیتانیوم را مشاهده نمودند. این ترکیب از اجزایی تشکیل شده است که برخی از آنها ممکن است مانند تری کلسیم فسفات سابقه تحقیقات طولانی داشته باشند.

#### مواد و روش کار

##### سنتز نانوذرات دی اکسید تیتانیوم

تیتانیوم تترا ایزوپروپوکساید ( $C_{12}H_{28}O_4Ti$ , TTIP)، اتانول ( $C_2H_5OH$ ، ۹۶٪)، از Merck خریداری شد. ابتدا ۰،۰۵ مولار ایزوپروپوکسید تترا تیتانیوم در ۱۰ میلی لیتر محلول اتانول با هم زدن مداوم به مدت ۲۰ دقیقه حل شد. پس از آن، قطرات محدودی آب مقطر اضافه شد تا محیط پراکندگی تشکیل شود. محصول به مدت ۱۵ دقیقه روی حمام اولتراسونیک قرار داده شد و سپس محلول به مدت ۵ ساعت به داخل اتوکلاو در دمای ۱۵۰ درجه سانتیگراد منتقل شد. نمونه فیلتر شده در حرارت خشک در دمای ۱۳۰ درجه سانتیگراد به مدت ۷ ساعت و در دمای ۵۰۰ درجه سانتیگراد به مدت ۱ ساعت خشک شد. نانوکامپوزیت های دی اکسید تیتانیوم جمع آوری شد (۱۴).

##### مطالعه درون تنی (In vivo)

تعداد ۱۸ خرگوش سفید نر بالغ نیوزیلندی با وزن ۳ کیلوگرم انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه تحقیقاتی مختلف تقسیم شدند. بنابراین، هر گروه شامل سه حیوان یعنی نه خرگوش در هر روز مطالعه ۱۵ و ۴۵ بود. مجوز اخلاقی از کمیته اخلاق واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی اخذ شد. گروه اول شاهد منفی بود که هیچ

مرزهای نامنظم نقص های استخوانی می شود. این چسب ها اشتباهات احتمالی جراحان را در هنگام جراحی استخوان برطرف می کنند (۶). ماهیت چسب های استخوانی تولید شده متشکل از چارچوبی از فسفات کلسیم با هیدروژل هیالورونیک یا کلاژن است که قابلیت احتباس آب را دارد (۷). ثابت شده است که پروتئین های بیشتر در ماتریکس خارج سلولی می توانند با افزایش کموتاکسی و مهاجرت سلول های استئوبلاست و اندوتلیال، ترمیم بهتر استخوان را فراهم کنند (۸). این مولکول های آزاد شده در استروما می توانند موجب تکثیر سلول های اندوتلیال و سلول های بنیادی استخوان ساز شوند (۹). تحقیقات مختلفی نشان داده که کلاژن و هیدروکسی آپاتیت می تواند باعث افزایش التیام استخوان شود (۳). پاسخ های ایمنی و التهابی مرتبط با مواد استخوانی با مهار شدت التهاب زمینه القای بهبود بهتر استخوان در نقایص یا شکستگی ها را فراهم می نمایند (۱۰، ۱۱). در ادامه، برخی از محققین ثابت کردند که هیدروکسی آپاتیت یا بیومواد مشابه می توانند ماکروفاژهای M1 را به شکل M2 تغییر دهند (۹). نانوکامپوزیت TCP در استفاده با کلاژن می تواند نقایص استخوانی را پر کند. سپس می توان از گرانول های آن برای داربست زدن شکستگی های استخوانی استفاده کرد (۳). نیمه عمر مولکول هیدروکسی آپاتیت در نقیصه موضعی حدود ۳۶ ساعت است. بنابراین، لازم است ترکیب و کامپوزیت بهتری با مقدار کم مواد ایمپلنت و نیمه عمر بالاتر در محل نقص طراحی شود. بیومواد نانوکامپوزیتی امکان ابداع ویژگی های خاص را برای هدایت بهتر همکاری بین پلیمرها و نانوذرات فراهم می کنند. فرم پلیمری آنها در مقایسه با سایر انواع کامپوزیت ها دارای ویژگی های مهندسی بهتری هستند (۱۲). این مطالعه با هدف ارزیابی ترمیم استخوان جدید، نقش داربست نانوکامپوزیت دی اکسید تیتانیوم را در کاهش مشکلات این ترمیم بررسی

۱۸ خرگوش در روزهای ۱۵، ۴۵ پس از عمل از طریق اتازول (۴۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) در هر مقطع زمانی معدوم شدند. پس از برداشتن ناحیه کاشت، کار بافت شناسی آغاز شد. محل نقیصه در فرمالین ۱۰٪ بافر به مدت هفت روز ثابت شد. بافت های استخوانی انتخاب شده برای برداشته شدن کلسیم در اسید قرار داده شدند. آب‌گیری، پاک‌سازی با زایلن، آغشتگی به پارافین، و برش مقاطع با ضخامت شش میکرومتر با استفاده از میکروتوم لایکا (نیمه اتوماتیک ۲۲۴۵، آلمان) انجام شد. مقاطع با H&E معمولی و مالوری تری کروم (تشخیص فیروز) رنگ آمیزی و در زیر میکروسکوپ نوری عکس برداری شدند.

### هیستوپاتولوژی

برای ارزیابی پاسخ بافت التهابی و تشکیل و یکپارچگی استخوانی، هیستوپاتولوژی (جدول ۱) بر اساس سیستم امتیازدهی آلن (Allen) ارزیابی شد (۱۵). گروه های شاهد منفی و شاهد مثبت برای ارزیابی اثر نانو اکسید تیتانیوم مقایسه شدند. ضایعات بافت شناسی بر اساس میزان تشکیل و بهم رسیدن تیغه های استخوانی تازه تشکیل (استوایتنگراسیون) و انواع پاسخ التهابی درجه بندی شدند (۳). واحد (Union) بمعنای یکپارچگی بافت پر کننده موضع (بترتیب اهمیت ترمیم)، جوانه گوشتی، غضروف یا استخوان است. واحد غضروفی ناقص بمعنای پر شدن بقیه بافت از جوانه گوشتی است.

### تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه، Dunnett Posthoc با نرم افزار GraphPad Prism 9.0 استفاده شد. داده ها بر اساس هیستوپاتولوژی نیمه کمی بود. در این راستا \* بیانگر مقادیر p کمتر از ۰,۰۵، \*\* بیانگر مقادیر p کمتر از ۰,۰۱، و \*\*\* بیانگر مقادیر p کمتر از ۰,۰۰۱، به‌عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. در نهایت داده ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شد.

درمانی برای نقیصه صورت نگرفت. شاهد مثبت نام گروه دوم بود که نقص های استخوانی با هیدروکسی آپاتیت پر شدند. گروه سوم تیمار بود که اکسید تیتانیوم نام داشت و نقیصه ها با گرانول های نانوکامپوزیت اکسید تیتانیوم پر شدند (نگاره ۱). پنی سیلین G پروکائین (۴۰۰۰۰ واحد داخل عضلانی، دو بار در روز) و دگزامتازون (۰,۶ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل عضلانی) سه روز پس از عمل جراحی تجویز شد. حیوانات آزمایشی در قفسهای جداگانه برای جلوگیری از خودآزاری نگهداری شدند.



نگاره ۱. محل قرار دادن نانوکامپوزیت اکسید تیتانیوم در محل نقیصه استخوانی

### روش جراحی

یک برش به طول ۵ سانتی متر در شرایط آسپتیک در امتداد اندام خلفی سمت راست میانی و سطح دیافیز میانی استخوان ران انجام شد. پریوستوم توسط یک بلند کننده پریوست از دیافیز جدا شد. علاوه بر این، یک نقص استوانه ای با قطر ۶x۵ میلی متر در استخوان ران بوجود آمد. محل جراحی با نرمال سالین شستشو و پریوست سالم روی محل نقص قرار گرفت. سپس ماهیچه ها در جای خود قرار و محل جراحی بر اساس پروتکل درمان برای هر خرگوش بخیه گردید (۳). پس از جراحی، برای جلوگیری از عفونت یا شرایط هموراژیک، روزانه محل عیوب را بررسی شد.

مراحل آماده سازی و رنگ آمیزی نمونه

۴۵ روز پس از جراحی، تراپیکولاهای اولیه استخوانی جدید بیشتری نسبت به بقیه تولید کردند ( $p < 0/05$ ) (تصاویر ۲-۵).

### استاتیک توصیفی پدیده استخوان قشری (Cortical bone)

استخوان کورتیکال اطراف ناحیه نقص هیچ یک از استخوان فشرده از دست رفته را در همه گروه های ۱۵ و ۴۵ روز پس از جراحی بازسازی نکرده بود که مربوط به دوره زمانی کوتاه مطالعه بود ( $p < 0/05$ ) (تصاویر ۲-۵).

### استاتیک توصیفی پدیده های مغز استخوان

در روز ۱۵ پس از جراحی، همه گروه ها دارای بافت جوانه گوشتی در فضای ناحیه نقصیه بودند. در روز ۴۵ از روند بهبود، بالاترین امتیاز متعلق به گروه نانوکامپوزیت اکسید تیتانیوم بیشتر از گروه شاهد منفی و شاهد مثبت بود ( $p < 0/05$ ) (نگاره های ۲، ۳ و نمودارهای ۱، ۲).

### سایر توصیفات آسیب شناختی

در روز پانزدهم پس از کاشت، استخوان تازه تشکیل شده موضعی کمی در ناحیه نقصیه گروه تیمار وجود داشت. تشکیل استخوان جدید از لبه های نزدیک به نقص استخوان ران در گروه شاهد مثبت با تیمار معنی دار نبودند. نفوذ لکوسیتی در گروه شاهد منفی بیشتر از سایرین بود (نگاره های ۲، ۳ و نمودار ۱). پاسخ التهابی در گروه تیمار بیشتر از گروه های شاهد منفی و مثبت در روز پانزدهم پس از عمل بود. در چهل و پنج روز پس از کاشت، استخوان اولیه در نقصیه ادغام شده بود که شاید به دلیل توانایی رسانایی استخوانی هر دو ماده در گروه های شاهد مثبت و نانو اکسید تیتانیوم بوده باشد (نگاره های ۲، ۳ و نمودار ۲). التهاب با اکسودای حاد اندک و متشکل از رده های لنفوئید و اندکی ماکروفاژ بود. در واقع هیچ گرانولوم جسم خارجی مشاهده نگردید.

جدول ۱- درجه بندی ترمیم استخوان بروش آلن (۱۵)

نوع ترمیم	درجه
بدون واحد ترمیمی	۰
واحد غضروفی ناقص	۱
واحد غضروفی کامل	۲
واحد استخوانی ناقص با تشکیل اولیه استخوان	۳
واحد استخوانی ناقص با تشکیل متوسط استخوان	۴
واحد استخوانی ناقص با تشکیل پیشرفته استخوان	۵
واحد استخوانی کامل	۶

### نتایج

#### استاتیک توصیفی پدیده التیام

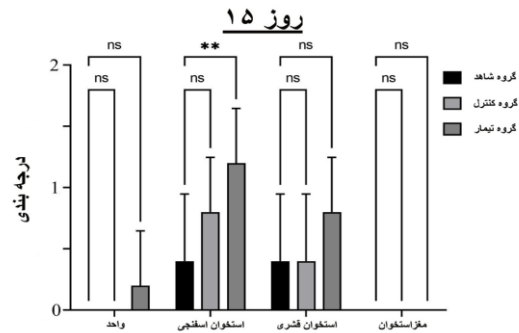
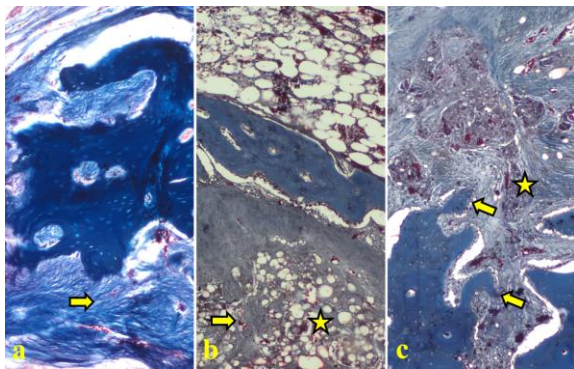
#### استاتیک توصیفی واحدهای استخوانی (Union)

#### پروگرمال و دیستال

تشکیل اندک در حال رشد استخوان اولیه در گروه های شاهد مثبت و تیمار از لبه های نقص در روز ۱۵ بعد از عمل مشاهده شد. از نظر منطقی قرار نبود در این مقطع زمانی واحد استخوانی بوجود آید. بهترین سرعت تشکیل واحد استخوانی، در روز ۴۵، متعلق به گروه تیمار یعنی نانوکامپوزیت اکسید تیتانیوم بود. گروه شاهد مثبت در مقایسه با گروه شاهد منفی تشکیل واحد بهتری داشت ( $p < 0/05$ ) (تصاویر ۲-۵).

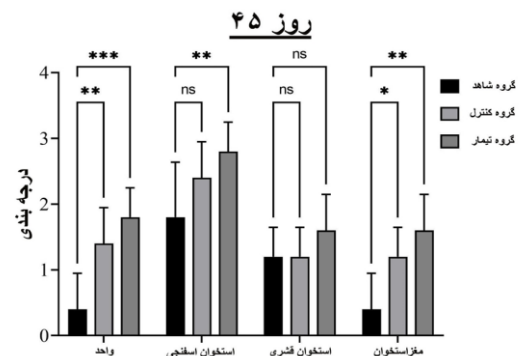
#### استاتیک توصیفی پدیده استخوان اسفنجی (Spongy bone)

گروه های تحت درمان با هیدروکسی آپاتیت و اکسید تیتانیوم، ۱۵ روز پس از جراحی، تشکیل استخوان لاملار را زودتر از گروه شاهد منفی در شاخص تشکیل استخوان اسفنجی آغاز کردند ( $p < 0/05$ ). گروه تیمار اکسید تیتانیوم



نمودار ۱. درجه بندی ضایعات پاتولوژی محل بهبودی نقص در روز پانزدهم بعد از عمل: (ns: Non significant; \*:  $P<0.03$ ; \*\*:  $P<0.002$ ; \*\*\*:  $P<0.0002$ ; \*\*\*\*:  $P<0.0001$ ).

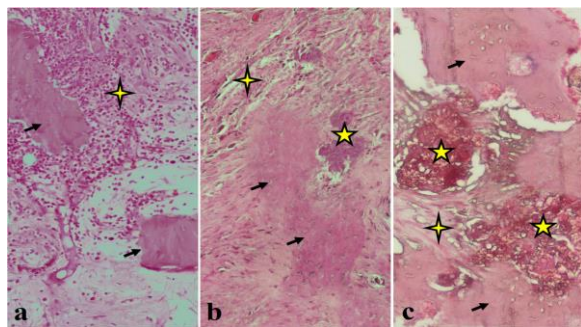
نگاره ۳. برش میکروسکوپی از محل بهبودی نقص در روز چهارم و پنجم بعد از عمل. (a): گروه شاهد منفی، استخوان جدید ناچیز ولی جوانه گوشتی فراوانی دیده می شود. (b): گروه شاهد مثبت، که علاوه بر بقایای هیدروکسی آپاتیت تشکیل استخوان نیز صورت گرفت. (c): گروه تیمار که بقایای مواد TCP-TiO<sub>2</sub> در مرکز نقص همراه با تشکیل بهتر استخوان دیده می شود (Trichrome  $\times 100$ ). ستاره: بقایای داربست، فلش: تشکیل استخوان جدید یا رشته های کلاژن که بصورت زوائد پیشرفت کننده باریک و بازوفیلی دیده می شوند.



نمودار ۲. درجه بندی ضایعات پاتولوژی محل بهبودی نقص در روز چهارم و پنجم بعد از عمل. (ns: Non significant; \*:  $P<0.03$ ; \*\*:  $P<0.002$ ; \*\*\*:  $P<0.0002$ ; \*\*\*\*:  $P<0.0001$ ).

### بحث

رویکرد مهندسی نانو دارای قابلیت روش برق‌ریسی خاصی است. مواد زئوگرافت نانوکامپوزیت چارچوبی برای کمک به روند جراحی بوسیله فناوری دقیق، نسبتاً آسان و اقتصادی است (۱۶). کاشت مواد مختلف در استخوان شکسته می تواند بازسازی را نه تنها در ارتوپدی پزشکی بلکه در هم‌تایان دامپزشکی بهبود بخشد. مواد کاشتنی مختلف برای بهبود مشکلات پیچیده تر مانند نقص های عمیق نامنظم استفاده می شوند. چسب های بکار رفته در ترمیم استخوان موادی هستند که بیشتر به عنوان پیوند استخوان استفاده شده و ساختاری متشکل از فسفات کلسیم، هیالورونات، سلولز و کلاژن دارند (۱۷). فرم بتای مخلوط های هیدروکسی آپاتیت، مصنوعی ترین ماده مبتنی بر کلسیم برای تولید چسب های استخوانی است (باربک و همکاران، ۲۰۱۷). نتیجه استفاده از این چسب ها در حالات



نگاره ۲. برش میکروسکوپی از محل بهبودی نقص در روز پانزدهم پس از عمل. (a): گروه شاهد مثبت دارای انجیلتراسیون لکوسیتی فراوان در بافت جوانه گوشتی بود. (b): گروه شاهد مثبت دارای باقی مانده های هیدروکسی آپاتیت در محل نقیص و بافت جوانه گوشتی آن بود. (c): گروه تیمار که مقادیر فراوانی TCP-TiO<sub>2</sub> در مرکز نقص و جوانه گوشتی آن نشان می دهد (HE  $\times 100$ ). فلش: استخوان قبلی، ستاره چهارپر: جوانه گوشتی، ستاره: مواد داربستی جایگزین.

شد (۲۲). Mohseni و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که نانوکامپوزیت متشکل از تری کلسیم فسفات/کلاژن می تواند پس از ۳۰ و ۴۵ روز، حجم و سرعت تشکیل استخوان در محل نقص را بهتر از عمل کامپوزیت هیدروکسی آپاتیت افزایش دهد (۳). ما دریافتیم که نانوکامپوزیت TCP/TiO<sub>2</sub> می تواند تشکیل استخوان اولیه و لایه‌ای در محل نقص را بهتر از کامپوزیت HA پس از ۴۵ روز بهبود بخشد.

نتایج این مطالعه در روز ۱۵ پس از جراحی نشان داد که TCP-TiO<sub>2</sub> اضافه شده، تشکیل استخوان جدید را، شبیه به گروه هیدروکسی آپاتیت بهبود بخشید. انفیلتراسیون لکوسیتی در گروه شاهد مثبت بیشتر از سایرین بود. این التهاب برخلاف یافته‌های برخی از محققان بود که نشان داده بودند افزودن مواد داربستی موجب هجوم پلی مورف ها می شود (۲۳). در روزهای ۱۵ و ۴۵ بعد از عمل، بافت جوانه گوستی در مرکز نقیصه در همه گروه ها قرار داشت. در روز ۱۵ هنوز هیچ واحد غضروفی یا استخوانی تشکیل نشده بود. تشکیل استخوان جدید در گروه TCP-TiO<sub>2</sub> نسبت به گروه هیدروکسی آپاتیت و شاهد در روز ۴۵ پس از عمل بیشتر بود. البته واکنش التهابی حتی در گروه شاهد نیز کاهش یافت. مشاهدات تا روز ۴۵ نشان داد که مواد داربستی جایگزین بر خلاف استخوان اسفنجی، تفاوت معنی داری را در بهبود تشکیل استخوان متراکم قشری ایجاد نکردند. با اینکه بهبودی محل نقص گروه شاهد منفی در روز ۴۵ بعد از عمل باعث حاوی اندکی استخوان جدید بود ولی وضعیت گروه تحت درمان با هیدروکسی آپاتیت بهتر بود و مرکز نقیصه از اطراف با استخوان لاملار کمی محاصره شده بود. با این وجود ناحیه بهبودی گروه تحت درمان با نانوکامپوزیت TCP-TiO<sub>2</sub> در روز ۴۵ رشد استخوان لاملار بیشتری را نسبت به گروه تحت درمان با هیدروکسی آپاتیت نشان داد. با وجودی که درمان با

ترمیم مثل خارج کردن کیست از فک، یا سایر نقایص عمیق در استخوان کمک به بازسازی مناسب استخوان ها است (شیخ و همکاران، ۲۰۱۷). حفظ تمامیت استخوان در شرایط بغرنج پوکی استخوان و تومورهای استخوانی برای تثبیت اندازه اندام ها مهم است. محققان سعی می کنند مواد خمیری-چسبی را تولید کنند که جنس زانوژنیک، از جمله Cerabone و Neo-Oss داشته باشد تا به این طرح بازسازی کمک کنند. این مواد چسبی ممکن است منجر به افزایش روند التهاب شده و از طرفی می توانند آب را در محیط نگه دارند. این تحقیق بازسازی استخوان جدید بهتری را در گروه نانو نشان دادیم که مشوق هدایت استخوانی مناسب است. هیدروکسی آپاتیت ماده بیرونی ای است که قبلاً در مطالعات مختلف مورد مطالعه و تایید قرار گرفته است (۴، ۱۸، ۱۹). شعیب، در سال ۲۰۲۱ گزارش داد که نانوذرات شیشه ای مزو متخلخل (انواع خاصی از مواد نانو با آرایه های مرتب شده از نانوکانال های یکنواخت) دوپ شده با منیزیم (Mg-MBG NPs)  $65 \pm \text{nm}$  می توانند مقادیر متغیری از دارو را بارگیری کنند. آنها حداکثر آزادسازی تجمعی ۸۹٪ را در pH ۶/۴ بدون سمیت سلولی قابل توجه در فیبروبلاست طبیعی انسان نشان دادند. بنابراین نتیجه گرفتند که Mg-MBG زیست سازگار با سمیت سلولی کم و رهایش داروی پایدار، یک بیومواد بی خطر است (۲۰). سیفور رحمان در سال ۲۰۲۰ نشان داد که سیستم تحویل داروی کنترل شده روشی برای مدل سازی بازسازی استخوان و همچنین دپوی دارو برای درمان سرطان با شیمی درمانی است. انتشار دوکسوروبیسین را می توان با توانایی نانوذرات شیشه ای زیست فعال نقره مهار کرد (۲۱). Shoaib و همکاران در سال ۲۰۱۷ ثابت کردند که شیشه زیست فعال مزوپور می تواند فعال سازی استئوبلاست و معدنی شدن استخوان را فعال کند. این یافته با فعالیت آلکالین فسفاتاز و تشکیل استئوکلسین نشان داده

- endothelial cells via VEGF/Erk1/2 signaling pathway. *Experimental cell research*. 2019;383(2):111541.
- Kim H, Cha J, Jang M, Kim P. Hyaluronic acid-based extracellular matrix triggers spontaneous M2-like polarity of monocyte/macrophage. *Biomaterials science*. 2019;7(6):2264-71.
  - Shen P, Chen Y, Luo S, Fan Z, Wang J, Chang J, et al. Applications of biomaterials for immunosuppression in tissue repair and regeneration. *Acta Biomaterialia*. 2021;126:31-44.
  - Whitaker R, Hernaez-Estrada B, Hernandez RM, Santos-Vizcaino E, Spiller KL. Immunomodulatory Biomaterials for Tissue Repair. *Chemical Reviews*. 2021;121(18):11305-35.
  - Mota RCdAG, de Menezes LR, da Silva EO. Poly (lactic acid) polymers containing silver and titanium dioxide nanoparticles to be used as scaffolds for bioengineering. *Journal of Materials Research*. 2021;36(2):406-19.
  - de Azevedo Gonçalves Mota RC, de Menezes LR, da Silva EO. Poly(lactic acid) polymers containing silver and titanium dioxide nanoparticles to be used as scaffolds for bioengineering. *Journal of Materials Research*. 2021;36(2):406-19.
  - Aravind M, Amalanathan M, Mary M. Synthesis of TiO<sub>2</sub> nanoparticles by chemical and green synthesis methods and their multifaceted properties. *SN Applied Sciences*. 2021;3(4):1-10.
  - Allen HL, Wase A, Bear W. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1980;51(1-6):595-600.
  - Toriello M, Afsari M, Shon HK, Tijing LD. Progress on the Fabrication and Application of Electrospun Nanofiber Composites. *Membranes*. 2020;10(9):204.
  - Liu M, Zeng X, Ma C, Yi H, Ali Z, Mou X, et al. Injectable hydrogels for cartilage and هیدروکسی آپاتیت روشی مطلوب برای ترمیم استخوان شکسته است ولی استفاده از نانو کامپوزیت تیتانیوم هیدروکساید بهتر می تواند محل نقیصه را ترمیم نماید.

### فهرست منابع

- Arner JW, Santrock RD. A historical review of common bone graft materials in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Spec*. 2014;7(2):143-51.
- Schmidt AH. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury*. 2021;52:S18-S22.
- Mohseni M, Jahandideh A, Abedi G, Akbarzadeh A, Hesaraki S. Assessment of tricalcium phosphate/collagen (TCP/collagene)nanocomposite scaffold compared with hydroxyapatite (HA) on healing of segmental femur bone defect in rabbits. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2018;46(2):242-9.
- Barbeck M, Perić-Kačarević Ž, Kavehei F, Rider P, Najman S, Stojanović S, et al. The effect of temperature treatment of xenogeneic bone substitute on the tissue response: A mini review. *Acta Medica Medianae*. 2019;58(1):131-7.
- Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *Journal of Prosthodontic Research*. 2018;62(2):152-61.
- Hou F, Jiang W, Zhang Y, Tang J, Li D, Zhao B, et al. Biodegradable dual-crosslinked adhesive glue for fixation and promotion of osteogenesis. *Chemical Engineering Journal*. 2022;427:132000.
- Xu Q, Torres JE, Hakim M, Babiak PM, Pal P, Battistoni CM, et al. Collagen-and hyaluronic acid-based hydrogels and their biomedical applications. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2021;146:100641.
- Tang H, He Y, Li L, Mao W, Chen X, Ni H, et al. Exosomal MMP2 derived from mature osteoblasts promotes angiogenesis of

- bone tissue engineering. *Bone Research*. 2017;5(1):17014.
18. Sieger D, Korzinskas T, Jung O, Stojanovic S, Wenisch S, Smeets R, et al. The Addition of High Doses of Hyaluronic Acid to a Biphasic Bone Substitute Decreases the Proinflammatory Tissue Response. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(8):1969.
19. Barbeck M, Hoffmann C, Sader R, Peters F, Hübner W-D, Kirkpatrick CJ, et al. Injectable Bone Substitute Based on  $\beta$ -TCP Combined With a Hyaluronan-Containing Hydrogel Contributes to Regeneration of a Critical Bone Size Defect Towards Restitutio ad Integrum. *Journal of Oral Implantology*. 2016;42(2):127-37.
20. Shoaib M, Bahadur A, Iqbal S, Al-Anazy MM, Laref A, Tahir MA, et al. Magnesium doped mesoporous bioactive glass nanoparticles: A promising material for apatite formation and mitomycin c delivery to the MG-63 cancer cells. *Journal of Alloys and Compounds*. 2021;866:159013.
21. ur Rahman MS, Tahir MA, Noreen S, Yasir M, Khan MB, Mahmood T, et al. Osteogenic silver oxide doped mesoporous bioactive glass for controlled release of doxorubicin against bone cancer cell line (MG-63): In vitro and in vivo cytotoxicity evaluation. *Ceramics International*. 2020;46(8, Part A):10765-70.
22. Shoaib M, Saeed A, Akhtar J, Rahman MSU, Ullah A, Jurkschat K, et al. Potassium-doped mesoporous bioactive glass: Synthesis, characterization and evaluation of biomedical properties. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;75:836-44.
23. Hussain WA, Ismail MM, Hashim FS. Bio-Application of Poly (Vinyl Alcohol)/Biphasic Calcium Phosphate Scaffold as Bone Tissue Replacement. *Current Materials Science: Formerly: Recent Patents on Materials Science*. 2022;15(3):271-9.