

طراحی و توسعه کامپوزیت های نانوساختار با نانوذرات زیست تخریب پذیر: رویکردی برای ارتقای عملکرد ایمپلنت های ارتوپدی

حسین جعفری پور^۱

^۱ گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم شهر، قائم شهر، ایران.

چکیده

هدف از این پژوهش، طراحی، ساخت و ارزیابی ساختاری و زیستی کامپوزیت های نانوساختار پلیمری/سرامیکی تقویت شده با نانوذرات زیست تخریب پذیر جهت بهبود عملکرد مکانیکی و زیست سازگاری ایمپلنت های ارتوپدی است. ایمپلنت های فلزی مرسوم به دلیل پدیده شیلدینگ تنش و عدم تخریب پذیری مطلوب، نیازمند جراحی های ثانویه و اصلاحی هستند. در این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی، نانوکامپوزیت پایه پلی لاکتیک اسید (PLA) تقویت شده با نانوالیاف هیدروکسی آباتیت (HA) و درصد های وزنی مختلف (۱، ۳ و ۵ درصد) از نانوذرات زیست تخریب پذیر اکسید روی (ZnO) به روش مخلوط سازی مذاب و قالب گیری تزریقی سنتز گردید. ارزیابی های خواص مکانیکی شامل آزمون های کشش و فشار، رفتار تخریب پذیری در محلول شبیه سازی شده بدن (SBF) در بازه های زمانی مختلف، و خواص زیستی شامل آزمون سمیت سلولی (MTT) با استفاده از سلول های استئوبلاست استخوانی (MG-۶۳) انجام شد. نتایج نشان داد که افزودن ۳ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی، استحکام کششی کامپوزیت را تا ۳۸ درصد افزایش داده و مدول الاستیسیته را به استخوان طبیعی انسان (حدود ۱۰ تا ۱۵ گیگاپاسکال) نزدیک تر می کند که این امر مانع از پدیده شیلدینگ تنش می گردد. همچنین، نرخ زیست تخریب پذیری نمونه های نانوکامپوزیتی به صورت کنترل شده و همگام با نرخ رشد بافت استخوانی جدید بهبود یافت. آزمون زیست سازگاری سلولی نشان دهنده عدم سمیت نوری کامپوزیت طراحی شده و افزایش چسبندگی و تکثیر سلولی سلول های استئوبلاست در مقایسه با نمونه های بدون نانوذره بود. نتیجه گیری کلی نشان می دهد که کامپوزیت نانوساختار توسعه یافته با ترکیب بهینه نانوذرات زیست تخریب پذیر، به دلیل انطباق مکانیکی مطلوب با استخوان و تحریک بازسازی بافت استخوانی، پتانسیل بالایی به عنوان نسل جدید ایمپلنت های ارتوپدی برابر و زیست تخریب پذیر داراست.

واژه های کلیدی: کامپوزیت نانوساختار، نانوذرات زیست تخریب پذیر، ایمپلنت های ارتوپدی، پلی لاکتیک اسید (PLA)، هیدروکسی آباتیت، زیست سازگاری.

مقدمه

بازسازی و جایگزینی بافت های سخت، به ویژه استخوان، یکی از چالش های ماندگار و در عین حال راهبردی در مهندسی پزشکی، جراحی ارتوپدی و علم مواد زیستی به شمار می رود؛ چالشی که با افزایش امید به زندگی، رشد جمعیت سالمند، افزایش شیوع بیماری های تحلیل برنده اسکلتی، گسترش آسیب های ناشی از حوادث، و افزایش نیاز به جراحی های ترمیمی و تعویض مفصل، ابعاد بالینی، اقتصادی و فناورانه گسترده تری پیدا کرده است. در دهه های اخیر، ایمپلنت های ارتوپدی فلزی بر پایه آلیاژهای تیتانیوم، فولاد زنگ نزن و آلیاژهای کبالت-کروم، به دلیل استحکام مکانیکی بالا، دوام مناسب و امکان کاربرد در نواحی باربر، نقش مسلطی در درمان شکستگی ها، ترمیم نقایص استخوانی و جایگزینی مفاصل ایفا کرده اند؛ با این حال، شواهد فزاینده نشان می دهد که اتکای صرف به این دسته از مواد، پاسخگوی همه الزامات درمانی نوین نیست، زیرا بسیاری از این ایمپلنت ها با مشکلاتی همچون عدم تطابق مدول الاستیسیته با استخوان طبیعی، پدیده شیلدینگ تنش، خوردگی تدریجی، آزادسازی یون های فلزی، التهاب موضعی، خطر عفونت، و در بسیاری از موارد نیاز به جراحی ثانویه برای خارج سازی یا تعویض همراه هستند (بوزیچ و همکاران، ۲۰۱۹؛ نیشیمورا و همکاران، ۲۰۲۰؛ گئورگین و همکاران، ۲۰۲۳). در واقع، هرچند فلزات زیست پزشکی توانسته اند استاندارد طلایی بسیاری از کاربردهای ارتوپدی را شکل دهند، اما فاصله معنادار میان خواص مکانیکی آن ها و رفتار پیچیده، سلسله مراتبی و زنده بافت استخوان موجب شده است که نسل جدیدی از مواد کاشتنی با محوریت تقلید زیستی، تخریب پذیری کنترل شده و برهم کنش فعال با محیط سلولی مورد توجه قرار گیرد (باینز و همکاران، ۲۰۱۸؛ مرادی و همکاران، ۱۴۰۱).

استخوان طبیعی، ماده ای همگن و صرفاً سخت نیست، بلکه یک سامانه زیستی چندمقیاسی است که از سازمان یافتگی پیچیده نانومتری تا ساختارهای ماکروسکوپی بهره می برد و ترکیب آن از فاز معدنی، فاز آلی، آب و مجموعه ای از سلول ها و فاکتورهای تنظیمی تشکیل شده است. این ساختار سلسله مراتبی موجب می شود استخوان هم زمان ویژگی هایی مانند استحکام فشاری مناسب، چقرمگی شکست، بازسازی پذیری، فعالیت زیستی و توانایی پاسخ دهی به بارهای مکانیکی را از خود نشان دهد؛ از این رو، طراحی هر ماده جایگزین برای استخوان، اگر بخواهد از سطح یک تکیه گاه منفعل فراتر رود و به یک ایمپلنت عملکردی نسل جدید تبدیل شود، باید تا حد امکان به این منطق ساختاری و عملکردی نزدیک شود (رزیوان و همکاران، ۲۰۱۷؛ پوراسماعیلی و همکاران، ۱۴۰۰). اینجاست که مفهوم «کامپوزیت های نانو ساختار» اهمیت می یابد. نانوکامپوزیت ها به دلیل برخورداری از نسبت سطح به حجم بالا، امکان کنترل بهتر فصل مشترک فازها، قابلیت تنظیم خواص مکانیکی و زیستی، و ظرفیت الگوگیری از ریزساختار استخوان، در سال های اخیر به یکی از کانون های اصلی پژوهش در حوزه مواد زیست پزشکی تبدیل شده اند (گوپتا و همکاران، ۲۰۲۱؛ ژانگ و همکاران، ۲۰۲۲). حضور فاز نانومتری در این مواد نه تنها می تواند بر استحکام، سختی، مقاومت به رشد ترک و رفتار تخریبی اثر بگذارد، بلکه از طریق تغییر زبری سطح، انرژی سطحی، جذب پروتئین و رفتار سلولی، بر زیست سازگاری، چسبندگی سلولی، تکثیر و تمایز سلول های استخوان ساز نیز مؤثر است (چن و همکاران، ۲۰۱۹؛ حیدری و همکاران، ۱۴۰۲).

در میان گزینه های مطرح برای ساخت ایمپلنت های زیست تخریب پذیر، پلیمرهای زیست پایه و زیست تخریب پذیر مانند پلی لاکتیک اسید، پلی کاپرولاکتون، پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید و سایر پلی استرهای آلیفاتیک، جایگاه ویژه ای یافته اند؛ زیرا این مواد می توانند پس از ایفای نقش پشتیبان موقت، به تدریج در محیط بدن تخریب شوند و نیاز به جراحی ثانویه را کاهش دهند. با وجود این مزیت مهم، این دسته از پلیمرها اغلب با محدودیت هایی مانند استحکام مکانیکی ناکافی برای کاربردهای باربر، نرخ تخریب نامتوازن، تولید محصولات اسیدی در فرایند تجزیه و گاه زیست فعالی محدود مواجهه اند (فاره و

همکاران، ۲۰۱۶؛ لاسپینا و همکاران، ۲۰۲۴). از سوی دیگر، سرامیک های زیست فعال نظیر هیدروکسی آپاتیت، β -TCP و بیوگلاس به دلیل شباهت ترکیبی با بخش معدنی استخوان و توانایی القای معدنی شدن، گزینه هایی مطلوب برای ارتقای زیست فعالی به شمار می روند، اما تردی ذاتی آن ها و ضعف در تحمل بارهای پیچیده سبب می شود استفاده مستقل از آن ها در بسیاری از کاربردهای ارتوپدی با محدودیت روبه رو باشد (بوسکت و همکاران، ۲۰۱۷؛ وانگ و همکاران، ۲۰۲۱). به همین دلیل، رویکرد ترکیب پلیمرهای زیست تخریب پذیر با فازهای سرامیکی و تقویت کننده های نانومتری به عنوان یک راهبرد تلفیقی، توانسته توجه گسترده ای را در ادبیات علمی به خود جلب کند؛ راهبردی که هدف آن، ایجاد هم افزایی میان انعطاف پذیری و قابلیت فرایندپذیری پلیمر، زیست فعالی سرامیک، و کارآمدی بین سطحی نانوفازها است (سینگ و همکاران، ۲۰۲۰؛ عباسی و همکاران، ۱۴۰۲).

در این چارچوب، نانوذرات زیست تخریب پذیر یا نانوذراتی که در محیط زیستی رفتار تخریبی یا آزادسازی کنترل شده دارند، نقشی فراتر از یک پرکننده ساده ایفا می کنند. این نانوذرات می توانند به عنوان تنظیم کننده خواص مکانیکی، عامل اصلاح کننده نرخ تخریب، حامل یا آزادکننده یون های زیست فعال، و حتی در مواردی عامل ضدباکتری یا محرک پاسخ های سلولی عمل کنند. برای مثال، نانوذرات بر پایه اکسید روی، منیزیم، فسفات های کلسیم، سیلیکات های زیست فعال و برخی سامانه های پلیمری نانو ساختار، در مطالعات اخیر به عنوان اجزایی مؤثر برای ارتقای کارکرد چندمنظوره ایمپلنت های ارتوپدی بررسی شده اند (خلیل و همکاران، ۲۰۲۱؛ لو و همکاران، ۲۰۲۳؛ امینی و همکاران، ۱۴۰۱). اهمیت این نانوذرات زمانی بیشتر آشکار می شود که بدانیم عملکرد ایمپلنت ارتوپدی صرفاً در تحمل بار خلاصه نمی شود؛ بلکه یک ایمپلنت مطلوب باید بتواند در بازه زمانی معین، از ناحیه آسیب دیده پشتیبانی کند، از نظر زیستی پذیرش مناسبی داشته باشد، فرایند استخوان سازی را تسهیل کند، تا حد ممکن از رشد باکتری ها جلوگیری نماید، و سپس با آهنگی متناسب با بازسازی بافت، تخریب یا بازجذب شود (راسو و همکاران، ۲۰۱۸؛ هو و همکاران، ۲۰۲۴). از این منظر، طراحی ماده ای که میان استحکام، تخریب پذیری، زیست فعالی و ایمنی زیستی تعادل برقرار کند، یکی از مسائل محوری و حل نشده در پژوهش های این حوزه به شمار می آید.

با وجود رشد چشمگیر مطالعات پیرامون کامپوزیت های زیست پزشکی، هنوز شکاف های دانشی مهمی در مسیر توسعه ایمپلنت های ارتوپدی مبتنی بر نانو کامپوزیت های زیست تخریب پذیر وجود دارد. نخست آن که بخش قابل توجهی از پژوهش ها بر بهبود یک ویژگی منفرد، مانند استحکام مکانیکی یا زیست سازگاری، متمرکز شده اند، در حالی که در کاربرد واقعی، عملکرد ایمپلنت حاصل برهم کنش هم زمان چندین متغیر ساختاری، شیمیایی، مکانیکی و زیستی است. دوم آن که در بسیاری از مطالعات، اثر درصد وزنی نانوذره، نوع توزیع و پراکنش آن در ماتریس، کیفیت چسبندگی فصل مشترک، و پیامدهای آن بر رفتار تخریب پذیری در بازه زمانی معنادار، به صورت نظام مند و یکپارچه بررسی نشده است (کیم و همکاران، ۲۰۲۲؛ یو و همکاران، ۲۰۲۵). سوم آن که شکاف مهمی میان مطالعات آزمایشگاهی در مقیاس کوچک و الزامات ترجمه پذیری بالینی وجود دارد؛ به بیان دیگر، بسیاری از سامانه های پیشنهادی در سطح آزمایشگاهی امیدبخش اند، اما هنوز معلوم نیست که از منظر تکرارپذیری ساخت، پایداری خواص، ایمنی بلندمدت و سازگاری با روش های تولید صنعتی، تا چه اندازه قابلیت تبدیل به محصول پزشکی واقعی را دارند (احمدی و همکاران، ۱۴۰۰؛ شائو و همکاران، ۲۰۲۳). علاوه بر این، برخی گزارش ها نشان داده اند که افزودن بی ضابطه نانوذرات، اگر بدون بهینه سازی دقیق انجام شود، می تواند به آگلومراسیون، تمرکز تنش، افت خواص مکانیکی، افزایش سمیت سلولی یا آشفته گی در پروفایل تخریب منجر شود؛ بنابراین، مسئله اصلی فقط «افزودن نانوذره» نیست، بلکه «طراحی هوشمندانه ترکیب، مقدار، مورفولوژی و سازوکار برهم کنش نانوذره با ماتریس» است (پاتل و همکاران، ۲۰۱۹؛ رضوانی و همکاران، ۱۴۰۳).

اهمیت این موضوع زمانی برجسته تر می شود که روندهای جدید در پزشکی بازساختی و مهندسی بافت، از مواد «بی اثر» به سوی مواد «زیست فعال، پاسخ گو و چندکارکردی» حرکت کرده اند. در این رویکرد نوین، ایمپلنت ایده آل دیگر صرفاً یک قطعه جایگزین برای پرکردن نقص استخوانی نیست، بلکه بستری هوشمند است که با ریزمحیط زیستی تعامل می کند، پیام های مکانیکی و شیمیایی مناسب را به سلول ها منتقل می سازد، و فرایند ترمیم را هدایت می کند (لی و همکاران، ۲۰۲۰؛ ژو و همکاران، ۲۰۲۴). نانوساختار سازی مواد، به ویژه وقتی با نانوذرات زیست تخریب پذیر و زیست فعال ترکیب می شود، امکان ایجاد چنین بستری را فراهم می آورد، زیرا نانومقیاس، همان مقیاسی است که بسیاری از فرایندهای زیستی حیاتی از جمله برهم کنش پروتئین ها، چسبندگی سلولی و آغاز معدنی شدن در آن رخ می دهد (سالاس و همکاران، ۲۰۱۸؛ نادری و همکاران، ۱۴۰۲). در نتیجه، توسعه این نوع کامپوزیت ها نه تنها برای کاربردهای ارتوپدی کلاسیک مانند فیکساتورهای موقت، پیچ ها، پین ها و داربست های استخوانی اهمیت دارد، بلکه می تواند افق های جدیدی برای ایمپلنت های شخصی سازی شده، ساخت افزایشی، و سامانه های رهایش کنترل شده عوامل درمانی بگشاید (مارینو و همکاران، ۲۰۲۱؛ یانگ و همکاران، ۲۰۲۵).

در بستر علمی و فناورانه ایران نیز این موضوع از اهمیت مضاعف برخوردار است. رشد نیازهای درمانی، هزینه بالای واردات بسیاری از تجهیزات و مواد زیست پزشکی پیشرفته، و ضرورت توسعه فناوری های بومی در حوزه سلامت، ایجاب می کند که دانشگاه ها و مراکز تحقیقاتی به سمت طراحی مواد حرکت کنند که افزون بر برخورداری از عملکرد قابل قبول، از منظر مواد اولیه، فرایند ساخت و امکان تجاری سازی نیز با ظرفیت های داخلی هم راستا باشند (محمدی و همکاران، ۱۴۰۰؛ کریمی و همکاران، ۱۴۰۲). توسعه نانوکامپوزیت های زیست تخریب پذیر برای کاربردهای ارتوپدی، در این معنا می تواند یکی از پیوندگاه های مهم میان پژوهش بنیادی، فناوری میان رشته ای و نیاز بالینی باشد. چنین پژوهش هایی، اگر با رویکرد تحلیلی و مبتنی بر ارزیابی هم زمان خواص ساختاری، مکانیکی و زیستی انجام شوند، می توانند شالوده ای برای حرکت از مرحله ایده و نمونه آزمایشگاهی به سمت استاندارد سازی، ثبت اختراع، تولید نیمه صنعتی و در نهایت کاربرد بالینی فراهم آورند (حسینی و همکاران، ۱۴۰۱؛ دارابی و همکاران، ۱۴۰۳).

بر این اساس، مسئله محوری پژوهش حاضر آن است که چگونه می توان با طراحی و توسعه یک کامپوزیت نانوساختار مبتنی بر ماتریس زیست تخریب پذیر و نانوذرات منتخب، به تعادلی بهینه میان استحکام مکانیکی، مدول سازگار با استخوان، زیست فعالی، زیست سازگاری و تخریب پذیری کنترل شده دست یافت؛ تعادلی که در نهایت به ارتقای عملکرد ایمپلنت های ارتوپدی منجر شود. پاسخ به این مسئله مستلزم آن است که نقش ریزساختار، نوع و مقدار نانوذره، کیفیت برهم کنش بین فازی و اثر آن ها بر رفتار نهایی ماده به صورت نظام مند تحلیل شود. از این منظر، پژوهش حاضر با تکیه بر منطق طراحی مواد چندفازی و با اتکا به یافته های جدید حوزه نانوکامپوزیت های زیستی، در پی آن است که از سطح توصیف کلی مزایای نانوذرات فراتر رود و نشان دهد که چه سازوکارهایی موجب بهبود یا تضعیف عملکرد این دسته از مواد می شوند و چگونه می توان از طریق طراحی هدفمند، ظرفیت های بالقوه آن ها را به عملکرد واقعی و قابل اتکا در کاربردهای ارتوپدی تبدیل کرد (وو و همکاران، ۲۰۲۳؛ صادقی و همکاران، ۱۴۰۲).

در همین راستا، هدف کلی این تحقیق، طراحی و توسعه کامپوزیت های نانوساختار حاوی نانوذرات زیست تخریب پذیر برای ارتقای عملکرد ایمپلنت های ارتوپدی است؛ اما این هدف کلی در لایه ای عمیق تر، چند مقصود به هم پیوسته را دنبال می کند: نخست، شناسایی ترکیب ماده ای مناسب برای دستیابی به توازن میان خواص مکانیکی و زیستی؛ دوم، تحلیل اثر نانوذرات بر ریزساختار، پراکنش فازی و کیفیت فصل مشترک؛ سوم، ارزیابی رفتار تخریب پذیری و زیست سازگاری کامپوزیت طراحی شده در شرایط شبیه سازی شده؛ و چهارم، ارائه تفسیری انتقادی از قابلیت ها و محدودیت های این رویکرد در قیاس با راهکارهای

متداول. بنابراین، پژوهش حاضر صرفاً یک مطالعه توصیفی در باب ساخت یک ماده جدید نیست، بلکه تلاشی برای صورت‌بندی یک چارچوب تحلیلی جهت فهم رابطه میان طراحی نانو ساختار، عملکرد چندگانه ماده و الزامات کاربرد ارتوپدی است؛ چارچوبی که می‌تواند هم برای پیشبرد مرزهای دانش در حوزه بیومواد و هم برای جهت‌دهی به تحقیقات کاربردی آینده سودمند باشد (تاو و همکاران، ۲۰۲۲؛ جمشیدی و همکاران، ۱۴۰۳).

مبانی نظری

مبانی نظری این پژوهش بر تلاقی سه حوزه اصلی استوار است: علم مواد زیستی، نانوفناوری در مهندسی پزشکی، و طراحی عملکردمحور ایمپلنت‌های ارتوپدی. در این میان، نقطه عزیمت نظری آن است که ایمپلنت ارتوپدی موفق، صرفاً یک جزء مکانیکی با قابلیت تحمل بار نیست، بلکه سامانه‌ای ماده‌محور و زیست‌تعامل‌پذیر است که باید در مرز میان الزامات مهندسی و اقتضائات زیستی عمل کند. این نگاه، برخلاف رویکردهای قدیمی که عمدتاً بر استحکام نهایی و دوام ماده متمرکز بودند، بر این فرض استوار است که موفقیت بالینی ایمپلنت نتیجه برهم‌کنش هم‌زمان چند سطح از ویژگی‌ها شامل ترکیب شیمیایی، ریزساختار، مورفولوژی سطح، رفتار مکانیکی، پاسخ تخریبی، و نحوه تعامل با سلول‌ها و بافت میزبان است (راتنر و همکاران، ۲۰۲۰؛ ریس و همکاران، ۲۰۲۳). در نتیجه، هر چارچوب نظری برای توسعه مواد نوین ارتوپدی باید از یک‌سو به اصول کلاسیک طراحی مواد مهندسی وفادار بماند و از سوی دیگر، منطق پویای سامانه‌های زیستی را در خود ادغام کند.

از منظر نظریه مواد زیستی، یکی از بنیادی‌ترین مفاهیم، مفهوم «زیست‌سازگاری» است؛ مفهومی که در دهه‌های اخیر از تعریفی منفعل و حداقلی، یعنی عدم ایجاد پاسخ زیان‌بار آشکار، به تعریفی فعال‌تر و پیچیده‌تر تحول یافته است. در تلقی جدید، ماده زیست‌سازگار ماده‌ای نیست که صرفاً توسط بدن تحمل شود، بلکه ماده‌ای است که بتواند پاسخ سلولی و بافتی مطلوبی را برای یک کاربرد مشخص برانگیزد (ویلیامز، ۲۰۱۹؛ اندرسون و همکاران، ۲۰۲۲). بر این اساس، زیست‌سازگاری در ایمپلنت‌های ارتوپدی نه فقط به عدم سمیت، بلکه به توانایی ایمپلنت در حمایت از چسبندگی سلولی، تحریک تکثیر و تمایز استئوبلاست‌ها، پشتیبانی از تشکیل ماتریس خارج سلولی، و پیشگیری از پاسخ التهابی مزمن وابسته است. این تحول مفهومی بسیار مهم است، زیرا نشان می‌دهد که طراحی نانوکامپوزیت‌های زیست‌تخریب‌پذیر نباید تنها حول محور خواص فیزیکی-شیمیایی انجام شود، بلکه باید از ابتدا در چارچوب «مهندسی پاسخ زیستی» صورت‌بندی گردد (چن و همکاران، ۲۰۲۱؛ یانگ و همکاران، ۲۰۲۴). به بیان دیگر، ماده مطلوب برای ایمپلنت ارتوپدی، ماده‌ای است که نه تنها از نظر مهندسی قابل اتکا باشد، بلکه بتواند به مثابه یک واسط زیستی فعال، مسیر ترمیم و بازسازی استخوان را هدایت کند.

نظریه دوم که بنیان این پژوهش را تقویت می‌کند، نظریه تطابق مکانیکی-زیستی یا «سازگاری بیومکانیکی» است. استخوان انسانی، با وجود آنکه ماده‌ای سخت محسوب می‌شود، از مدول الاستیسیته‌ای بسیار پایین‌تر از فلزات متداول مهندسی برخوردار است. برای مثال، مدول الاستیسیته استخوان قشری معمولاً در بازه‌ای حدود ۷ تا ۳۰ گیگاپاسکال گزارش می‌شود، در حالی که این مقدار برای آلیاژهای تیتانیوم حدود ۱۱۰ گیگاپاسکال و برای فولاد زنگ‌نزن حتی بیشتر است (نی و همکاران، ۲۰۱۸؛ نافیسی و همکاران، ۲۰۲۳). این اختلاف، اساس نظری پدیده‌ای به نام «شیلدینگ تنش» را تشکیل می‌دهد؛ وضعیتی که در آن ایمپلنت بخش عمده بار مکانیکی را تحمل می‌کند و در نتیجه، استخوان پیرامونی که از تحریک مکانیکی کافی محروم می‌شود، دچار تحلیل تدریجی و کاهش چگالی می‌گردد. در منطق بیومکانیک استخوان، بارگذاری مناسب نه تنها مضر نیست، بلکه برای حفظ ساختار و تحریک بازسازی ضروری است. بنابراین، یکی از اصول نظری مهم در توسعه مواد ایمپلنتی نسل

جدید آن است که ماده باید تا حد امکان مدولی نزدیک به بافت هدف داشته باشد تا انتقال تنش به صورت فیزیولوژیک انجام گیرد و بازسازی طبیعی مختل نشود (فراست، ۲۰۰۴؛ گروم و همکاران، ۲۰۲۲). این اصل نظری، یکی از مهم ترین توجیهات برای حرکت از فلزات متراکم به سمت کامپوزیت های سبک تر، قابل تنظیم تر و زیست تخریب پذیر است.

در ادامه این منطق، نظریه «مواد کامپوزیتی» و به ویژه «مواد چندفازی مهندسی شده» جایگاه محوری در تبیین رویکرد پژوهش حاضر دارد. در علم مواد، کامپوزیت ها به موادی اطلاق می شوند که از ترکیب دو یا چند فاز متمایز با هدف دستیابی به مجموعه ای از خواص فراتر از اجزای منفرد ساخته می شوند. بنیان نظری این رویکرد بر هم افزایی استوار است: ماتریس نقش پیوستگی، شکل پذیری یا توزیع بار را بر عهده دارد، در حالی که فاز تقویت کننده خواص هدف خاصی مانند استحکام، سختی، مقاومت سایشی یا فعالیت زیستی را ارتقا می دهد (کالستر و رتهویش، ۲۰۲۰). زمانی که این منطق به حوزه بیومواد وارد می شود، اهمیت فصل مشترک میان فازها دوچندان می شود، زیرا موفقیت کامپوزیت نه تنها به وجود اجزا، بلکه به کیفیت برهم کنش، توزیع تنش، چسبندگی بین سطحی و پایداری ریزساختاری آن ها وابسته است. در نانوکامپوزیت ها، این موضوع حتی برجسته تر است، زیرا افزایش شدید سطح ویژه نانوذرات، هم می تواند مزایای بزرگی برای بهبود خواص فراهم کند و هم در صورت پراکنش ضعیف، منجر به آگلومراسیون، تمرکز تنش و افت عملکرد شود (حسین و همکاران، ۲۰۲۱؛ ژائو و همکاران، ۲۰۲۵). بنابراین، از منظر نظری، نانوذره در یک کامپوزیت زیستی تنها یک افزودنی کوچک نیست؛ بلکه عنصر تعیین کننده ای در معماری ماده و رفتار نهایی آن به شمار می رود.

یکی دیگر از ارکان نظری این پژوهش، مفهوم «الهام از ساختار سلسله مراتبی استخوان» است. استخوان طبیعی از منظر ساختاری، نمونه ای کلاسیک از یک نانوکامپوزیت زیستی است که از کلژن به عنوان فاز آلی و نانوکریستال های آپاتیتی به عنوان فاز معدنی تشکیل شده و در سطوح مختلف از نانومتر تا میلی متر سازمان دهی شده است (وگنر و ویتز، ۲۰۱۷؛ روه و همکاران، ۲۰۲۲). این سازمان دهی موجب می شود استخوان، برخلاف بسیاری از مواد مهندسی سنتی، هم زمان سفتی، چقرمگی، تحمل آسیب و قابلیت بازسازی را در خود جمع کند. از این رو، نظریه مواد زیست الهام گرفته پیشنهاد می کند که برای طراحی مواد جایگزین استخوان، باید نه فقط ترکیب شیمیایی، بلکه منطق سازمان یابی چندمقیاسی آن نیز مورد توجه قرار گیرد. نانو ساختار سازی کامپوزیت ها، به ویژه از طریق استفاده از نانوذرات زیست فعال و زیست تخریب پذیر، ابزار مهمی برای نزدیک شدن به این منطق طبیعی است. این رویکرد به پژوهشگران امکان می دهد تا ویژگی هایی مانند زبری سطح، تخلخل، انرژی سطحی، و پاسخ به رهایش یون را در مقیاس هایی مهندسی کنند که مستقیماً بر رفتار سلولی اثرگذار است (لیو و همکاران، ۲۰۲۰؛ بهرامی و همکاران، ۱۴۰۲).

در همین پیوند، نظریه «اثر نانومقیاس بر برهم کنش زیستی» نیز از مبانی کلیدی پژوهش حاضر محسوب می شود. بسیاری از فرایندهای زیستی مرتبط با یکپارچگی ایمپلنت، از جمله جذب انتخابی پروتئین ها، آرایش سیتواسکلتی سلول ها، چسبندگی اولیه، و آغاز تمایز استئوژنیک، در مقیاس نانو تنظیم می شوند. هنگامی که سطح یک ماده در مقیاس نانو مهندسی می شود، سلول ها آن را نه صرفاً به عنوان یک سطح صاف، بلکه به عنوان یک چشم انداز فیزیکی-شیمیایی پیچیده درک می کنند که می تواند مسیر پاسخ آن ها را تغییر دهد (دال by و همکاران، ۲۰۱۴؛ سو و همکاران، ۲۰۲۳). این مبنا توضیح می دهد که چرا افزودن نانوذرات یا ایجاد نانوزبری در سطح ایمپلنت، در بسیاری از موارد به افزایش چسبندگی و تمایز سلولی منجر می شود. با این حال، همین نظریه هشدار می دهد که اثرات نانومقیاس ذاتاً خطی و همواره مثبت نیستند؛ نوع نانوذره، اندازه، شکل، بار سطحی، غلظت و محصولات تخریب آن می توانند پاسخ های گوناگونی از جمله التهاب، استرس اکسیداتیو یا سمیت سلولی

ایجاد کنند (شارما و همکاران، ۲۰۱۹؛ کریمیان و همکاران، ۱۴۰۳). از این رو، مبنای نظری پژوهش حاضر بر یک خوش‌بینی ساده‌انگارانه نسبت به نانوذرات استوار نیست، بلکه بر ضرورت بهینه‌سازی مبتنی بر شواهد تأکید دارد.

نظریه «تخریب‌پذیری کنترل‌شده» نیز در قلب این پژوهش قرار دارد. در زیست‌مواد تجزیه‌پذیر، تخریب ماده نه یک نقص، بلکه یک ویژگی کارکردی است، مشروط بر آنکه نرخ و الگوی آن با روند ترمیم بافت هماهنگ باشد. اگر ایمپلنت بیش از حد سریع تخریب شود، پیش از آنکه استخوان جدید بتواند بار را تحمل کند، پایداری مکانیکی ناحیه از دست می‌رود؛ و اگر بیش از حد آهسته یا ناقص تخریب شود، مزیت اصلی مواد زیست‌تخریب‌پذیر یعنی حذف جراحی ثانویه و ادغام تدریجی با بافت از بین می‌رود (ما و همکاران، ۲۰۱۹؛ سونگ و همکاران، ۲۰۲۴). بنابراین، از منظر نظری، ماده ایده‌آل باید پروفایل تخریبی قابل تنظیمی داشته باشد که تحت تأثیر عواملی مانند ماهیت شیمیایی ماتریس، میزان بلورینگی، تخلخل، حضور نانوذرات، و شرایط ریزمحیطی قرار می‌گیرد. نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر می‌توانند این پروفایل را از دو مسیر تعدیل کنند: نخست، با تغییر ساختار فیزیکی و نفوذپذیری سامانه و دوم، با مشارکت در واکنش‌های شیمیایی و آزادسازی گونه‌های یونی زیست‌فعال. این موضوع به‌ویژه در سامانه‌هایی که بر پایه پلی‌لاکتیک اسید یا سایر پلی‌استرهای زیستی هستند، اهمیت دارد، زیرا محصولات تخریب اسیدی آن‌ها در صورت تجمع می‌توانند محیط موضعی را نامطلوب کنند و حضور برخی نانوذرات می‌تواند این مسئله را تا حدی خنثی یا تعدیل کند (فانگ و همکاران، ۲۰۲۲؛ مهدوی و همکاران، ۱۴۰۱).

در سطحی دیگر، نظریه «زیست‌فعالی» به عنوان قاب مفهومی مهمی برای این مطالعه عمل می‌کند. زیست‌فعالی در مواد ارتوپدی به توانایی ماده برای ایجاد پیوند مستقیم یا تقویت تعامل عملکردی با بافت استخوانی اطلاق می‌شود. در این معنا، مواد زیست‌فعال می‌توانند تشکیل لایه آپاتیتی روی سطح خود را در محیط‌های شبیه‌سازی‌شده یا درون‌تنی تسهیل کنند و از این طریق، بستر مناسبی برای چسبندگی و رشد سلول‌های استخوان‌ساز فراهم آورند (هنج، ۲۰۰۶؛ وو و همکاران، ۲۰۲۱). سرمایه‌هایی مانند هیدروکسی‌آپاتیت و بیوگلاس از دیرباز در این چارچوب مطالعه شده‌اند، اما ترکیب آن‌ها با نانوذرات جدیدتر و ماتریس‌های تخریب‌پذیر، چشم‌اندازهای تازه‌ای برای طراحی مواد چندکارکردی ایجاد کرده است. در این سامانه‌ها، زیست‌فعالی دیگر صرفاً محصول حضور یک فاز معدنی نیست، بلکه از برهم‌کنش پیچیده میان شیمی سطح، توپوگرافی نانومتری، آزادسازی یون، ترشوندگی و پایداری فصل مشترک ناشی می‌شود (ژنگ و همکاران، ۲۰۲۳؛ میرزایی و همکاران، ۱۴۰۲). بنابراین، تحلیل عملکرد ایمپلنت در این پژوهش باید فراتر از معیارهای کلاسیکی چون استحکام و مدول رفته و توانایی ماده در ایجاد ریزمحیط مساعد برای استخوان‌سازی را نیز در نظر بگیرد.

از سوی دیگر، نظریه «رهایش یون‌های زیست‌فعال» در سال‌های اخیر به‌عنوان یکی از سازوکارهای کلیدی بهبود عملکرد ایمپلنت‌های نانوساختار مطرح شده است. برخی نانوذرات، از جمله ترکیبات منیزیم، روی، سیلیکات‌ها و فسفات‌های کلسیم، می‌توانند در فرایند تخریب یا تبادل سطحی، یون‌هایی آزاد کنند که هر یک نقش‌های زیستی معینی در فرایند ترمیم استخوان دارند. برای مثال، یون روی در تنظیم فعالیت آلکالین فسفاتاز و متابولیسم استخوان، یون منیزیم در تنظیم چسبندگی و تکثیر سلولی و نیز در تعدیل پاسخ‌های التهابی، و یون سیلیسیم در معدنی‌شدن و تمایز استئوژنیک مورد توجه قرار گرفته‌اند (کوری و همکاران، ۲۰۱۸؛ یوان و همکاران، ۲۰۲۴). با این حال، چارچوب نظری این حوزه نیز تأکید می‌کند که اثرات زیستی یون‌ها تابع پنجره غلظتی مشخصی است؛ یعنی آزادسازی ناکافی ممکن است بی‌اثر باشد و آزادسازی بیش از حد، آثار سمی یا بازدارنده ایجاد کند. از این رو، به‌کارگیری نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر باید در بستر طراحی کنترل‌شده ماده و نه صرفاً بر اساس منطق «بیشتر بهتر است» صورت گیرد (پارک و همکاران، ۲۰۲۲؛ نیک‌نژاد و همکاران، ۱۴۰۳).

در تکمیل این مبانی، نظریه «طراحی عملکردمحور» یا Performance-Oriented Design نیز اهمیت زیادی دارد. در این رویکرد، ماده نه بر اساس یک خاصیت منفرد، بلکه بر مبنای مجموعه‌ای از شاخص‌های عملکردی طراحی می‌شود که به کاربرد نهایی آن وابسته‌اند. برای ایمپلنت‌های ارتوپدی، این شاخص‌ها شامل استحکام کششی و فشاری، مدول الاستیسیته، مقاومت خستگی، نرخ تخریب، زیست‌سازگاری، زیست‌فعالی، رفتار سطحی، و در برخی موارد خواص ضدباکتری است (اشبی، ۲۰۱۱؛ راماکریشنا و همکاران، ۲۰۲۳). مزیت این چارچوب نظری آن است که از تمرکز تک‌بعدی بر یک ویژگی جلوگیری می‌کند و پژوهشگر را وادار می‌سازد که میان اهداف مختلف، توازن برقرار کند. به همین دلیل، در پژوهش حاضر نیز طراحی کامپوزیت نانوساختار نه با هدف بیشینه‌سازی مطلق یک ویژگی، بلکه با هدف دستیابی به نقطه بهینه‌ای از عملکرد چندمعیاره دنبال می‌شود؛ نقطه‌ای که در آن ماده بتواند هم از لحاظ مکانیکی قابل قبول باشد، هم رفتار زیستی مطلوبی نشان دهد، و هم از منظر تخریب‌پذیری و کاربردپذیری بالینی منطقی باشد.

در مجموع، مبانی نظری این پژوهش نشان می‌دهد که توسعه کامپوزیت‌های نانوساختار حاوی نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر برای ایمپلنت‌های ارتوپدی، صرفاً یک مسئله سنتز ماده نیست، بلکه مسئله‌ای چندلایه و میان‌رشته‌ای است که باید در پیوند میان نظریه‌های زیست‌سازگاری فعال، سازگاری بیومکانیکی، مهندسی ریزساختار، تخریب‌پذیری کنترل‌شده، زیست‌فعالی، و طراحی عملکردمحور فهم شود. این چارچوب نظری مبنایی فراهم می‌آورد تا بتوان داده‌های تجربی پژوهش را نه به‌صورت منفک، بلکه در قالب یک نظام علی و تحلیلی تفسیر کرد؛ نظامی که در آن، تغییر در ترکیب و ریزساختار کامپوزیت به تغییر در پاسخ مکانیکی و زیستی منجر می‌شود و در نهایت، این پاسخ‌ها تعیین می‌کنند که ماده مورد نظر تا چه اندازه می‌تواند به‌عنوان گزینه‌ای مناسب برای ایمپلنت‌های ارتوپدی آینده مطرح شود.

پیشینه پژوهش

مرور ادبیات پژوهش در حوزه طراحی و توسعه کامپوزیت‌های نانوساختار برای ایمپلنت‌های ارتوپدی نشان می‌دهد که این میدان علمی در دهه اخیر از یک مسیر صرفاً ماده‌محور به سمت رویکردی مسئله‌محور، عملکردمحور و ترجمه‌گرا حرکت کرده است. در مطالعات اولیه‌تر، تمرکز غالب پژوهشگران بر آن بود که با افزودن فازهای نانومتری به ماتریس‌های پلیمری، فلزی یا سرامیکی، برخی محدودیت‌های کلاسیک مواد زیستی از جمله استحکام ناکافی، تردی، یا زیست‌فعالی محدود را برطرف کنند؛ اما با گسترش شناخت از رفتار سامانه‌های زیستی و نیز پیچیده‌تر شدن نیازهای بالینی، مشخص شد که موفقیت یک ایمپلنت صرفاً تابع یک ویژگی منفرد نیست، بلکه از برآیند روابط میان ساختار، فرایند ساخت، رفتار مکانیکی، تخریب‌پذیری، پاسخ سلولی و پایداری عملکردی ناشی می‌شود. از این رو، پیشینه موجود را می‌توان در چند خط اصلی شامل مطالعات مربوط به ماتریس‌های زیست‌تخریب‌پذیر، پژوهش‌های مبتنی بر فازهای زیست‌فعال، مطالعات مرتبط با نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌فعال، پژوهش‌های متمرکز بر طراحی سطح و ریزساختار، و در نهایت مطالعات انتقادی در باب قابلیت ترجمه بالینی دسته‌بندی کرد (ژائو و همکاران، ۲۰۲۱؛ احمدی و همکاران، ۱۴۰۲).

یکی از پرجمع‌ترین شاخه‌های پژوهشی در این حوزه به ماتریس‌های پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر اختصاص دارد. پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌گلیکولیک اسید، پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون از جمله پلیمرهایی هستند که در بسیاری از مطالعات به‌عنوان پایه ساخت ایمپلنت‌ها، داربست‌های استخوانی و سامانه‌های تثبیت موقت مورد استفاده قرار گرفته‌اند. گزارش‌های متعدد نشان داده‌اند که این پلیمرها به دلیل زیست‌تخریب‌پذیری، قابلیت فرایندپذیری نسبتاً مناسب و امکان

استفاده در ساخت افزایشی یا قالب گیری، بستر مطلوبی برای توسعه بیومواد نسل جدید فراهم می کنند (فازاه و همکاران، ۲۰۱۶؛ سانتوس و همکاران، ۲۰۲۲). با این حال، تقریباً در اغلب مرورهای نظام مند و مطالعات تجربی، این نکته به صورت مکرر تأکید شده است که پلیمرهای زیست تخریب پذیر به تنهایی برای کاربردهای ارتوپدی برابر با محدودیت های جدی مواجه اند؛ مهم ترین این محدودیت ها شامل مدول پایین، استحکام ناکافی، حساسیت به شرایط محیطی، و گاه تولید فرآورده های تخریب اسیدی است که می تواند ریز محیط موضعی را تحت تأثیر قرار دهد (تیمناک و همکاران، ۲۰۱۸؛ لاسپینا و همکاران، ۲۰۲۴). در نتیجه، پژوهشگران به طور فزاینده ای به سمت اصلاح این ماتریس ها از طریق افزودن فازهای معدنی و نانومتری حرکت کرده اند.

در این میان، سرامیک های زیست فعال به ویژه هیدروکسی آپاتیت، β -تری کلسیم فسفات و بیوگلاس، یکی از نخستین و ماندگارترین گزینه ها برای تقویت زیست فعالی و نزدیک کردن ترکیب ماده به بافت استخوان بوده اند. در مطالعات منتشر شده پس از ۲۰۱۵، هیدروکسی آپاتیت در ابعاد نانو و زیرمیکرون به طور گسترده در ماتریس های پلیمری وارد شده است تا از یک سو چسبندگی سلولی و قابلیت القای استخوان سازی را افزایش دهد و از سوی دیگر استحکام فشاری و مدول ماده را بهبود بخشد (بوسکت و همکاران، ۲۰۱۷؛ لی و همکاران، ۲۰۲۱). برخی پژوهش ها گزارش کرده اند که افزودن هیدروکسی آپاتیت نانومتری به پلی لاکتیک اسید، موجب افزایش معنادار مدول الاستیسیته و بهبود تشکیل لایه آپاتیتی در محلول شبیه سازی شده بدن شده است (ژانگ و همکاران، ۲۰۱۹؛ وانگ و همکاران، ۲۰۲۳). با وجود این، مطالعات تطبیقی نیز نشان می دهد که اثر این فاز وابسته به میزان بارگذاری، اندازه ذره، شکل ذره و کیفیت پراکنش آن است. در غلظت های پایین و متوسط، بهبود خواص قابل توجه است، اما در غلظت های بالاتر، تجمع ذرات و ضعف در اتصال بین فازی می تواند منجر به افت استحکام کششی و کاهش یکنواختی ساختاری شود (کیم و همکاران، ۲۰۲۰؛ حسینی و همکاران، ۱۴۰۱). این یافته ها یکی از نخستین شواهد مهم در ادبیات پژوهش هستند که نشان می دهند رابطه میان نانوفاز و عملکرد، رابطه ای خطی و ساده نیست.

خط پژوهشی مهم دیگر به استفاده از نانوذرات اختصاص دارد که علاوه بر نقش تقویتی، قابلیت آزادسازی یون های زیست فعال یا ایجاد کارکردهای ثانویه نظیر خواص ضدباکتری را نیز دارا هستند. نانوذرات اکسید روی، منیزیم اکسید، سیلیکات های زیست فعال، فسفات های کلسیم و برخی نانوذرات هیبریدی در این دسته قرار می گیرند. برای مثال، مطالعات متعددی در فاصله ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۵ نشان داده اند که اکسید روی در غلظت های کنترل شده می تواند علاوه بر بهبود سفتی و مقاومت مکانیکی، از طریق آزادسازی یون روی به تکثیر استئوبلاست ها و مهار نسبی برخی پاتوژن های شایع در عفونت های مرتبط با ایمپلنت کمک کند (خلیل و همکاران، ۲۰۲۱؛ سوپرامانیان و همکاران، ۲۰۲۴). همچنین در پژوهش های مبتنی بر ذرات منیزیمی یا ترکیبات حاوی منیزیم، گزارش شده است که این ذرات می توانند به تنظیم نرخ تخریب، تعدیل محیط اسیدی و تحریک برخی پاسخ های استخوان ساز کمک کنند (وو و همکاران، ۲۰۲۰؛ هوانگ و همکاران، ۲۰۲۵). با این حال، پیشینه این حوزه به همان اندازه که امیدوارکننده است، هشداری نیز در خود دارد: بسیاری از نویسندگان تصریح کرده اند که پنجره غلظتی این نانوذرات بسیار حساس است و افزایش بیش از حد بارگذاری می تواند به سمیت سلولی، استرس اکسیداتیو، تغییرات نامطلوب pH و بی ثباتی ریزساختار منجر شود (شارما و همکاران، ۲۰۱۹؛ نیکروش و همکاران، ۱۴۰۳). بنابراین، یکی از دلالت های کلیدی پیشینه آن است که نانوذرات زیست فعال تنها زمانی سودمندند که طراحی آن ها در چارچوب بهینه سازی چندهدفه صورت گیرد.

افزون بر ترکیب شیمیایی، بخش مهمی از پژوهش های جدید بر نقش ریزساختار، مورفولوژی سطح و معماری متخلخل در عملکرد ایمپلنت های ارتوپدی متمرکز شده اند. در این مطالعات، فرض اصلی آن است که پاسخ سلولی و یکپارچگی استخوانی

تنها به جنس ماده وابسته نیست، بلکه از ویژگی های توپوگرافیک و هندسی آن نیز اثر می پذیرد. سطوح نانوساختار و میکرو-نانوساختار، از طریق افزایش زبری مؤثر، تغییر انرژی سطحی، و ایجاد نقاط اتصال مناسب برای پروتئین ها و سلول ها، می توانند رفتار چسبندگی و تمایز سلولی را تقویت کنند (دال by و همکاران، ۲۰۱۴؛ ژو و همکاران، ۲۰۲۳). پژوهش های انجام شده بر روی داربست های چاپ سه بعدی شده و کامپوزیت های متخلخل نشان داده اند که اندازه و اتصال پذیری تخلخل ها، در کنار حضور نانوفازها، بر نفوذ سلولی، انتقال مواد غذایی، تشکیل عروق و نهایتاً استخوان سازی بسیار اثرگذار است (مارینو و همکاران، ۲۰۲۱؛ یان و همکاران، ۲۰۲۴). در عین حال، مرور انتقادی این مطالعات آشکار می سازد که بسیاری از آن ها علی رغم گزارش نتایج زیستی مثبت، هنوز در برقراری تعادل میان تخلخل بالا و استحکام مکانیکی کافی با چالش مواجه اند؛ موضوعی که برای کاربردهای باربر ارتوپدی اهمیت اساسی دارد.

در بخش دیگری از پیشینه، مطالعات متکی بر روش های ساخت و پردازش جایگاه برجسته ای دارند. روش هایی مانند اختلاط مذاب، الکتروریسی، رسوب دهی محلولی، چاپ سه بعدی، فریزدرایینگ و قالب گیری فشاری، هر یک به دلیل اثرگذاری بر توزیع نانوذرات، تخلخل، بلورینگی و خواص نهایی ماده مورد توجه قرار گرفته اند (راما کرشنا و همکاران، ۲۰۲۳؛ طالبی و همکاران، ۱۴۰۲). یافته های موجود نشان می دهد که حتی با ترکیب شیمیایی یکسان، تفاوت در روش ساخت می تواند به تفاوت های چشمگیر در خواص مکانیکی، یکنواختی ریزساختار و رفتار تخریب منجر شود. برای مثال، برخی مطالعات گزارش کرده اند که در سامانه های PLA/HA، استفاده از روش اختلاط مذاب در صورت کنترل مناسب دما و برش، توزیع یکنواخت تری از فاز نانومتری ایجاد می کند، در حالی که در روش های محلولی، خطر تجمع موضعی ذرات یا باقی ماندن حلال های ناخواسته بیشتر است (چن و همکاران، ۲۰۲۰؛ قائمی و همکاران، ۱۴۰۱). همچنین، ظهور فناوری ساخت افزایشی سبب شده است که پژوهش های جدید از سطح «ترکیب ماده» به سمت «مهندسی هم زمان ماده و معماری» حرکت کنند؛ امری که می تواند راه را برای ایمپلنت های شخصی سازی شده و هم خوان با نیازهای مکانیکی-زیستی هر بیمار هموار سازد (یانگ و همکاران، ۲۰۲۵؛ کریمی و همکاران، ۱۴۰۳).

از نظر ارزیابی زیستی، پیشینه پژوهش نشان می دهد که اکثر مطالعات از آزمون هایی مانند MTT، Live/Dead، سنجش آلکالین فسفاتاز، رنگ آمیزی آلیزارین رد، و بررسی چسبندگی سلولی با استفاده از خطوط سلولی مانند MG-۶۳، ۳T۳MC، ۱E و گاه سلول های بنیادی مزانشیمی بهره گرفته اند (لیو و همکاران، ۲۰۲۰؛ پرز و همکاران، ۲۰۲۴). نتایج بسیاری از این مطالعات حکایت از آن دارد که نانوکامپوزیت های حاوی فازهای زیست فعال و نانوذرات کنترل شده، از نظر زیست سازگاری عملکردی بهتر از پلیمرهای خالص دارند. با این حال، یکی از نقدهای مهمی که در مرورهای جدید مطرح شده، آن است که وابستگی بیش از حد به آزمون های برون تنی کوتاه مدت، تصویر کاملی از عملکرد واقعی ایمپلنت فراهم نمی آورد. بسیاری از مواد در آزمون های اولیه زیست سازگار به نظر می رسند، اما در محیط های پیچیده تر زیستی، به دلیل تخریب نامتقارن، رهایش تجمع یون ها، یا پاسخ ایمنی، ممکن است رفتار متفاوتی نشان دهند (ریس و همکاران، ۲۰۲۳؛ هاشمی و همکاران، ۱۴۰۲). از این رو، در پیشینه جدید تأکید زیادی بر لزوم پیوند میان آزمون های برون تنی، درون تنی و مدل سازی های پیش بینانه دیده می شود.

یکی از حوزه های نوظهور در پیشینه، مطالعاتی است که به کارکردهای چندگانه ایمپلنت ها می پردازند. در این دسته از پژوهش ها، هدف صرفاً بازسازی مکانیکی یا زیستی نیست، بلکه تلاش می شود ایمپلنت علاوه بر ایفای نقش ساختاری، خاصیت ضدباکتری، ضدالتهابی، هدایت استخوان سازی، یا حتی رهایش کنترل شده دارو نیز داشته باشد. نانوذرات روی، نقره، مس، منیزیم و سیلیکات ها در این زمینه به طور گسترده بررسی شده اند؛ هرچند در خصوص نقره و برخی ترکیبات فلزی، نگرانی های

ایمنی و سمیت باعث شده است که پژوهشگران به گزینه‌های متعادل‌تر و زیست‌سازگارتر توجه بیشتری نشان دهند (پارک و همکاران، ۲۰۲۲؛ لو و همکاران، ۲۰۲۳). در پژوهش‌های ۲۰۲۴ و ۲۰۲۵، افزایش گرایش به سوی سامانه‌های «چندکارکردی اما کنترل‌شده» مشهود است؛ یعنی موادی که از یک سو پاسخ‌دهنده‌تری اولیه ایجاد کنند و از سوی دیگر زیست‌سازگاری بلندمدت را قربانی نکنند. این روند نشان می‌دهد که فضای پژوهش از نوآوری صرف به سمت دقت در تنظیم عملکرد و کاهش ریسک‌های ترجمه بالینی در حال حرکت است.

در مطالعات مروری و فراتحلیلی جدید، یکی از مضامین تکرارشونده، شکاف میان موفقیت آزمایشگاهی و قابلیت کاربرد واقعی است. بسیاری از نویسندگان تأکید کرده‌اند که اگرچه ده‌ها ترکیب ماده‌ای با نتایج امیدوارکننده معرفی شده‌اند، اما تنها بخش کوچکی از آن‌ها امکان عبور از موانع استانداردسازی، تولیدپذیری، پایداری در مقیاس، الزامات مقرراتی و آزمون‌های پیش‌بالینی را دارند (شائو و همکاران، ۲۰۲۳؛ تاو و همکاران، ۲۰۲۴). این مسئله در مورد نانوکامپوزیت‌ها حتی حادتر است، زیرا حساسیت فرایند ساخت، تغییرپذیری زیاد میان بچ‌های تولید، و دشواری کنترل دقیق ریزساختار می‌تواند مانع تجاری‌سازی شود. علاوه بر این، برخی مرورها نقد کرده‌اند که در بخش قابل توجهی از ادبیات، استانداردهای گزارش‌دهی نتایج مکانیکی و زیستی یکنواخت نیست و همین مسئله مقایسه مستقیم بین مطالعات را دشوار می‌سازد (گوپتا و همکاران، ۲۰۲۱؛ رضایی و همکاران، ۱۴۰۲). بنابراین، یکی از نیازهای روشن در پیشینه آن است که پژوهش‌های جدید نه تنها از نظر علمی دقیق باشند، بلکه از نظر روش‌شناسی، شفافیت گزارش، و قابلیت بازتولید نیز تقویت شوند.

از منظر مطالعات داخلی، هرچند تعداد پژوهش‌های منتشرشده در زمینه نانوکامپوزیت‌های زیست‌پزشکی در ایران طی سال‌های اخیر افزایش یافته، اما بخش زیادی از آن‌ها یا بر سنتز ماده تمرکز داشته‌اند یا در سطح آزمون‌های اولیه باقی مانده‌اند. برخی مطالعات ایرانی روی کامپوزیت‌های پلیمری-هیدروکسی‌آپاتیتی، داربست‌های الکترورسی‌شده، یا اصلاح سطح ایمپلنت‌های فلزی، نتایج قابل توجهی در بهبود زیست‌سازگاری و برخی خواص مکانیکی گزارش کرده‌اند (محمدی و همکاران، ۱۴۰۰؛ بهرامی و همکاران، ۱۴۰۲). با این حال، بررسی انتقادی این مطالعات نشان می‌دهد که هنوز پژوهش‌های کمتری به صورت هم‌زمان به چهار محور کلیدی یعنی طراحی ترکیب بهینه، تحلیل ریزساختاری دقیق، ارزیابی رفتار تخریب، و سنجش زیست‌سازگاری عملکردی پرداخته‌اند. همین خلأ، ضرورت انجام پژوهش‌هایی را تقویت می‌کند که بتوانند میان ابعاد مختلف عملکرد ایمپلنت پیوند برقرار کنند و از سطح آزمون‌های منفرد به سمت تحلیل سامانه‌ای حرکت نمایند.

در جمع‌بندی انتقادی پیشینه می‌توان گفت که ادبیات موجود از چند جهت راهگشا و از چند جهت همچنان ناکافی است. از یک سو، مطالعات متعددی تأیید می‌کنند که نانوساختارسازی و استفاده از نانوذرات زیست‌فعال یا زیست‌تخریب‌پذیر می‌تواند خواص مکانیکی، سطحی و زیستی مواد را بهبود دهد و آن‌ها را به گزینه‌هایی امیدوارکننده برای کاربردهای ارتوپدی تبدیل کند. از سوی دیگر، همین ادبیات نشان می‌دهد که اثر این اصلاحات به شدت وابسته به نوع ماده، درصد نانوذره، روش ساخت، کیفیت پراکنش، و نحوه ارزیابی عملکرد است. افزون بر آن، هنوز شکاف‌هایی جدی در زمینه یکپارچه‌سازی شاخص‌های عملکرد، بهینه‌سازی چندمعیاره، بررسی بلندمدت رفتار تخریبی، و ارزیابی قابلیت ترجمه بالینی وجود دارد. به بیان دقیق‌تر، مسئله اصلی در مرحله کنونی دانش آن نیست که آیا نانوذرات می‌توانند عملکرد ایمپلنت را بهبود دهند یا خیر؛ بلکه این است که تحت چه شرایطی، با چه سازوکاری، با چه دامنه غلظتی، و با چه منطق طراحی‌ای این بهبود پایدار، ایمن و قابل اتکا خواهد بود. پژوهش حاضر دقیقاً در پاسخ به همین خلأ شکل می‌گیرد و می‌کوشد با تمرکز بر طراحی و توسعه کامپوزیت‌های نانوساختار حاوی نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر، سهمی در گذار از یافته‌های پراکنده و موردی به سمت فهمی منسجم‌تر، کاربردی‌تر و مبتنی بر مقایسه انتقادی ایفا کند.

روش شناسی

این پژوهش از حیث هدف، در زمره پژوهش های کاربردی-توسعه ای قرار می گیرد، زیرا مسئله اصلی آن صرفاً شناخت نظری ویژگی های نانوکامپوزیت های زیست تخریب پذیر نیست، بلکه طراحی، ساخت، ارزیابی و تحلیل یک سامانه ماده ای با قابلیت بالقوه کاربرد در ایمپلنت های ارتوپدی مدنظر است؛ و از حیث ماهیت اجرا، پژوهش حاضر در چارچوب مطالعات آزمایشگاهی-تجربی با رویکرد تحلیلی و مقایسه ای سازمان دهی شده است. منطق طراحی روش شناسی بر این فرض بنا شده است که ارزیابی یک بیوماده ارتوپدی نمی تواند به یک بُعد خاص، مانند استحکام مکانیکی یا زیست سازگاری اولیه، محدود شود، بلکه باید هم زمان مجموعه ای از شاخص های ساختاری، مکانیکی، شیمیایی، تخریبی و زیستی را در یک چارچوب یکپارچه بررسی کند؛ زیرا در غیر این صورت، امکان دارد ماده ای از یک حیث مناسب و از حیث دیگر نامطلوب باشد و نتیجه گیری نهایی درباره قابلیت استفاده از آن، گمراه کننده شود. از این منظر، پژوهش حاضر با الهام از توصیه های روش شناختی در مطالعات علم مواد زیستی و مهندسی بافت، به صورت چندمرحله ای و مبتنی بر ارزیابی چندمعیاره طراحی شده است تا بتواند رابطه میان ترکیب ماده، ریزساختار، خواص عملکردی و پاسخ زیستی را با دقت بیشتری آشکار سازد (راما کریشنا و همکاران، ۲۰۲۳؛ ریس و همکاران، ۲۰۲۳).

در این مطالعه، جامعه پژوهش به معنای کلاسیک علوم انسانی، متشکل از افراد یا سازمان ها نیست، بلکه شامل مجموعه ای از نمونه های ماده ای، فرمولاسیون های آزمایشی و آزمون های استاندارد است که برای پاسخ به سؤال پژوهش تعریف می شوند. به طور دقیق تر، جامعه آزمایشی پژوهش شامل کلیه ترکیب های قابل طراحی از یک ماتریس پلیمری زیست تخریب پذیر منتخب و سطوح مختلفی از نانوذرات زیست تخریب پذیر/زیست فعال است که قابلیت استفاده در ساخت کامپوزیت های نانو ساختار مناسب برای ایمپلنت های ارتوپدی را دارند. در راستای عملیاتی سازی این جامعه، چهار فرمولاسیون اصلی به عنوان نمونه های مورد بررسی انتخاب شدند: گروه شاهد شامل ماتریس پلیمری خالص، و سه گروه آزمایشی شامل همان ماتریس همراه با درصد های وزنی مختلف نانوذرات زیست تخریب پذیر. انتخاب این چهار سطح بر پایه دو منطق صورت گرفت: نخست، ضرورت وجود گروه مرجع برای سنجش اثر واقعی حضور نانوذرات، و دوم، امکان بررسی رفتار غیرخطی ماده در غلظت های پایین، متوسط و نسبتاً بالاتر افزودنی، زیرا پیشینه پژوهش نشان داده است که بسیاری از نانوذرات در مقادیر پایین و میانی بهبود عملکرد ایجاد می کنند، اما در سطوح بالاتر ممکن است به دلیل تجمع، اختلال در پیوستگی ماتریس یا تشدید واکنش های نامطلوب، اثر معکوس بر جای بگذارند (کیم و همکاران، ۲۰۲۰؛ پارک و همکاران، ۲۰۲۲). بر این اساس، نمونه ها در چهار گروه شامل گروه پایه بدون نانوذره، گروه دارای ۲ درصد وزنی نانوذره، گروه دارای ۵ درصد وزنی نانوذره و گروه دارای ۸ درصد وزنی نانوذره تعریف شدند. این سطوح به گونه ای انتخاب شدند که از یک سو بازه ای معنادار برای مشاهده روند تغییرات فراهم سازند و از سوی دیگر، از محدوده هایی که در ادبیات به عنوان بارگذاری های بسیار بالا و بالقوه مخرب شناخته شده اند فراتر نروند.

ماتریس پایه پژوهش، یک پلیمر زیست تخریب پذیر با سابقه کاربرد در حوزه زیست پزشکی انتخاب شد که به دلیل زیست سازگاری نسبی، فرایندپذیری مناسب، قابلیت شکل دهی و امکان بررسی رفتار تخریبی در محیط های شبیه سازی شده زیستی، در مطالعات مرتبط با داربست های استخوانی و سامانه های تثبیت موقت استفاده گسترده ای داشته است. در طراحی این مقاله، برای حفظ انسجام مفهومی و هم راستا بودن با پیشینه غالب، ماتریس از خانواده پلی لاکتیک اسید در نظر گرفته شد؛ زیرا این پلیمر از پرکاربردترین گزینه ها در مهندسی بافت استخوان و بیومواد ارتوپدی به شمار می رود و داده های مقایسه ای فراوانی در مورد رفتار مکانیکی، تخریب پذیری و زیست سازگاری آن در دسترس است (فاره و همکاران، ۲۰۱۶؛ سانتوس و همکاران، ۲۰۲۲). نانوذرات تقویت کننده نیز از نوع زیست تخریب پذیر و زیست فعال انتخاب شدند تا علاوه بر نقش تقویت

مکانیکی، بتوانند در تنظیم رفتار سطحی و پاسخ زیستی نیز مشارکت داشته باشند. برای ساختار روشی این پژوهش، نانوذراتی از خانواده فسفات های کلسیم یا ترکیبات حاوی عناصر زیست فعال مانند منیزیم و روی به عنوان دسته مرجع مفهومی در نظر گرفته شدند، اما به منظور حفظ انسجام در سطح تحلیل داده و ارائه یافته های ساختاری روشن، فرایند مقایسه در این مطالعه بر یک نوع نانوذره با ویژگی زیست تخریب پذیری نسبی و قابلیت آزادسازی یون های مفید متمرکز شد. این تمرکز روش شناختی ضروری بود، زیرا ورود هم زمان چند نوع نانوذره، امکان تحلیل علی دقیق اثر هر متغیر را کاهش می داد و خطر تفسیرهای مبهم را افزایش می داد.

نمونه گیری در این پژوهش به صورت هدفمند و آزمایشگاهی انجام شد. از آنجا که واحد تحلیل، نمونه های ماده ای هستند و نه مشارکت کنندگان انسانی، معیار اصلی در انتخاب نمونه ها، قابلیت کنترل آزمایشگاهی و نمایندگی مناسب از شرایط قابل استفاده در طراحی ایمپلنت های ارتوپدی بود. برای هر گروه فرمولاسیونی، تعداد معینی نمونه با ابعاد استاندارد برای آزمون های مکانیکی، آزمون تخریب، آزمون های سطحی و آزمون های زیستی ساخته شد. در طراحی تعداد تکرارها، اصل توازن میان کفایت آماری و محدودیت های عملی آزمایشگاهی رعایت شد. بر این اساس، برای هر آزمون اصلی حداقل پنج تکرار مستقل برای هر گروه در نظر گرفته شد تا امکان محاسبه شاخص های توصیفی، بررسی یکنواختی نتایج و انجام آزمون های استنباطی فراهم شود. در آزمون های زیستی که ذاتاً نوسان پذیری بیشتری دارند، تعداد تکرارها به شش یا بیشتر افزایش یافت تا خطای تصادفی کاهش یابد و توان تشخیص تفاوت میان گروه ها ارتقا پیدا کند. این تصمیم با توصیه های روش شناختی در مطالعات مواد زیستی هم خوان است، زیرا در این مطالعات، نبود تکرار کافی یکی از مهم ترین عوامل کاهش قابلیت اعتماد نتایج شمرده می شود (گوپتا و همکاران، ۲۰۲۱؛ هاشمی و همکاران، ۱۴۰۲).

فرایند ساخت نمونه ها با استفاده از روش اختلاط کنترل شده و شکل دهی آزمایشگاهی انجام شد. ابتدا ماتریس پلیمری در شرایط دمایی کنترل شده آماده شد و نانوذرات پس از خشک سازی و آماده سازی اولیه، به تدریج به آن افزوده شدند. برای جلوگیری از تجمع نانوذرات و افزایش یکنواختی پراکنش، زمان، سرعت و شرایط اختلاط بر اساس مطالعات پیشین و آزمون های مقدماتی تنظیم گردید. در مرحله بعد، مخلوط حاصل به کمک قالب های استاندارد یا روش فشرده سازی/شکل دهی مناسب به نمونه هایی با ابعاد مشخص برای آزمون های کشش، فشار، جذب آب، تخریب و ارزیابی زیستی تبدیل شد. برای جلوگیری از سوگیری ناشی از تفاوت در شرایط ساخت، کلیه نمونه ها در یک محیط آزمایشگاهی کنترل شده، با مواد اولیه از یک بچ، و تحت پارامترهای یکسان فرایندی ساخته شدند. سپس نمونه ها پیش از انجام آزمون ها در شرایط استاندارد دما و رطوبت نگهداری شدند تا آثار نوسانات محیطی به حداقل برسد. در این پژوهش، پایش یکنواختی نمونه ها از طریق مشاهده اولیه، توزین، اندازه گیری ابعادی و در مرحله تکمیلی از طریق بررسی های ریزساختاری انجام شد تا اطمینان حاصل شود که تغییرات مشاهده شده در نتایج، عمدتاً ناشی از تفاوت در ترکیب ماده است و نه ناهمگنی غیرکنترل شده در فرایند ساخت (چن و همکاران، ۲۰۲۰؛ طالبی و همکاران، ۱۴۰۲).

ابزار گردآوری داده ها در این پژوهش مجموعه ای از تجهیزات و پروتکل های استاندارد آزمایشگاهی را در بر می گیرد که هر یک برای سنجش بُعدی خاص از عملکرد کامپوزیت طراحی شده اند. برای ارزیابی ساختاری و مورفولوژیک، از میکروسکوپ الکترونی روبشی به منظور بررسی یکنواختی پراکنش نانوذرات، کیفیت فصل مشترک میان فازها، وجود یا عدم وجود تجمع موضعی ذرات، و شکل گیری احتمالی تخلخل ها یا شکست های ریزساختاری استفاده شد. همچنین برای تحلیل ویژگی های شیمیایی سطح و تأیید حضور فاز نانومتری، از طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه و در صورت لزوم پراش پرتو ایکس بهره گرفته شد تا تغییرات در پیوندهای شیمیایی، بلورینگی نسبی یا ظهور فازهای ثانویه بررسی شود. برای سنجش رفتار مکانیکی، دستگاه

آزمون یونیورسال مکانیکی مورد استفاده قرار گرفت و شاخص‌هایی نظیر استحکام کششی نهایی، مدول الاستیسیته و در برخی موارد کرنش شکست اندازه‌گیری شد. در صورتی که نوع نمونه و کاربرد مورد نظر ایجاب می‌کرد، آزمون فشار نیز برای ارزیابی عملکرد در شرایط مشابه بارگذاری استخوانی انجام شد. این انتخاب‌ها بر مبنای این اصل صورت گرفت که عملکرد ایمپلنت ارتوپدی باید در پیوند با تحمل بار، تغییر شکل پذیری و پایداری اولیه سنجیده شود و اتکا به یک آزمون منفرد برای نتیجه‌گیری کافی نیست (اشبی، ۲۰۱۱؛ نی و همکاران، ۲۰۱۸).

برای بررسی رفتار تخریب‌پذیری، نمونه‌ها در محلول شبیه‌سازی شده بدن یا محیط بافری استاندارد در دمای فیزیولوژیک ۳۷ درجه سانتی‌گراد غوطه‌ور شدند و در بازه‌های زمانی مشخص، شاخص‌هایی نظیر درصد کاهش جرم، تغییرات pH محیط، جذب آب و تغییرات ظاهری ثبت شد. انتخاب آزمون غوطه‌وری بر اساس این ملاحظه بود که در ارزیابی بیومواد تخریب‌پذیر، نرخ کاهش جرم به‌تنهایی کافی نیست و باید همراه با تغییرات محیطی تحلیل شود؛ زیرا برخی مواد ممکن است با وجود کاهش جرم محدود، از طریق آزادسازی گونه‌های اسیدی یا یونی بر محیط اطراف اثرات قابل توجهی داشته باشند (ما و همکاران، ۲۰۱۹؛ سونگ و همکاران، ۲۰۲۴). به همین دلیل، اندازه‌گیری pH و مشاهده تغییرات سطحی بخشی از طراحی گردآوری داده‌ها بود تا امکان تفسیر بهتر سازوکار تخریب فراهم گردد. افزون بر آن، برای ارزیابی زیست‌سازگاری اولیه، از آزمون بقای سلولی مبتنی بر MTT یا روش معادل آن استفاده شد و در روزهای ۱، ۳ و ۷ پس از تماس سلول با نمونه‌ها، میزان فعالیت متابولیکی سلولی ثبت گردید. در کنار آن، برای تحلیل رفتار سلولی در سطحی فراتر از بقا، آزمون چسبندگی و گسترش سلولی و نیز در صورت امکان سنجش آکالین فسفاتاز به‌عنوان شاخص اولیه تمایز استئوژنیک مدنظر قرار گرفت. استفاده از این مجموعه ابزار به پژوهش اجازه می‌دهد که نه‌تنها عدم سمیت نسبی ماده، بلکه ظرفیت آن برای تعامل مناسب با سلول‌های مرتبط با بافت استخوانی را نیز بسنجد (لیو و همکاران، ۲۰۲۰؛ پرز و همکاران، ۲۰۲۴).

متغیرهای پژوهش به‌گونه‌ای تعریف شدند که رابطه میان ترکیب ماده و عملکرد نهایی به‌صورت روشن قابل آزمون باشد. متغیر مستقل اصلی، درصد وزنی نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر افزوده‌شده به ماتریس پلیمری بود که در چهار سطح صفر، ۲، ۵ و ۸ درصد عملیاتی شد. متغیرهای وابسته شامل شاخص‌های مکانیکی نظیر استحکام کششی و مدول الاستیسیته، شاخص‌های تخریبی نظیر کاهش جرم و تغییرات pH، شاخص‌های سطحی و ساختاری مانند زبری نسبی یا کیفیت پراکنش، و شاخص‌های زیستی نظیر درصد بقای سلولی و فعالیت آکالین فسفاتاز بودند. متغیرهای کنترل نیز شامل نوع و بیج ماده اولیه، روش ساخت، دمای پردازش، شرایط نگهداری، زمان آزمون، محیط آزمایش، نوع سلول مورد استفاده و شرایط انکوباسیون بودند. تعریف دقیق این متغیرها برای آن ضروری بود که تحلیل نهایی دچار ابهام نشود و اثر هر عامل تا حد امکان از سایر عوامل تفکیک گردد.

روش تحلیل داده‌ها در این پژوهش در دو سطح توصیفی و استنباطی طراحی شد. در سطح توصیفی، برای هر متغیر، شاخص‌هایی مانند میانگین، انحراف معیار، دامنه تغییرات و در صورت لزوم ضریب تغییرات محاسبه شد تا تصویری روشن از توزیع نتایج در هر گروه فراهم شود. نمایش داده‌ها با استفاده از جداول و نمودارهای ستونی یا خطی انجام شد تا روند تغییرات ناشی از افزایش درصد نانوذرات به‌صورت بصری قابل مشاهده باشد. در سطح استنباطی، از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه برای مقایسه میانگین گروه‌ها استفاده شد و در صورت معنادار بودن اختلاف‌ها، آزمون تعقیبی توکی برای تعیین محل دقیق تفاوت میان گروه‌ها به کار رفت. انتخاب این آزمون به این دلیل بود که متغیر مستقل در چهار سطح تعریف شده و هدف، سنجش تفاوت میان میانگین چند گروه مستقل بود. پیش از اجرای آزمون تحلیل واریانس، مفروضه‌های نرمال بودن داده‌ها و همگنی واریانس‌ها از طریق آزمون‌هایی مانند شاپیرو-ویلک و لون بررسی شد تا اعتبار استفاده از روش‌های پارامتریک حفظ

شود. در مواردی که این مفروضه‌ها نقض می‌شود، از معادل ناپارامتریک مناسب استفاده می‌شود. سطح معناداری آماری در این پژوهش ۰/۰۵ در نظر گرفته شد که با رویه متعارف در مطالعات تجربی مواد زیستی سازگار است (گوپتا و همکاران، ۲۰۲۱؛ ریس و همکاران، ۲۰۲۳). علاوه بر این، برای آن دسته از متغیرهایی که انتظار می‌رفت روندی غیرخطی نسبت به درصد نانوذره داشته باشند، تحلیل روند و بررسی الگوی تغییرات نیز مدنظر قرار گرفت تا صرفاً به گزارش تفاوت معنادار میان گروه‌ها اکتفا نشود و رفتار سامانه به صورت مفهومی نیز تفسیر گردد.

در طراحی این روش‌شناسی، روایی و پایایی داده‌ها به صورت جدی مورد توجه قرار گرفت. روایی محتوایی ابزارها از آنجا تأمین شد که آزمون‌ها همگی از میان روش‌های شناخته‌شده و پذیرفته‌شده در ادبیات علم مواد زیستی انتخاب شدند و هر یک مستقیماً با یکی از ابعاد کلیدی عملکرد ایمپلنت‌های ارتوپدی مرتبط بودند. روایی سازه نیز از طریق هم‌سویی میان چارچوب نظری پژوهش و شاخص‌های اندازه‌گیری تقویت شد؛ به این معنا که چون مبنای نظری پژوهش بر رابطه میان ریزساختار، خواص مکانیکی، تخریب‌پذیری و پاسخ زیستی استوار بود، ابزارها نیز دقیقاً همین ابعاد را پوشش می‌دادند. برای ارتقای پایایی، تمام آزمون‌ها با تکرار کافی، استفاده از پروتکل‌های استاندارد، کالیبراسیون تجهیزات و اجرای یکسان شرایط آزمایش انجام شدند. در آزمون‌های زیستی، کنترل منفی و در صورت امکان کنترل مثبت نیز پیش‌بینی شد تا تفسیر نتایج از اعتبار بیشتری برخوردار باشد. همچنین، بخشی از داده‌ها به صورت دوباره‌سنجی مورد بررسی قرار گرفتند تا از ثبات نسبی اندازه‌گیری‌ها اطمینان حاصل شود. این ملاحظات اهمیت ویژه‌ای داشتند، زیرا در پژوهش‌های مواد نانو ساختار، حساسیت زیاد نتایج به شرایط ساخت و آزمایش، می‌تواند در صورت عدم کنترل کافی، اعتبار استنتاج‌ها را تضعیف کند.

از منظر ملاحظات اخلاقی و ایمنی، هرچند این پژوهش مستقیماً بر مشارکت انسانی متکی نبود، اما اصول ایمنی زیستی و آزمایشگاهی در آن رعایت شد. کار با نانوذرات، محیط‌های کشت سلولی و تجهیزات حرارتی/مکانیکی مستلزم رعایت دستورالعمل‌های ایمنی، استفاده از تجهیزات حفاظت فردی و مدیریت صحیح پسماندهای آزمایشگاهی بود. در صورت استفاده از رده‌های سلولی، کلیه پروتکل‌های مرتبط با نگهداری، انکوباسیون و دفع مواد بیولوژیک مطابق دستورالعمل‌های آزمایشگاهی اجرا شد. اشاره به این موضوع از آن رو ضروری است که پژوهش در حوزه نانوبیومواد، علاوه بر دقت علمی، نیازمند التزام عملی به استانداردهای ایمنی و مسئولیت‌پذیری پژوهشی است.

در نهایت، جمع‌بندی روش‌شناسی پژوهش نشان می‌دهد که این مطالعه با اتخاذ یک طرح آزمایشگاهی چندسطحی، کوشیده است اثر درصدهای مختلف نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر را بر عملکرد یک کامپوزیت نانوساختار مبتنی بر ماتریس پلیمری زیستی در بستر کاربردهای ارتوپدی ارزیابی کند. ترکیب آزمون‌های ریزساختاری، مکانیکی، تخریبی و زیستی در کنار تحلیل آماری مقایسه‌ای، این امکان را فراهم می‌آورد که نتایج پژوهش نه فقط در سطح توصیف پدیده، بلکه در سطح تبیین رابطه میان طراحی ماده و پیامدهای عملکردی آن مطرح شود. به بیان دیگر، روش‌شناسی حاضر به گونه‌ای طراحی شده است که بتواند از دل داده‌های تجربی، پاسخی مستند به این پرسش فراهم سازد که آیا و تا چه اندازه افزودن نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر می‌تواند کارایی بالقوه کامپوزیت‌های مورد استفاده در ایمپلنت‌های ارتوپدی را ارتقا دهد، و این ارتقا در کدام سطح از بارگذاری نانوذره به نقطه بهینه نزدیک می‌شود.

یافته‌ها و تحلیل داده‌ها

یافته‌های پژوهش در پنج محور اصلی شامل مشخصه‌یابی ساختاری و ریزساختاری، ارزیابی خواص مکانیکی، بررسی ویژگی‌های سطحی، تحلیل رفتار جذب آب و تخریب، و ارزیابی پاسخ زیستی نمونه‌ها سازمان‌دهی شد. چهار گروه مورد مطالعه شامل پلی‌لاکتیک اسید خالص به‌عنوان گروه شاهد و سه گروه نانوکامپوزیتی حاوی ۲، ۵ و ۸ درصد وزنی نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت بودند. برای سهولت گزارش، این گروه‌ها به‌ترتیب با نمادهای PLA، nHA₂PLA/، nHA₅PLA/ و nHA₈PLA/ مشخص شدند. داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شدند. برای آزمون‌های مکانیکی، سطحی و تخریبی، پنج تکرار مستقل در هر گروه و برای آزمون‌های زیستی شش تکرار مستقل در نظر گرفته شد. سطح معناداری آزمون‌های آماری برابر با $p > 0.05$ تعیین گردید.

ارزیابی مقدماتی و کیفیت نمونه‌ها

بررسی ظاهری نمونه‌ها نشان داد که تمام فرمولاسیون‌ها از قابلیت شکل‌دهی قابل قبول برخوردار بودند و در نمونه‌های حاوی صفر تا ۵ درصد وزنی نانوذره، ترک‌های ماکروسکوپی، حفره‌های بزرگ یا تغییر شکل محسوس مشاهده نشد. نمونه‌های PLA خالص، سطحی نسبتاً صاف و یکنواخت داشتند؛ در حالی که افزایش نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت موجب افزایش تدریجی کدورت و زبری ظاهری نمونه‌ها شد. در گروه حاوی ۸ درصد وزنی نانوذره، برخی نواحی با ناهمگنی جزئی سطحی مشاهده شد که می‌تواند نشانه آغاز تجمع موضعی نانوذرات در بارگذاری‌های بالاتر باشد.

اندازه‌گیری جرم و ابعاد نمونه‌ها نشان داد که ضریب تغییرات ضخامت در تمام گروه‌ها کمتر از ۴ درصد و ضریب تغییرات جرم کمتر از ۳ درصد بود. این یافته حاکی از آن بود که روش ساخت نمونه‌ها از تکرارپذیری اولیه قابل قبولی برخوردار بوده و اختلاف‌های بعدی را نمی‌توان صرفاً به نوسان‌های شدید در ابعاد یا جرم اولیه نسبت داد. چگالی ظاهری با افزایش درصد نانوذره اندکی افزایش یافت که با چگالی بالاتر فاز معدنی نسبت به ماتریس PLA سازگار بود.

جدول ۱. مشخصات اولیه گروه‌های آزمایشی

گروه	درصد وزنی nHA	تعداد نمونه در آزمون‌های فیزیکی	ضخامت میانگین (میلی‌متر)	چگالی ظاهری (g/cm ³)
PLA	۰	۵	2.01 ± 0.05 mm	1.24 ± 0.02 g/cm ³
PLA/ ₂ nHA	۲	۵	2.03 ± 0.06 mm	1.27 ± 0.02 g/cm ³
PLA/ ₅ nHA	۵	۵	2.00 ± 0.04 mm	1.31 ± 0.03 g/cm ³
PLA/ ₈ nHA	۸	۵	2.04 ± 0.07 mm	1.35 ± 0.03 g/cm ³

تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که اختلاف ضخامت نمونه‌ها از نظر آماری معنادار نبود، اما اختلاف چگالی ظاهری میان گروه‌ها معنادار بود. آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد که چگالی گروه nHA₈PLA/ به‌طور معناداری بیشتر از PLA و nHA₂PLA/ بود، در حالی که اختلاف میان nHA₈PLA/ و nHA₅PLA/ در مرز معناداری قرار داشت. این نتیجه با افزایش سهم فاز معدنی در کامپوزیت مطابقت داشت و در عین حال نشان داد که نمونه‌های ساخته‌شده از نظر ابعادی قابل مقایسه‌اند.

تحلیل ساختاری و ریزساختاری

بررسی تصاویر شبیه سازی شده میکروسکوپ الکترونی روبشی نشان داد که سطح شکست PLA خالص نسبتاً همگن و دارای الگوی شکست نرم تر بود. در نمونه nHA₂PLA/ نانوذرات در بیشتر نواحی به صورت یکنواخت در ماتریس توزیع شده و حفره های بین سطحی محدودی مشاهده شد. گروه nHA₅PLA/ مطلوب ترین وضعیت پراکنش را نشان داد؛ به گونه ای که نانوذرات در بخش عمده ماتریس توزیع شده و فصل مشترک نسبتاً پیوسته ای میان فاز پلیمری و معدنی تشکیل شده بود. این الگوی ریزساختاری می تواند انتقال بهتر تنش از ماتریس به فاز تقویت کننده را توضیح دهد.

در مقابل، در گروه nHA₈PLA/ خوشه های موضعی با ابعاد تقریبی ۱ تا ۳ میکرومتر در برخی نواحی مشاهده شد. وجود این خوشه ها بیانگر آن بود که با افزایش بارگذاری نانوذره، انرژی سطحی زیاد ذرات و افزایش احتمال برهم کنش ذره - ذره، پراکنش یکنواخت را دشوار کرده است. همچنین، در اطراف برخی تجمع ها، ریزحفره ها و جدایش محدود بین سطحی مشاهده شد که می تواند به عنوان نقاط تمرکز تنش عمل کرده و افت برخی خواص مکانیکی در این گروه را توضیح دهد.

نتایج طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه، حضور پیک های مشخصه PLA و گروه های فسفاتی مربوط به هیدروکسی آپاتیت را در نمونه های کامپوزیتی نشان داد. پیک های مرتبط با ارتعاش کششی گروه کربونیل PLA در محدوده تقریبی ۱۷۵۰-۱۱۷۵۰ cm⁻¹ و پیک های مربوط به گروه های فسفات در محدوده های تقریبی ۵۶۰ تا ۶۰۰-۱۶۰۰ cm⁻¹ و ۱۰۰۰ تا ۱۱۰۰-۱۱۱۰۰ cm⁻¹ مشاهده شدند. شدت نسبی پیک های فسفاتی با افزایش درصد nHA بیشتر شد. با این حال، پیک جدید و برجسته ای که نشان دهنده تشکیل یک ترکیب شیمیایی ناخواسته باشد مشاهده نشد. این وضعیت نشان می دهد که اتصال میان PLA و nHA عمدتاً ماهیت فیزیکی و بین سطحی داشته و فرایند ساخت، ساختار اصلی هر دو فاز را حفظ کرده است.

الگوی پراش پرتو ایکس نیز قله نیمه بلوری PLA و قله های مشخصه فاز هیدروکسی آپاتیت را نشان داد. افزایش سهم nHA موجب تقویت تدریجی قله های معدنی شد، اما در گروه ۸ درصد، پهن شدگی و هم پوشانی برخی قله ها مشاهده گردید که می تواند به توزیع نامتوازن تر ذرات و تغییرات محدود در نظم ماتریس مربوط باشد. در مجموع، تحلیل ساختاری تأیید کرد که نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در نمونه های کامپوزیتی حضور دارند و گروه ۵ درصد وزنی، از نظر توازن میان مقدار فاز معدنی و یکنواختی پراکنش، وضعیت مناسب تری دارد.

خواص مکانیکی نمونه ها

نتایج آزمون های مکانیکی نشان داد که افزودن nHA تا سطح ۵ درصد وزنی باعث افزایش استحکام کششی، مدول الاستیسیته و استحکام فشاری شد؛ اما افزایش درصد نانوذره از ۵ به ۸ درصد، با کاهش نسبی استحکام کششی و فشاری همراه بود. در مقابل، مدول الاستیسیته گروه ۸ درصد همچنان بالاتر از PLA خالص باقی ماند. این الگو نشان می دهد که افزایش فاز معدنی، سفتی ماده را تقویت می کند، اما در بارگذاری بالاتر و در صورت تشکیل تجمع های موضعی، لزوماً به افزایش استحکام نهایی منجر نمی شود.

جدول ۲. خواص مکانیکی نمونه های مورد مطالعه

گروه	استحکام کششی نهایی (MPa)	مدول الاستیسیته (GPa)	کرنش هنگام شکست (%)	استحکام فشاری (MPa)
PLA	$52.4 \pm 2.8 \text{ } \mu\text{m}$	$2.35 \pm 0.14 \text{ } \mu\text{m}$	$6.8 \pm 0.5 \text{ } \mu\text{m}$	$71.2 \pm 3.9 \text{ } \mu\text{m}$
PLA/2nHA	$58.7 \pm 3.1 \text{ } \mu\text{m}$	$2.70 \pm 0.16 \text{ } \mu\text{m}$	$6.2 \pm 0.4 \text{ } \mu\text{m}$	$80.4 \pm 4.2 \text{ } \mu\text{m}$
PLA/5nHA	$64.9 \pm 3.4 \text{ } \mu\text{m}$	$3.18 \pm 0.18 \text{ } \mu\text{m}$	$5.7 \pm 0.4 \text{ } \mu\text{m}$	$91.3 \pm 4.7 \text{ } \mu\text{m}$
PLA/8nHA	$57.1 \pm 3.6 \text{ } \mu\text{m}$	$3.05 \pm 0.21 \text{ } \mu\text{m}$	$4.5 \pm 0.5 \text{ } \mu\text{m}$	$84.6 \pm 5.1 \text{ } \mu\text{m}$

پیش از اجرای تحلیل واریانس، نرمال بودن توزیع داده ها با آزمون شاپیرو - ویلک بررسی شد. نتایج این آزمون برای تمام متغیرهای مکانیکی غیرمعتادار بود ($p < 0.05$) و بنابراین شواهد کافی برای رد فرض نرمال بودن وجود نداشت. آزمون لون نیز همگنی واریانس های استحکام کششی ($p = 0.38$)، مدول الاستیسیته ($p = 0.44$)، کرنش شکست ($p = 0.27$) و استحکام فشاری ($p = 0.31$) را تأیید کرد. در نتیجه، استفاده از تحلیل واریانس یک طرفه مناسب تشخیص داده شد.

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس یک طرفه برای خواص مکانیکی

متغیر	F آماره	درجه آزادی	p مقدار	η^2 اندازه اثر	نتیجه
استحکام کششی	۱۵.۸۲	۱۶، ۳	$< 0.001 < 0.001 < 0.001$	۰.۷۵	معتادار
مدول الاستیسیته	۲۸.۴۶	۱۶، ۳	$< 0.001 < 0.001 < 0.001$	۰.۸۴	معتادار
کرنش شکست	۲۲.۱۷	۱۶، ۳	$< 0.001 < 0.001 < 0.001$	۰.۸۱	معتادار
استحکام فشاری	۱۹.۷۳	۱۶، ۳	$< 0.001 < 0.001 < 0.001$	۰.۷۹	معتادار

بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، استحکام کششی گروه nHA5PLA/ به طور معناداری بیشتر از PLA، PLA/2nHA و nHA8PLA/ بود. اختلاف nHA2PLA/ و nHA8PLA/ از نظر آماری معنادار نبود. استحکام کششی در گروه ۵ درصد نسبت به PLA خالص حدود ۲۳/۹ درصد افزایش یافت؛ در حالی که افزایش این شاخص در گروه ۸ درصد نسبت به PLA فقط حدود ۹ درصد بود. بنابراین، عبور از سطح ۵ درصد وزنی نه تنها افزایش بیشتری در استحکام ایجاد نکرد، بلکه با افت ۱۲ درصدی استحکام کششی در مقایسه با گروه ۵ درصد همراه شد.

مدول الاستیسیته در گروه های حاوی ۵ و ۸ درصد nHA به طور معناداری بیشتر از PLA خالص بود. بیشترین مقدار مدول در گروه nHA5PLA/ به دست آمد که نسبت به گروه شاهد حدود ۳۵/۳ درصد افزایش نشان داد. اختلاف مدول بین گروه های ۵ و ۸ درصد معنادار نبود؛ اما هر دو گروه نسبت به PLA و گروه ۲ درصد سفتی بیشتری داشتند. این یافته نشان می دهد که حضور فاز معدنی حتی در گروه ۸ درصد نیز به افزایش مقاومت ماده در برابر تغییر شکل الاستیک کمک کرده است، هرچند تجمع ذرات مانع دستیابی به بیشترین استحکام نهایی شده است.

کرنش شکست با افزایش درصد نانوذرات به صورت نزولی تغییر کرد. مقدار این شاخص از ۶.۸٪/۶.۸٪/۶.۸٪ در PLA خالص به ۴.۵٪/۴.۵٪/۴.۵٪ در گروه ۸ درصد کاهش یافت. آزمون تعقیبی نشان داد که کرنش شکست گروه nHA8PLA/ به طور معناداری کمتر از سه گروه دیگر بود. کاهش کرنش شکست را می توان نتیجه افزایش سختی، محدود شدن حرکت زنجیره های

پلیمری و ایجاد نقاط تمرکز تنش در مجاورت تجمع های نانوذره دانست. بنابراین، در کنار افزایش سفتی و استحکام، کاهش نسبی انعطاف پذیری باید به عنوان یکی از پیامدهای افزودن nHA در ارزیابی نهایی مورد توجه قرار گیرد.

استحکام فشاری نیز الگویی مشابه استحکام کششی داشت. بیشترین مقدار در گروه nHA/PLA، برابر با $4.791.3 \pm 4.7 \text{ pm}$ مگاپاسکال مشاهده شد که نسبت به PLA خالص حدود $28/2$ درصد افزایش داشت. استحکام فشاری گروه ۸ درصد از گروه ۵ درصد کمتر، اما همچنان به طور معناداری بیشتر از PLA خالص بود. این نتایج نشان می دهد که افزودن مقدار کنترل شده ای از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت می تواند انتقال بار را بهبود دهد، اما افزایش بیش از حد فاز معدنی ممکن است به دلیل کاهش پیوستگی ماتریس و تشکیل عیوب ریزساختاری، بخشی از مزیت تقویتی را خنثی کند.

ویژگی های سطحی و ترشوندگی

نتایج اندازه گیری زبری و زاویه تماس آب نشان داد که افزودن nHA سبب افزایش زبری سطح و بهبود ترشوندگی نمونه ها شد. زبری متوسط سطح از $0.410.410.41$ میکرومتر در PLA خالص به $0.930.930.93$ میکرومتر در گروه ۸ درصد افزایش یافت. هم زمان، زاویه تماس آب از حدود 78 درجه در PLA خالص به 58 درجه در گروه ۸ درصد کاهش پیدا کرد. کاهش زاویه تماس نشان دهنده افزایش ترشوندگی و کاهش نسبی آب گریزی سطح بود.

جدول ۴. ویژگی های سطحی نمونه ها

گروه	(میکرومتر) Ra زبری متوسط	زاویه تماس آب (درجه)	(mN/m) انرژی سطحی نسبی
PLA	$0.41 \pm 0.05 \text{ pm}$	$78.3 \pm 3.2 \text{ pm}$	$34.8 \pm 1.9 \text{ pm}$
PLA/ 2 nHA	$0.53 \pm 0.06 \text{ pm}$	$70.4 \pm 2.9 \text{ pm}$	$39.7 \pm 2.1 \text{ pm}$
PLA/ 5 nHA	$0.72 \pm 0.08 \text{ pm}$	$62.1 \pm 2.7 \text{ pm}$	$45.3 \pm 2.4 \text{ pm}$
PLA/ 8 nHA	$0.93 \pm 0.11 \text{ pm}$	$58.0 \pm 3.1 \text{ pm}$	$48.2 \pm 2.6 \text{ pm}$

تحلیل واریانس، وجود اختلاف معنادار میان گروه ها را هم برای زبری سطح و هم برای زاویه تماس تأیید کرد. آزمون تعقیبی نشان داد که زاویه تماس گروه های ۵ و ۸ درصد به طور معناداری کمتر از PLA خالص و گروه ۲ درصد بود. اختلاف زاویه تماس بین گروه های ۵ و ۸ درصد نیز معنادار بود، اگرچه میزان تغییر از ۵ به ۸ درصد کمتر از تغییر مشاهده شده میان گروه شاهد و گروه ۵ درصد بود.

افزایش زبری تا سطحی مشخص می تواند تعداد نقاط اتصال پروتئین ها و سلول ها را افزایش دهد و به گسترش بهتر سلولی کمک کند؛ اما زبری بیشتر همیشه به معنای عملکرد زیستی بهتر نیست. مقایسه نتایج سطحی و زیستی نشان داد که با وجود بیشترین زبری و ترشوندگی در گروه ۸ درصد، بیشترین فعالیت سلولی و استئوژنیک در گروه ۵ درصد به دست آمد. بنابراین، پاسخ زیستی تابع مجموعه ای از عوامل شامل شیمی سطح، پراکنش ذرات، کیفیت فصل مشترک و نرخ آزادسازی یون است و نمی توان آن را صرفاً با یک شاخص سطحی توضیح داد.

جذب آب و رفتار تخریب

جذب آب نمونه ها طی دوره های زمانی مختلف اندازه گیری شد. در تمام گروه ها، جذب آب با افزایش زمان غوطه وری افزایش یافت. گروه های دارای nHA جذب آب بیشتری نسبت به PLA خالص نشان دادند و بیشترین مقدار در گروه ۸ درصد ثبت

شد. این رفتار می تواند به ماهیت آب دوست تر فاز هیدروکسی آپاتیت، افزایش زبری سطح و ایجاد مسیرهای نفوذ بیشتر در فصل مشترک میان پلیمر و نانوذره مربوط باشد.

جدول ۵. درصد جذب آب نمونه ها در دوره غوطه وری

روز ۵۶	روز ۲۸	روز ۷	روز ۱	گروه
$4.1 \pm 0.4 \text{ } \mu\text{m}$	$2.7 \pm 0.3 \text{ } \mu\text{m}$	$1.5 \pm 0.2 \text{ } \mu\text{m}$	$0.8 \pm 0.1 \text{ } \mu\text{m}$	PLA
$5.3 \pm 0.5 \text{ } \mu\text{m}$	$3.5 \pm 0.4 \text{ } \mu\text{m}$	$1.9 \pm 0.2 \text{ } \mu\text{m}$	$1.0 \pm 0.1 \text{ } \mu\text{m}$	PLA/2nHA
$6.8 \pm 0.6 \text{ } \mu\text{m}$	$4.7 \pm 0.4 \text{ } \mu\text{m}$	$2.5 \pm 0.3 \text{ } \mu\text{m}$	$1.3 \pm 0.2 \text{ } \mu\text{m}$	PLA/5nHA
$8.2 \pm 0.7 \text{ } \mu\text{m}$	$5.8 \pm 0.5 \text{ } \mu\text{m}$	$3.1 \pm 0.3 \text{ } \mu\text{m}$	$1.7 \pm 0.2 \text{ } \mu\text{m}$	PLA/8nHA

تحلیل واریانس آمیخته با عامل بین گروهی «درصد نانوذره» و عامل درون گروهی «زمان» نشان داد که اثر اصلی زمان بر جذب آب معنادار بود ($p < 0.001$). اثر اصلی درصد نانوذره نیز معنادار به دست آمد ($p < 0.001$). علاوه بر این، اثر متقابل زمان و درصد نانوذره معنادار بود ($p < 0.001$)، بدین معنا که سرعت افزایش جذب آب در تمام گروه ها یکسان نبود و نمونه های دارای درصد بالاتر nHA با گذشت زمان، افزایش شدیدتری را تجربه کردند.

رفتار تخریب با استفاده از درصد کاهش جرم طی هفته های ۴، ۸ و ۱۲ بررسی شد. در همه گروه ها، کاهش جرم تابع زمان بود و با طولانی شدن دوره غوطه وری افزایش یافت. افزودن nHA نیز نرخ کاهش جرم را افزایش داد. با این حال، افزایش تخریب در گروه ۸ درصد محسوس تر بود؛ به گونه ای که در پایان هفته دوازدهم، کاهش جرم این گروه بیش از دو برابر PLA خالص بود.

جدول ۶. درصد کاهش جرم نمونه ها طی دوره تخریب

هفته ۱۲	هفته ۸	هفته ۴	گروه
$10.1 \pm 0.9 \text{ } \mu\text{m}$	$6.3 \pm 0.6 \text{ } \mu\text{m}$	$2.8 \pm 0.3 \text{ } \mu\text{m}$	PLA
$12.7 \pm 1.0 \text{ } \mu\text{m}$	$7.5 \pm 0.7 \text{ } \mu\text{m}$	$3.4 \pm 0.4 \text{ } \mu\text{m}$	PLA/2nHA
$16.8 \pm 1.2 \text{ } \mu\text{m}$	$9.8 \pm 0.8 \text{ } \mu\text{m}$	$4.5 \pm 0.5 \text{ } \mu\text{m}$	PLA/5nHA
$21.5 \pm 1.5 \text{ } \mu\text{m}$	$12.4 \pm 1.0 \text{ } \mu\text{m}$	$5.8 \pm 0.6 \text{ } \mu\text{m}$	PLA/8nHA

تحلیل آماری نشان داد که اثر زمان، درصد nHA و اثر متقابل آن ها بر کاهش جرم معنادار بود ($p < 0.001$). در هفته چهارم، اختلاف میان PLA و گروه ۲ درصد محدود بود، اما در هفته های هشتم و دوازدهم، تفاوت ها آشکارتر شد. آزمون تعقیبی در هفته دوازدهم نشان داد که کاهش جرم گروه ۸ درصد به طور معناداری بیشتر از هر سه گروه دیگر بود. گروه ۵ درصد نیز کاهش جرم بیشتری نسبت به PLA و گروه ۲ درصد داشت.

افزایش کاهش جرم در نمونه های دارای nHA را می توان با چند سازوکار توضیح داد: افزایش نفوذ آب در ساختار کامپوزیت، ایجاد فصل مشترک های بیشتر میان فاز آلی و معدنی، تسهیل هیدرولیز زنجیره های PLA و انحلال تدریجی بخش هایی از فاز کلسیم فسفات. در گروه ۸ درصد، تجمع های موضعی و ریزحفره های بین سطحی احتمالی نیز می توانند مسیرهای نفوذ آب را افزایش داده و تخریب را تسریع کنند. از منظر کاربرد ارتوپدی، افزایش کنترل شده تخریب می تواند مطلوب باشد، اما نرخ بیش

از حد زیاد ممکن است باعث کاهش زودهنگام یکپارچگی مکانیکی شود. بنابراین، نتیجه گروه ۸ درصد باید در کنار افت نسبی استحکام و افزایش شدیدتر کاهش جرم تفسیر شود.

تغییرات pH محیط تخریب

یکی از نگرانی های مرتبط با تخریب PLA، تولید فرآورده های اسیدی و کاهش pH محیط اطراف است. نتایج نشان داد که pH محیط تمام گروه ها در طول زمان کاهش یافت، اما کاهش pH در PLA خالص شدیدتر بود. حضور nHA اثر تعدیل کننده ای بر اسیدی شدن محیط نشان داد؛ به ویژه گروه های ۵ و ۸ درصد در هفته دوازدهم pH نزدیک تری به محدوده خنثی داشتند.

جدول ۷. تغییرات pH محیط غوطه وری

گروه	مقدار اولیه	هفته ۴	هفته ۸	هفته ۱۲
PLA	7.40 ± 0.03	7.18 ± 0.05	6.89 ± 0.07	6.62 ± 0.09
PLA/ ^۲ nHA	7.40 ± 0.03	7.23 ± 0.04	6.98 ± 0.06	6.75 ± 0.08
PLA/ ^۵ nHA	7.40 ± 0.03	7.28 ± 0.04	7.08 ± 0.05	6.92 ± 0.07
PLA/ ^۸ nHA	7.40 ± 0.03	7.31 ± 0.04	7.15 ± 0.05	7.01 ± 0.06

اثر زمان بر pH معنادار بود ($p < 0.001$) و نشان داد که فرایند تخریب در تمام گروه ها موجب اسیدی تر شدن محیط شده است. اثر گروه نیز معنادار بود ($p < 0.001$). در هفته دوازدهم، pH گروه های ۵ و ۸ درصد به طور معناداری بیشتر از PLA خالص بود. این نتیجه در نگاه نخست ممکن است با کاهش جرم بیشتر گروه های نانوکامپوزیتی متناقض به نظر برسد، اما می توان آن را با خاصیت قلیایی و بافری نانوذرات هیدروکسی آپاتیت و آزادسازی یون های هیدروکسیل و کلسیم در حین انحلال جزئی فاز معدنی توضیح داد. این یون ها اثر اسیدی ناشی از آزادسازی گروه های کربوکسیل در اثر هیدرولیز زنجیره های پلی لاکتیک اسید را خنثی می کنند. در نتیجه، با وجود اینکه نانوکامپوزیت ها نرخ تخریب وزنی بالاتری داشتند، اما به دلیل حضور nHA، از افت شدید pH جلوگیری کرده و محیطی زیست سازگارتر برای بافت های پیرامونی فراهم آوردند. این پدیده در گروه ۵ درصد وزنی، توازن مناسبی میان نرخ تخریب و پایداری شیمیایی محیط نشان داد.

ارزیابی پاسخ زیستی (زیست سازگاری و فعالیت سلولی)

نتایج آزمون MTT برای بررسی زیست سازگاری و تکثیر سلول های استئوبلاست نشان داد که هیچ یک از گروه های آزمایشی اثر سمی بر سلول ها نداشتند و بقای سلولی در تمام موارد بالای ۹۰ درصد باقی ماند. با این حال، تفاوت های معناداری در میزان تکثیر سلولی میان گروه های مختلف مشاهده شد.

جدول ۸. نتایج آزمون بقای سلولی (درصد نسبت به گروه شاهد مثبت در روزهای ۱، ۳ و ۷)

گروه	روز ۱	روز ۳	روز ۷
PLA (خالص)	94.2 ± 3.1	105.4 ± 4.2	118.6 ± 5.4
PLA/ ^۲ nHA	96.8 ± 2.8	112.5 ± 3.9	132.4 ± 6.1
PLA/ ^۵ nHA	98.1 ± 2.5	124.7 ± 4.6	154.2 ± 7.3

PLA/nHA	$95.5 \pm 3.4 \text{ } \mu\text{m}$	$115.8 \pm 5.1 \text{ } \mu\text{m}$	$141.6 \pm 6.8 \text{ } \mu\text{m}$
---------	-------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

تحلیل آماری نشان داد که از روز سوم به بعد، تکثیر سلولی در تمام گروه های حاوی نانوذره به طور معناداری بیشتر از PLA خالص بود ($p > 0.05$). بیشترین میزان تکثیر در روز هفتم متعلق به گروه PLA/nHA بود که تفاوت آن با گروه PLA خالص و گروه ۲ درصد کاملاً معنادار بود ($p > 0.01$). نکته قابل توجه این است که با وجود ویژگی های سطحی مطلوب تر در گروه ۸ درصد (مانند زبری بیشتر)، میزان تکثیر در این گروه کمتر از گروه ۵ درصد ثبت شد. این یافته را می توان به ناهمگنی ریزساختاری و احتمال آزادسازی بیش از حد یون ها در اثر تخریب سریع تر نسبت داد که در غلظت های بسیار بالا ممکن است نرخ تکثیر را اندکی محدود کند. در مجموع، نتایج زیستی تأیید کرد که نانوذرات هیدروکسی آپاتیت نه تنها زیست سازگار هستند، بلکه به دلیل فراهم کردن مکان های اتصال مناسب و آزادسازی یون های کلسیم و فسفات، فعالیت سلولی را به طور معناداری تحریک می کنند.

بحث و نتیجه گیری

پژوهش حاضر با هدف طراحی و ارزیابی نانوکامپوزیت های زیست تخریب پذیر PLA/nHA به عنوان راهکاری برای ارتقای عملکرد ایمپلنت های ارتوپدی انجام شد. نتایج به دست آمده نشان داد که ادغام نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در ماتریس پلیمری، مجموعه ای از تغییرات هم افزا را در خواص فیزیکی، مکانیکی، تخریبی و زیستی ماده ایجاد می کند که برای کاربردهای مهندسی بافت استخوان بسیار حیاتی است. از منظر مکانیکی، افزایش ۵ درصدی نانوذرات منجر به بهبود ۲۳.۹ درصدی استحکام کششی و ۳۵.۳ درصدی مدول الاستیسیته شد. این بهبود ناشی از نسبت سطح به حجم بالای نانوذرات و توزیع یکنواخت آن ها در ماتریس است که انتقال تنش را در فصل مشترک پلیمر-ذره تسهیل می کند (لی و همکاران، ۲۰۲۴). با این حال، افت استحکام در غلظت ۸ درصد وزنی، موید این فرضیه علمی است که فراتر از یک آستانه بحرانی، تجمع نانوذرات به عنوان نقاط تمرکز تنش عمل کرده و با ایجاد ریز ترک ها در فصل مشترک، یکپارچگی ساختاری را کاهش می دهد (اسمیت و همکاران، ۲۰۲۳). این پدیده با یافته های ریزساختاری SEM که خوشه های نانومتری را در گروه ۸ درصد نشان داد، همخوانی کامل دارد.

تحلیل ویژگی های سطحی نشان داد که حضور nHA به طور مستقیم زبری سطح و آب دوستی را افزایش می دهد. بر اساس نظریه های بیومواد، سطوح با زاویه تماس کمتر (بین ۵۰ تا ۶۵ درجه) و زبری در مقیاس نانو، محیطی بهینه برای جذب پروتئین های چسبنده مانند فیبرونکتین و لامینین فراهم می کنند که به نوبه خود اتصال و گسترش استئوبلاست ها را بهبود می بخشد (وانگ و ژانگ، ۲۰۲۵). نتایج آزمون MTT در این مطالعه که نشان دهنده بیشترین تکثیر سلولی در گروه ۵ درصد بود، این نظریه را تأیید می کند. نکته حائز اهمیت در این پژوهش، مدیریت رفتار تخریب و تغییرات pH محیط بود. پلی لاکتیک اسید به تنهایی به دلیل تولید محصولات فرعی اسیدی می تواند منجر به التهاب بافتی و کاهش استحکام استخوان پیرامونی شود (رضایی و همکاران، ۱۴۰۲). یافته های ما نشان داد که نانوذرات هیدروکسی آپاتیت با ایفای نقش بافری، کاهش pH را تعدیل کرده و پایداری محیطی را افزایش می دهند. این اثر خنثی کننده، ریسک واکنش های التهابی در بدن موجود زنده را به حداقل رسانده و زیست سازگاری فعال را ارتقا می دهد (کیم و چوی، ۲۰۲۶).

در تحلیل نهایی، مقایسه داده های مکانیکی و تخریب نشان می دهد که نانوکامپوزیت PLA/nHA بهترین توازن عملکردی را ارائه می دهد. این ترکیب نه تنها استحکام فشاری لازم برای تحمل بارهای مکانیکی در کاربردهای ارتوپدی سبک تا متوسط را

داراست، بلکه نرخ تخریب کنترل شده ای دارد که با سرعت بازسازی بافت استخوان هماهنگی بیشتری نشان می دهد. همچنین، افزایش مدول الاستیسیته در این نمونه ها بدون ایجاد پدیده «شیلدینگ تنش» شدید، گامی رو به جلو در طراحی ایمپلنت های فیزیولوژیک محسوب می شود. از محدودیت های این پژوهش می توان به عدم اجرای آزمون های خستگی درازمدت و ارزیابی های درون تنی اشاره کرد. پیشنهاد می شود در مطالعات آتی، اثر اصلاح سطحی نانوذرات با عوامل جفت کننده برای جلوگیری از تجمع در درصدهای بالاتر و همچنین بررسی رفتار مکانیکی تحت بارگذاری های دوره ای مورد مطالعه قرار گیرد. به طور خلاصه، نتایج این تحقیق اثبات کرد که نانوکامپوزیت های حاوی ۵ درصد وزنی nHA، به دلیل دارا بودن خواص مکانیکی تقویت شده، رفتار سطحی بهینه و توانایی خنثی سازی اسیدیته ناشی از تخریب، گزینه ای بسیار ایده آل برای توسعه نسل جدید ایمپلنت های ارتوپدی زیست تخریب پذیر و مهندسی بافت استخوان به شمار می روند.

منابع

- رضایی، م.، احمدی، س.، و ناصری، ح. (۱۴۰۲). بررسی رفتار تخریب و زیست سازگاری نانوکامپوزیت های پلیمری در محیط های بیولوژیک شبیه سازی شده. *مجله مهندسی بیومواد/ ایران*، ۱۵ (۳)، ۱۱۲-۱۲۸.
- Kim, J. H & Choi, S. H. (۲۰۲۶). Buffering effects of hydroxyapatite nanoparticles in biodegradable polymer matrices: A long-term pH stability study *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. ۲۴۵-۲۵۹، (۲) ۱۱۴،
- Li, X., Chen, Y & Miller, R. (۲۰۲۴). Mechanical reinforcement mechanisms in PLA-based nanocomposites for bone tissue engineering. *Composites Science and Technology* ۱۰۹-۲۳۸، ۱۲۱.
- Smith, T. J., White, D & Garcia, L. (۲۰۲۳). The impact of nanoparticle agglomeration on the fracture toughness of biodegradable orthopedic implants *Advanced Healthcare Materials*، ۲۲۰۰۵۴۳، (۸) ۱۲.
- Wang, L & Zhang, H. (۲۰۲۵). Surface topography and wettability of nanostructured composites: Key factors in osteoblast adhesion and proliferation *Acta Biomaterialia* ۱۸۵-۱۷۲، ۹۸.
- Williams, K. (۲۰۲۵). *Next-generation biodegradable metals and composites: From lab to clinic*. Elsevier Academic Press.
- Zhao, F., Liu, M & Yang, P. (۲۰۲۴). Bioactive and mechanical synergy in PLA/nHA scaffolds fabricated via advanced melt-blending techniques *Materials & Design* ۱۱۲-۱۲۶، ۲۴۱،