مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره دوازدهم، شمارهٔ ۲، خرداد – تیر ۱۳۸۹، صفحه ۶۱-۵۳

نسل جدید سیمانهای استخوانی

سیدمحمود ربیعی(PhD) [*۱]

۱- گروه مهندسی ساخت و تولید دانشکده مکانیک، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل

دریافت: ۸۸/۵/۴ ، اصلاح: ۸۸/۷/۸، پذیرش: ۸۸/۹/۱۸

خلاصه

سیمانهای استخوانی عامل تثبیت پروتز و پرکننده استخوانی در جراحیهای ارتوپدی می باشند. سیمانهای پلیمری پلی متیل متا اکریلاتی (PMMA) مهمترین این مواد می باشند. با وجود کثرت استفاده از این سیمانها، مشکلات زیستی فراوانی در ارتباط با این مواد وجود دارد، از این رو تحقیقات زیادی برای ساخت سیمانهای استخوانی با سازگاری زیستی مناسبتر انجام شد. سیمانهای استخوانی کلسیم فسفاتی بهترین جایگزین بافت سخت می باشند. کلسیم فسفاتها ترکیباتی هستند که توسط بدن در فرآیند استخوان سازی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مواد در شکلهای مختلفی نظیر بلوکهای متخلخل یا متراکم، ذرات یا گرانول و سیمان به عنوان جایگزین بافت استخوانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. سیمانهای کلسیم فسفاتی از دو قسمت پودری و مایع تشکیل شده اند و پس از اختلاط با یکدیگر به صورت خمیر هموژنی در می آیند که در دمای اتاق و بدن سفت می شوند. این سیمانها در هنگام کاربرد به صورت خمیر سیمانی، امکان پرکردن کامل هرگونه ضایعه استخوانی را فراهم می‌آورند، اما به علت عدم استحکام کافی جهت کاربردهای متحمل بار، مناسب نمی باشند. این تحقیق، مروری بر ساخت و بررسی خواص کاربردی سیمان استخوانی کلسیم فسفاتی جهت کاربردهای مختلف کلینیکی می باشد.

واژه های کلیدی: *سیمان استخوان، کلسیم فسفات، مهندسی بافت استخوان.*

مقدمه

در نیم قرن اخیر با پیشرفت علم مواد و ساخت اجزاء مصنوعی بدن، انقلاب عظیمی در پزشکی ارتوپدی و دندانپزشکی به وجود آمده و سیر صعودی این علوم را موجب گشته است. از عوامل این سیر صعودی، می توان به تولید سیمانهای استخوانی (Bone Cement) اشاره نمود. سیمانها به دو منظور خاص، به عنوان تثبیت کننده پروتزها و ایمپلنتها و به عنوان پرکننده های استخوانی در جراحیهای کلینیکی مورد استفاده قرار می گیرند (۲و۱). این سیمانها بر دو پایه پلیمری و سرامیکی ساخته شده اند. از معروفترین سیمانهای پلیمری، سیمان اکریلیکی پلی متیل متا اکریلیت (PMMA) می باشد که به طور وسیعی در جراحیهای ارتوپدی به عنوان عامل تثبیت پروتزها استفاده می شود. سابقه استفاده از این ماده پلیمری به دوران جنگ جهانی دوم باز می گردد. در آن زمان مشاهده گردید که خلبانان هواپیماهای جنگی که با قطعات و تکه های پلاستیکهای کابین هواپیما که از جنس PMMA بوده، آسیب و صدمه دیدند، با گذشت زمان نیز با وجود تکه های مذکور در بدن خود دچار واکنشهای مزمن ناسازگار و مضر نشدند. از آن زمان PMMA به عنوان اولین نوع از پلاستیکهای توسعه یافته در ساخت ایمپلنتها و جهت جایگزینی اندامهای مختلف مانند قرنیه چشم (Coreal)، جمجمه سر (Skull) و ... مورد استفاده قرار گرفت. صدمات بیشمار در جنگهای جهانی موجب افزایش تقاضا برای جراحی و ترمیم اعضاء از بین رفته بدن شد و رزینهای PMMA به این منظور مورد استفاده وسیعی قرار گرفتند(۵-۳). امروزه بیشترین حالت کاربردی این مواد، سیمانهای استخوانی پلی اکریلیکی می باشد که وظیفه اصلی توزیع تنش در نواحی تماس بین استخوان و پروتز را بر عهده دارند. در واقع این سیمانها به عنوان یک فاز بینابینی میان پروتز فلزی با مدول بالا و استخوان قرار می گیرد و سبب انتقال و توزیع نیروی بارهای سیکلی ایجاد شده از پروتز به استخوان می شوند (۶). سیمانهای اکریلیکی عموما از پلیمریزاسیون رادیکال آزاد منومر متیل اکریلات (MMA) به دست می آیند که شامل فاز جامد PMMA است. پلیمریزاسیون در حضور بنزوئیل پراکساید که در فاز جامد قرار دارد، شروع می‌شود. آغازگر واکنش پلیمریزاسیون نیز در فاز مایع سیمان قرار داشته و شامل N,N– دی متیل–P– تولودین (DMT) خواهد بود. در اثر اختلاط دو قسمت پودر و مایع، دی بنزوئیل پراکساید به عنوان یک آغازگر

[*] مسئول مقاله:
آدرس: بابل، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، تلفن: ۴-۳۲۳۲۰۷۱-۰۱۱۱.
e-mail:rabiee@nit.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

واکنش پلیمریزاسیون عمل کرده و به یک منومر حمله کرده و با آن واکنش می دهد که حاصل این فرآیند تشکیل رادیکال آزاد است. این رادیکال به منومر بعدی حمله ور شده و این عمل به طور زنجیره وار تا پلیمریزاسیون کامل همه منومرها ادامه یافته و سیستم گیرش سیمان کامل می گردد (۷). از مشخصه های بارز این سیمانها استحکام و گیرش مناسب و از مشکلات آنها، ایجاد حرارت حدود ۹۰-۱۲۰°C در هنگام گیرش می باشد. منومرهای اکریلیکی بسیار واکنش پذیر بوده و در حین پلیمریزاسیون گرمای زیادی آزاد می کنند. میزان آستانه آسیب پذیری بافت استخوانی در حدود ۶۰°C- ۴۸ می باشد (۶)، لذا گرمای پلیمریزاسیون این سیمان سبب نکروز و از بین رفتن سلولها در نواحی اتصال می شود. همچنین در بعضی مواقع این حرارت ممکن است سبب انبساط قطر رگهای خونی و در نتیجه سکته قلبی گردد (۸).

از دیگر مشکلات احتمالی این سیمانها می توان به امکان ایجاد سرطان در شخص اشاره نمود. منومر متیل متا اکریلات از نوع آمینهای حلقوی نوع سوم می باشد که در صورت جدایی از پلیمر می‌تواند یک ترکیب سمی و سرطانزا محسوب شود. این مواد پس از واکنش با BPO اکسید شده و به آمینهای نوع دوم و اکسیدهای آمین تبدیل می شوند، اما بسیاری از آمینهای نوع سوم به صورت تغییر نیافته باقی خواهند ماند (۹). در موارد متعددی مشکلات تنفسی و قلبی به علت گردش منومر متیل متااکریلات گزارش شده است (۱۱-۸). یکی از بهترین راه حلها برای کم کردن این مشکلات، استفاده از ترکیبات زیست سازگار سرامیکی می‌باشد. افزودن ذرات سرامیکی کلسیم فسفاتی سنتز شده مشابه بافت معدنی استخوان، هیدروکسی آپاتیت (Hydroxyapatite)، مقداری از این مشکلات را کاهش داده است. وجود ذرات هیدروکسی آپاتیت سبب کاهش دمای پلیمریزاسیون این سیمان ها می گردد. این ذرات با تشکیل یک بافت مشترک بین استخوان و سیمان اتصال آنها را نیز تسریع می بخشند (۱۳و۱۲).

با توجه به مشکلات سیمانهای پلیمری، لزوم تحقیق جهت تهیه سیمانی با خواص زیستی مناسب مورد توجه جامعه مهندسی پزشکی قرار گرفته که در این میان مواد سرامیکی به علت زیست سازگاری (Biocompatiblity) عالی در اولویت تحقیقات قرار گرفته‌اند. سیمانهایی که بر پایه مواد سرامیکی ساخته شده باشند خواص زیست سازگاری بسیار خوبی دارند. این سیمانها از موادی همچون کلسیم، فسفر، سدیم، پتاسیم و ... تشکیل می شوند که به طور طبیعی نیز در محیط فیزیولوژیکی بدن قرار دارند، لذا از زیست سازگاری خوبی برخوردارند. استفاده از کلسیم فسفاتها به صورت اشکال پیش ساخته و گرانوله مدتهاست که در پزشکی مورد توجه قرار گرفته، اما استفاده از ترکیبی که قابلیت تزریق پذیری و سفت شدن در موضع معیوب استخوانی را داشته باشد، می‌تواند نوید بخش فصل جدیدی از به کارگیری بیوسرامیکهای کلسیم فسفاتی در جراحیهای ارتوپدی باشد. سنتز این دسته مواد از پیشینه زیادی در جهان برخوردار نیستند و با اینکه نمونه هایی از آن در حال حاضر به دنیای پزشکی معرفی شده و مورد استفاده قرار می گیرند، اما همچنان تحقیقات بر روی بهسازی این سیمانها ادامه دارد. این سیمانها از اختلاط پودری با محلول آبی تشکیل می شوند و می توانند در عرض چند دقیقه در دمای اتاق یا بدن با واکنشی غیر گرمازا سفت شده و جایگزین عیوب استخوانی گردند (۱۴و۱۱).

تقسیم بندی سیمانهای کلسیم فسفاتی: با توجه به تحقیقات انجام شده در این زمینه، هنوز تقسیم بندی جامع و کاملی برای این سیمانها ارائه نشده است. اما برخی از محققین با توجه به فاز نهایی کلسیم فسفات رسوبی؛ آنها را به چهار دسته تقسیم بندی نموده اند.

سیمانهای براشیتی (DCPD)

سیمانهای فسفات کلسیمی آمورف (ACP)

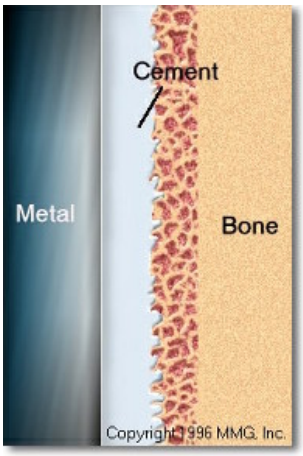
سیمانهای هیدروکسی آپاتیتی (HA)

سیمانهای هیدروکسی آپاتیتی با میزان کلسیم ناقص (CDHA)

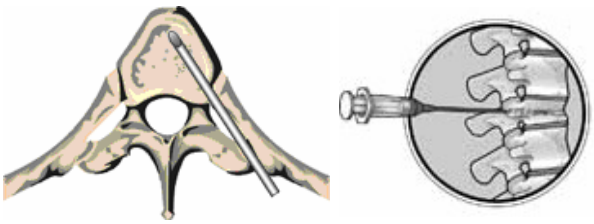
گروهی نیز با توجه به این مطلب که فسفات کلسیمها تنها به دو صورت مینرالهای آپاتیتی (Apatite) و براشیتی (Brushite) در محیط بدن پایدار می مانند، آنها را به دو دسته سیمانهای آپاتیتی و براشیتی تقسیم نموده‌اند (۱۵و۱۴).

کاربردهایی از سیمان فسفات کلسیمی: برخلاف تصور عمومی از کلمه سیمان که چسبندگی و سخت شدن را تداعی می کند، قابلیت تزریق پذیری را می توان از مهمترین خاصیت این سیمانها عنوان کرد. در ابتدا این مواد به صورت خمیری نرم و انعطاف پذیر هستند که پس از تزریق به داخل حفره ها و عیوب استخوانی سفت می‌شوند. گروهی از این سیمانها پس از سفت شدن در محیط فیزیولوژیکی بدن به مرور زمان تخریب شده و با آهنگ تخریب کنترل شده‌ای جای خود را به بافت جدید استخوان در حال رشد می‌دهند (۱۶).

این مواد علاوه بر زیست سازگاری موجب تشویق به استخوان سازی و ایجاد بافت جدید نیز می گردند و کمترین واکنشهای التهابی را دارند که می توان بدون ایجاد جراحتهای زیاد و با استفاده از تفنگهای تزریقی، عیوب و حفره های ایجاد شده بین ستون فقرات را پر کرد (۱۸و۱۷) (شکل ۲و۱).



تصویر ۱. نحوه اتصال ایمپلنت با استخوان توسط سیمان استخوانی

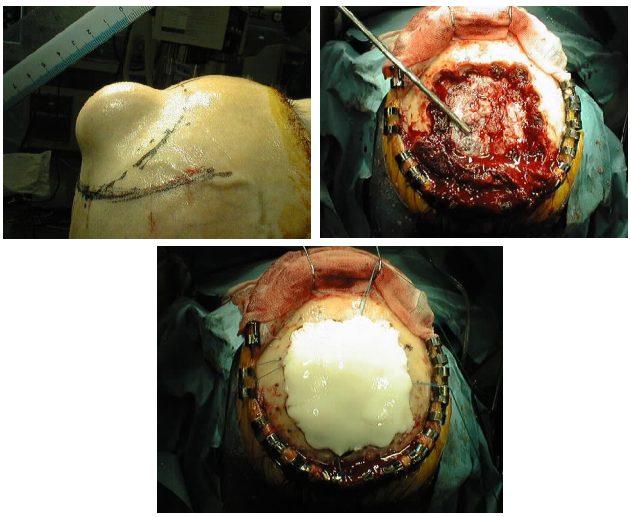


تصویر۲. نمایی از پر کردن عیوب ستون فقرات توسط سیمان استخوانی

از دیگر کاربردهای این سیمانها جایگزینی پیوندهای استخوانی اتوگرفت (Auto graft) و آلوگرفت (Allo graft) می باشد. اگرچه این دو پیوند هنوز مؤثرترین روش جهت ترمیم عیوب استخوانی در جراحیهای ارتوپدی می باشند،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

اما محدودیتها و معایبی همچون عمل ثانویه بر روی بیمار، کمیاب بودن عضو دهنده، پس زدن سیستم ایمنی بدن و انتقال عوامل بیماری زا، جراحان را به استفاده از این سیمانها تشویق نموده است (۲۲-۱۹). یک ماده ایده ال برای این منظور علاوه بر اینکه باید برای بافت گیرنده قابل تحمل باشد و هیچگونه اثر سوء زیستی نداشته باشد، باید محرکی برای استخوانسازی نیز باشد. از این سیمانها می‌توان به عنوان پیپتهای بیولوژیکی حامل آنتی بیوتیکها و فاکتور رشد نیز استفاده نمود (۲۵-۲۳). موادی نظیر BMP، FGF، PDGF، TGF و ... به صورت دیسپرس و یکنواخت در داخل سیمان قرار گرفته و با توجه به نرخ تخلخلها، میزان تخریب سیمان در بدن، گذشت زمان و . . . از سیمان جدا شده و در موضع مورد نظر قرار می‌گیرند (۲۸-۲۶). همچنین از این سیمانها می توان به عنوان حامل داروهای درمان پوکی استخوان نظیر بی فسفاناتها استفاده نمود (۲۹). هر چند عده ای از محققین معتقدند که می توان از این سیمان در تثبیت پروتزهای فلزی استخوان استفاده کرد، اما استحکام پایین این سیمانها نسبت به سیمانهای PMMA به کارگیری آنها را با مشکل روبرو می سازد. در جراحی فک و جمجمه به علت عدم اعمال نیروی زیاد بر استخوانهای این نواحی، می توان از این سیمانها استفاده نمود (۳۱-۳۰). جراحان مغز و اعصاب، عیوب (Craniectomy) را پس از برداشتن عصب زیر استخوان از کانالهای (Shwanoma) توسط این سیمانها ترمیم می نمایند، همچنین در بازسازی فرو رفتگیهای جمجمه که لوبهای مغز را در خود جای می دهند و استخوان منطقه گیجگاهی از این سیمانها استفاده می شود. بازسازی کامل استخوانهای جمجمه حدود دو سال به طول می انجامد. میزان موفقیت در مطالعه ای که بر روی ۱۰۳ بیمار با عیوب جمجمه ای که توسط سیمان کلسیم فسفاتی Bone Source تحت معالجه قرار گرفتند، حدود ۹۷٪ گزارش شده است (۳۳و۳۲و۳۰). علاوه بر جراحان ارتوپدی و مغز و اعصاب، دندانپزشکان نیز از این سیمان در جراحیهای فک و دهان و کاشت ایمپلنتهای پریودنتال و پالپها و پولیش مینرالی دندانها استفاده می نمایند (۳۶-۳۴). این سیمانها در جراحی جمجمه نیز کاربرد دارند (۳۷) (شکل ۳).



تصویر۳. نمایی از کاربرد سیمان کلسیم فسفاتی در جراحی جمجمه

تاریخچه سیمانهای کلسیم فسفاتی: اولین سیمان استخوانی فسفات کلسیمی در سال ۱۹۸۷ سنتز شد و تحقیقات جهت بهینه سازی آن همچنان ادامه دارد. این سیمان هیدروکسی آپاتیت HA از دو جزء تتراکلسیم فسفات TTCP و براشیت یا مونتیت DCPA یا DCPD تشکیل شده است (۴۰-۳۸). این مواد در محیط آبی واکنش داده و در محیط بدن به فاز هیدروکسی آپاتیت تبدیل می شوند (۴۲و۴۱). واکنشی که سبب تشکیل هیدروکسی آپاتیت می‌گردد، به صورت $2Ca_4(PO_4)_2O + 2CaHPO_4 \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ می‌باشد: تحقیقات تکمیلی نشان داد، افزودن ذرات HA به عنوان عامل جوانه زا باعث کاهش زمان گیرش و سرعت انجام واکنش و تشکیل فاز هیدروکسی آپاتیت در مدت کوتاهتر می‌شود (۳۹). بررسیهای حاصل از کاشت سیمان مذکور در استخوان تیبیا خرگوش نشان داد که پس از گذشت هفتاد روز جایگزینی استخوانی حاصل شده و استحکام سیمان نیز به ۷۳٪ استحکام تیبیای طبیعی می رسد. Ishikawa و همکارانش اعتقاد دارند که سیمان آپاتیتی برخلاف آپاتیت زینتر شده، توانایی جایگزینی توسط استخوان را دارد و افزودن اسید ضعیف $NaHCO_3$ به سیمان TTCP-DCPD در انحلال سیمان آپاتیتی و جایگزینی سریعتر سیمان آپاتیتی مفید خواهد بود امّا افزودن این اسید ضعیف، باعث کاهش خواص مکانیکی سیمان می‌گردد (۴۳).

Driessens و همکارانش حدود صد فرمولاسیون از ترکیبات فسفات و کلسیم را که می‌توانند در تهیه سیمان مورد استفاده قرار گیرند را بررسی کردند تا بتوانند به یک قانون کلی در ارتباط با سیمانهای فسفات کلسیمی دست یابند. تحقیقات این گروه نشان داد که تعداد معدودی از ترکیبات کلسیم فسفاتی با خاصیت اسیدی را می توان با جزء دیگر بازی ترکیب نمود تا ماده ای با خاصیت سیمانی حاصل گردد. از صد فرمول مورد تحقیق این گروه، تنها پانزده فرمول آن از خاصیت گیرش در دمای اتاق برخوردار بودند. سیمان معرفی شده توسط این گروه ترکیب اصلی α-TCP، DCPD بود که قسمت عمدهٔ سیمان را تشکیل می دهند، به این مواد افزودنیهایی نظیر HA و $CaCO_3$ نیز افزوده گردید (۴۵و۴۴). بررسیهای XRD از این سیمان نشان داد که با گذشت زمان، پیک مربوط به DCPD به صورت خطی کاهش یافته و پیک مربوط به فاز آپاتیت HA به صورت خطی افزایش می‌یابد (۴۶). وجود $CaCO_3$ نه تنها باعث بهبود خواص مکانیکی سیمان می شود، بلکه سبب می‌گردد هیدروکسی آپاتیت تشکیل شده با ساختار آپاتیتی استخوان شباهت بیشتری پیدا کند. بررسیهای رشد مغز استخوان انسان بر روی سیمان α-TCP، DCPD همراه با $CaCO_3$ و PHA نشان داد که این سیستم از خاصیت استخوانسازی مناسبی برخوردار است (۴۷). نمونهٔ دیگری از این سیمانها توسط Kurashina و همکارانش تهیه گردید. این سیمان شامل α-TCP، DCPD و TTCP و فاز مایع آن حاوی سدیم کندروتین سولفات و سدیم ساکسینات است (۴۸).

خواص لازم جهت کاربردهای کلینیکی: سیمان استخوان فسفات کلسیمی از یک قسمت مایع و یک قسمت پودری تشکیل می‌شود که با نسبت مشخصی با هم مخلوط می‌شوند. از اختلاط این دو قسمت، رسوب یک یا چند ترکیب فسفات کلسیمی به صورت سیمان حاصل می شود. برای کاربردهای کلینیکی در این سیمانها پارامترهایی نظیر زمان گیرش اولیه (Initial Setting Time: I) و گیرش نهایی (Final Setting Time: F)، استحکام فشاری سیمان (Comparessive Strength:CS) و تزریق پذیری (Ingectable) آن حائز اهمیت است. Khairoun و همکارانش پس از بررسی وضعیت این سیمانها و محدودیتهای کاربرد کلینیکی آن، چهار شرط I-2<I(min)<8، -

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

CT>1، F(min)<15 و CS>30 Mpa را برای کاربردهای کلینیکی در نظر گرفته اند (۱۴). همچنین به چهار پارامتر مذکور باید پارامتر مهم و اساسی تزریق پذیری یعنی به دست آوردن خمیری با ویسکوزیته مناسب جهت تزریق به عیوب استخوانی را نیز اضافه نمود.

زمان گیرش: با توجه به محدودیتهای زمانی در یک جراحی، زمان گیرش سیمانها بسیار مهم می باشد. در ارتباط با سیمان استخوانی فسفات کلسیمی؛ زمان گیرش اولیه (Initial Setting Time)، زمان چسبندگی سیمان (Cohesion Time, CT) و زمان گیرش نهایی (Final Setting Time) مورد توجه است. زمان گیرش اولیه برابر زمانی است که سیمان شکلی به خود گرفته و به طور طبیعی تغییر شکل نمی دهد مگر آنکه تحت یک نیروی خارجی قرار گیرد، بنابراین سیمان باید قبل از زمان گیرش اولیه به کار رود. شرط دوم زمان چسبندگی می باشد. سیمان باید قبل از گیرش اولیه و بعد از گذشت زمان چسبندگی استفاده گردد. جراح باید حداقل یک دقیقه قبل از گیرش اولیه سیمان، ماده را قالبگیری کرده و به موضع مورد نظر تزریق نماید. شرط سوم زمان گیرش نهایی می باشد که برابر زمانی است که سیمان بدون اینکه خراشی ببیند یا تغییر شکل دهد، قابل لمس شدن باشد. جراح موظف است که پس از گذشت زمان گیرش نهایی موضع جراحی را ببندد تا تغییر شکلی بر روی سیمان رخ ندهد. زمان گیرش اولیه بین ۲ تا ۸ دقیقه در نظر گرفته شده است بعد از تزریق سیمان به موضع مورد نظر، مدت زمانی، جهت سفت شدن سیمان مورد نظر لازم است و نباید قبل از گیرش نهایی به این سیمان نیرویی وارد شود، زیرا تنشهای مکانیکی کم نیز باعث ایجاد ترکهایی می شود که بر روی استحکام اثر منفی می گذارد، لذا بستن زخم باید تا پس از زمان گیرش ثانویه به تاخیر افتد. زمان گیرش برای کاربردهای مربوط به دندانپزشکی حدود ۲ تا ۴ دقیقه می باشد اما در جراحیهای ارتوپدی، زمان گیرش اولیه حدود ۸ دقیقه و زمان گیرش نهایی کمتر از ۱۵ دقیقه در نظر گرفته شده است (۵۰و۴۹و۳۸). پارامترهای مختلفی بر روی زمان گیرش سیمان مؤثر است که از آن جمله می توان به نوع ماده به کار رفته در فاز جامد و مایع، نسبت فاز مایع به پودر (L/P)، غلظت فاز مایع، اندازه ذرات پودر، دمایی که سیمان در آن به کار رفته و .... اشاره نمود (۵۰).

برای اندازه گیری زمان گیرش معمولا" از دستگاه ویکات (Vicat) و یا گیلمور (Gilmore) استفاده می شود. اساس کار هر دو دستگاه مشابه می باشد و بر اساس میزان فرو رفتن سوزن یا میله هایی با قطر و وزن مخصوص در نمونه ها می باشد. سوزن دستگاه اندازه گیری، پس از سفت شدن ابتدایی یا نهایی دیگر نمی تواند در سیمان ترک ایجاد کرده و یا با عبور از ناحیه سطحی به داخل سیمان وارد شود (۵۲ و ۵۱).

استحکام فشاری: مهمترین مشکل در ارتباط با سیمان های فسفات کلسیمی به دست آوردن سیمانی با خواص مکانیکی مناسب می باشد، این سیمانها باید حداقل استحکام فشاری مربوط به استخوان ترابکولار (trabecular) را که در حدود 30Mpa می باشد، را دارا باشند (۵۳). سایر استحکامها نظیر استحکام کششی، سختی و ضریب کشسانی این سیمانها با توجه به محیط کاربردی مورد نظر اهمیت پیدا خواهند کرد. برای اندازه گیری استحکام فشاری معمولا" از دستگاه تست (Instron Universal) با سرعت اعمال نیرو ۱ میلی متر در دقیقه استفاده می شود. سرعت گیرش سیمان با استحکام سیمان به طور مستقیم در ارتباط است. دمای گیرش و اندازه ذرات تشکیل دهنده سیمان نسبت فاز مایع به پودر (L/P)، غلظت فاز مایع، PH فاز مایع و ... در میزان استحکام موثر خواهد بود (۵۴و۵۳). ه طورکلی با مقایسه سیمانهای فسفات کلسیمی می توان گفت که اکثر سیمانهای کلسیم فسفاتی از استحکام لازم جهت تثبیت ایمپلنتهای ارتوپدی در نواحی تحت بار مناسب نبوده و اکثر تحقیقات اخیر بر روی راههای افزایش استحکام این سیمانها معطوف شده است (۵۵-۵۳).

تزریق پذیری: یکی از مزایای مهم این سیمانها در جراحیهای ارتوپدی قابلیت تزریق پذیری آنها می‌باشد. هدف از تزریق پذیری به دست آوردن خمیر سیمانی با ویسکوزیته مناسب می باشد. بعضی از سیمانهای فسفات کلسیمی وقتی برای تزریق تحت فشار قرار می گیرند به یک خمیر نازک بیرون آمده از سرنگ و یک جرم باقی مانده تفکیک می شوند. به این پدیده در اصطلاح فیلتر پرس می گویند. برای اجتناب از این حالت انتخاب خمیری یکنواخت با ویسکوزیته مناسب در اولویت کار قرار می گیرد (۱۴). تحقیقات نشان داده است که تزریق پذیری با افزایش نسبت L/P افزایش می یابد و با تغییرات ویسکوزیته نسبت معکوس دارد (۵۶). پس از گذشت زمان خمیری شدن، رفتار مکانیکی خمیر سیمانی بسیار ترد و شکننده می شود، لذا به دلایل مکانیکی و فیزیکی باید زمان به کارگیری این سیمان قبل از زمان خشک شدن خمیر سیمان باشد.

کامپوزیت کردن سیمان‌ها با استفاده از افزودنیهای مختلف: یکی از مهمترین روشهای بهبود خواص سیمانها کامپوزیت کردن آنها با سایر بیومتریال‌ها می باشد. همچنین با توجه به کامپوزیت بودن استخوان، کامپوزیت های سرامیک- پلیمر مورد توجه محققان قرار گرفته است. مواد افزودنی به عنوان جزء دوم کامپوزیت بیشتر به منظور بهبود خواص فیزیکی، مکانیکی و افزایش خواص زیستی و اثر القاء استخوانی (Osteoinductive) و کاهش عفونت به کار می‌روند (۶۱-۵۵).

از نکات مهم و قابل توجه در هر مورد این است که هر یک از این اهداف، نباید به روی سایر پارامترها اثر منفی بگذارد و اضافه کردن هر ماده ای جهت بهبود یکسری از خواص باید با در نظر گرفتن سایر خواص صورت پذیرد. همانطور که در بخشهای قبل ذکر گردید آنچه استفاده از این سیمانها را با مشکل روبرو ساخته، عدم استحکام مناسب و خواص مکانیکی آن می باشد، برای حل این مشکلات، افزودنیهای مختلفی به کار می رود که از جمله می توان به مواد پلیمری و سرامیکی مختلف اشاره نمود که سبب تشکیل سیمانی کامپوزیتی شده است. بیوپلیمرهایی نظیر کیتوسان(Chitosan)، سلولز (Cellulose)، کلاژن (Collagen) و ... که تحقیقات وسیعی را در مهندسی پزشکی به خود معطوف کرده‌اند، جزء موادی هستند که جهت بهبود خواص مکانیکی به سیمانها اضافه می شوند (۵۶ و ۵۵). از دلایل اولیه انتخاب این مواد به عنوان فاز ثانویه کامپوزیت سیمانی، زیست سازگاری خوب آنها بوده است. افزودن این مواد سبب توقف رشد کریستالی رسوبهای فسفات کلسیمی شده که در نتیجه سبب ایجاد ذراتی با کریستالهایی کوچکتر می‌شود. این کریستالهای کوچک در افزایش استحکام سیمان مؤثر هستند (۵۶). همچنین زنجیره های پلیمری کیتوسان، قابلیت پیوند Ca^{2+} در ذرات هیدروکسی آپاتیتی تشکیل شده را افزایش داده و سبب می شود هیدروکسی آپاتیت تشکیل شده از استحکام بالاتری برخوردار باشد. تحقیقاتی که بر روی دو سیستم مختلف از این نوع از سیمانها انجام شده، نشان می دهد که استحکام فشاری و مدول یانگ پس از افزودن کیتوسان فسفریله P-Chitosan افزایش یافته است اما استفاده از این مواد، باعث افزایش زمان گیرش نیز می گردد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

و افزودن بیش از حد این مواد، منجر به کاهش سرعت گیرش و یا عدم گیرش در این سیمانها می شود. تحقیقات جهت پیدا کردن حد بهینه ای از زمان گیرش و استحکام فشاری در این نوع از سیمانها ادامه دارد (۵۸ و ۵۷). تعدادی از این مواد نیز به منظور بهبود زمان گیرش و قابلیت تزریق پذیری به کار گرفته شده اند. هدف مهم دیگر استفاده از این مواد، افزایش خاصیت مهم القاء استخوانی و تشویق به استخوان سازی (Osteoconductive) می باشد که برای این منظور معمولا از فاکتورهای رشد نظیر پروتینهای مورفوژنتیک استخوان (BMPs) استفاده می شود. هر چند که مواد به کار رفته در این سیمانها کاملا سازگار با محیط بدن می باشند اما انتظار پزشکان در ارتباط با موادی که بتواند فرآیند بهبود و استخوان سازی را تسریع بخشد، سبب استفاده از این افزودنیها شده است. با رهایش این فاکتورهای رشد در بدن بیمار، استخوانسازی به نحو مطلوبتر و با سرعت بیشتری صورت خواهد گرفت (۵۳). در تحقیقی که بر روی موش انجام شد، نشان داد که افزودن فاکتور rhTGF-β1 سبب تحریک و تشویق سلولهای استخوانی شده است. اختلاط این فاکتور با سیمان و کارگذاری آن در عیوب کالواریال (Calvarial) استخوان موش سبب افزایش رشد استخوان در اطراف سیمان و جایگزینی استخوان به جای سیمان شده است (۵۹). همچنین در بسیاری از موارد معمولا موضع معیوب با عفونت همراه است و افزودن داروهای آنتی بیوتیک در بهبود و رفع عفونت ضروری به نظر می رسد، لذا در مواردی از این سیمانها به عنوان حامل آنتی بیوتیکها نیز استفاده می شود (۶۱ و ۶۰).

نتیجه گیری: سیمانهای کلسیم فسفاتی، مواد بیواکتیوی هستند که در بازسازی عیوب استخوانی در نواحی که تحت تنش و نیروی کمتری قرار دارند به کار می روند. زیست سازگاری عالی، خواص فیزیکی و شیمیایی مناسب، خاصیت القاء استخوانی و ... از مهمترین دلایل تمایل روز افزون به استفاده از این مواد می‌باشد و به جرات می توان گفت که تمام خواص ایده‌ال و مطلوب یک جایگزین استخوانی در این سیمانها وجود دارد و تنها نقطه ضعف آن‌ها استحکام پایین آن می‌باشد. استحکام به دست آمده در این سیمانها در حدی نیست که بتواند به عنوان تثبیت پروتزها و جایگزین سیمانهای اکریلیکی استفاده شوند.

مقایسه تحقیقات انجام گرفته نشان می‌دهد که در حال حاضر بیش از ۲۰ فرمولاسیون متفاوت از سیمانهای کلسیم فسفاتی وجود دارد. در بهترین حالت، استحکام این سیمانها در حدود ۶۰-۸۰MPa بوده که نسبت به استحکام ۹۰-۱۲۰MPa سیمانهای پلی متیل متااکریلیتی، هنوز فاصله قابل توجهی وجود دارد. از مهمترین روشهای برطرف کردن این نقیصه، کامپوزیت نمودن این سیمانها با سایر مواد زیست سازگار می‌باشد. در سال‌های اخیر تقویت کننده‌هایی به عنوان فاز مکمل برای بهبود خواص مکانیکی و فیزیکی مورد توجه قرار گرفته و تلاشهای فراوانی جهت نیل به این هدف مطلوب ادامه دارد.

از مهمترین موارد استفاده این سیمانها در جراحی جمجمه به علت عدم اعمال نیروی زیاد بر استخوانهای این نواحی می‌باشد. جراحان مغز و اعصاب، در بازسازی فرو رفتگیهای جمجمه از این سیمانها استفاده می‌کنند. همچنین دندانپزشکان نیز علاقمند به استفاده از این نوع سیمانها در جراحی های مربوط به فک و دهان، کاشت ایمپلنتهای پریودنتال و پالپها و پولیش مینرالی دندانها هستند. سیمانهای اکریلیکی PMMA به عنوان یک انتخاب جهانی برای سیمان استخوانی شناخته شده اند و از آن می توان به عنوان پر مصرف ترین ماده مورد استفاده در جراحیهای ارتوپدی نام برد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری صمیمانه آقایان دکتر فتح الله مضطرزاده، دکتر مهران صولتی هشجین، دکترسید محمد جواد مرتضوی و دکتر سید مختار اسماعیل نژاد گنجی تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

New Generation of Bone Cements

S.M. Rabiee (PhD) [1*]

1. Department of Manufacturing Engineering, Mechanics Faculty, Noshirvani industrial University, Babol, Iran

Received: Jul 26th 2009, Revised: Sep 30th 2009, Accepted: Dec 9th 2009.

ABSTRACT

Bone cements are used both as stabilizing prosthesis and bone filler in orthopedic surgeries. Among the most important of such materials are polymethyl methacrylate (PMMA) cements, which have great and multiple applications. But many environmental problems are encountered with these cements and therefore these related researches are stimulated toward environmentally compatible bone cements. Calcium phosphate bone cements can be considered the best substitute for hard tissues. Calcium phosphates are used by our body to build bones. These materials have been developed in different forms; porous or dense blocks, particles or granules and cements as a bone tissue substitute. Calcium phosphate cements consists of two parts: a powder and an aqueous liquid, which are mixed to the form of homogeneity paste that sets at room and body temperature. Being handle as paste, these cements allow perfect filling of bone defect regardless the shape of the defect, but calcium phosphate cements are still not strong enough for load-bearing bone repair. This study deals with product and evaluation of application properties of calcium phosphate bone cement for clinical various applications.

KEY WORDS: *Bone cement, Calcium phosphate, Bone tissue engineering.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Noshirvani industrial University, Babol, Iran
Tel: +98 111 3232071-4
E-mail: rabiee@nit.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

References

1. Park JB, Lakes RS. Biomaterials: an introduction, 2nd ed, New York, Plenum 1993; pp:75-115.
2. Renter?a-Zamarr?n D, Cortés-Hern?ndez DA, Bretado-Arag?n L, et al. Mechanical properties and apatite-forming ability of PMMA bone cements. Materials & Design 2009;30(8):3318-24.
3. Van Gool AV. Preformed polymethylmethacrylate cranioplasties: Report of 45 cases. J of Maxillofacial Surg 1985;13(1):2-8.
4. Kim SB, Kim YJ, Yoon TL, et al. The characteristics of a hydroxyapatite–chitosan–PMMA bone cement. Biomaterials 2004;25(26):5715-23.
5. Pascual B, Gurruchaga M, Ginebra MP, et al. Modified acrylic bone cement with high amounts of ethoxytriethyleneglycol methacrylate. J Biomaterials 1999;20(6):453-63.
6. He S, Scott C, Luise MD, Edwards B, Highham P. Effect of choice of surgical gloves on dough time measurements of acrylic bone cement. Biomaterials 2003;24(2):235-7.
7. Race A, Miller MA, Mann KA. A modified PMMA cement (Sub-cement) for accelerated fatigue testing of cemented implant constructs using cadaveric bone. J Biomech 2008;41(14):3017-23.
8. Revell PA, Braden M, Freemanjj MAR. Review of the biological response to a novel bone cement containing poly (ethyl methacrylate) and n-butyl methacrylate. Biomaterials 1998;19(17):1579-86.
9. Dalby MJ, Di Silvio L, Harper EJ, Bonfield W. Initial interaction of osteoblasts with the surface of a hydroxyapatite-poly (methylmethacrylate) cement. Biomaterials 2001;22(13):1739-47.
10. Mousa WF, Kobayashi M, Shinzato S, et al. Biological and mechanical properties of PMMA-based bioactive bone cements. Biomaterials 2000;21(21):2137-46.
11. Espigares I, Elvira C, Mano J, et al. New partially degradable and bioactive acrylic bone cements based on starch blends and ceramic fillers. Biomaterials 2002;23(8):1883-95.
12. Vale MF, Castro M, Monteiro J, et al. Acrylic bone cement induces the production of free radicals by cultured human fibroblasts. J Biomaterials 1997;18(16):1133-5.
13. Daglilar S, Erkan ME. A study on bioceramic reinforced bone cements. Mat Let 2007;61(7):1456-9.
14. Khairnoun I, Boltong MG, Driessens FC, Planell JA. Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements. J Mater Sci: Mater Med 1998; 9(8): 425-8.
15. Gbureck U, Probst J, Thull R. Surface properties of calcium phosphate particles for self setting bone cements. J Biomolecular Eng 2002;19(2-6):51-5.
16. Tofighi A, Mounic S. Setting reaction involved in injectable cements based on amorphous calcium phosphate. Key Eng Mater 2001;192-195:769-72.
17. Themenoff JS, Mikos AG. Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering. Biomaterials 2000; 21(23):2405-12.
18. Lim TH, Brebach GT, Renner SM, et al. Biomechanical evaluation of vertebroplasty using injectable calcium phosphate cement. Spine 2002; 27(12):1297-302.
19. Horstmann WG, Verheyen CCP, Leemanson R. An injectable calcium phosphate cement as a bone-graft substitute in the treatment of displaced lateral tibial plateau fractures. Injury 2003; 34(2):141-4.
20. Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. Biomaterials 2000;21:2529-43.
21. VandeVord PS, Nasser S, Wooley PH. Immunological responses to bone soluble proteins in recipients of bone allografts. J Orthop Res 2005; 23(5):1059-64.
22. Rabiee SM, Moztarzadeh F, Salimi-Kenari H, et al. Study of biodegradable ceramic bone graft substitute. Adv Appl Ceram 2008;107(4):199-202.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

23. Link DP, van den Dolder J, van den Beucken JJ, et al. Bone response and mechanical strength of rabbit femoral defects filled with injectable CaP cements containing TGF-β1 loaded gelatin microparticles. J Biomaterials 2008; 29(6):675-82.
24. Rabiee SM, Mortazavi SMJ, Moztarzadeh F, et al. Association of a synthetic bone graft and bone marrow cells as a composite biomaterial. Biotechnol Bioprocess Eng 2009;14(1):1-10.
25. Ginebra MP, Traykova T, Planell JA. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: A review. J Control Release 2006;113(2):102-110.
26. Xu HH, Weir MD, Simon CG. Injectable and strong nano-apatite scaffolds for cell/growth factor delivery and bone regeneration. Dent Mater 2008; 24(9): 1212-22.
27. Rabiee SM, Moztarzadeh F, Solati-Hashjin M, Salimi-Kenari H. Preparation and properties of a porous calcium phosphate bone graft substitute. Maters Sci Poland 2007;25(4):1019-27.
28. Ravarian R, Moztarzadeh F, Solati Hashjin M, et al. Synthesis, characterization and bioactivity investigation of bioglass/hydroxyapatite composite. Ceram Inter 2010;36(1):291-7.
29. Nosoudi N, Moztarzadeh F, Rabiee SM, Gelinsky M. Using bisphosphonate as a part of calcium phosphate cement in osteoporotic patients for local loosening prevention. Bone 2009; 44(11): S88.
30. Sharifi S, Kamali M, Khadem Mohtaram N, et al. Preparation, mechanical properties, and in vitro biocompatibility of novel nanocomposites based on polyhexamethylene carbonate fumarate and nanohydroxyapatite. Polymer Adv Tech (In Press, accepted 2009). (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/pat.1553
31. Kuemmerle JM, Oberle A, Oechslin Ch, et al. Assessment of the suitability of a new brushite calcium phosphate cement for cranioplasty: an experimental study in sheep. J Craniomaxillofacial Surg 2005;33(1):37-44.
32. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2007;19(4):513-21.
33. Baseri H, Rabiee SM, Moztarzadeh F, Solati-Hashjin M. Mechanical strength and setting times estimation of hydroxyapatite cement by using neural network. Mater Des 2010;31:2585–91.
34. Jackson IT, Yavuzer R. Hydroxyapatite cement: an alternative for craniofacial skeletal contour refinements. Br J Plast Surg 2000;53(1):24-9.
35. Komath M, Varma HK. Development of a fully injectable calcium phosphate cement for orthopedic and dental applications. Bull Mater Sci 2003;26:415-22.
36. Rabiee SM, Mortazavi SMJ, Moztarzadeh F, et al. Mechanical behavior of a new biphasic calcium phosphate bone graft. Biotechnol Bioproc Eng 2008;13(2):204-9.
37. Patient is best teacher. Frontal calvarial tumor. http://www.jichi.ac.jp/usr/ombr/case23.html. 98/9/10.
38. Rabiee SM. Preparation and study of property bone cement base on hydroxyapatite. Amirkabir Technological University, Iran 2003. MSc Dissertation.
39. Zoulgami M, Lucas A, Briard P, Gaudé J. A self-setting single-component calcium phosphate cement. Biomaterials 2001;22(3):1933-7.
40. Roland S, Erik M. Method for Production of Calcium Phosphate. US Pat. No. 5 939 039, 1999. (Patent)
41. Solati Hashjin M. Effect of powder synthesis route on microstructure and properties of hydroxyapatite. Material and Energy Research Center, Iran 1997. PhD Dissertation.
42. Rabiee SM, Moztarzadeh F, Solati-Hashjin M, Salimi-Kenari H. Porous tricalcium phosphate as a bone substitute. Amer Ceram Soc Bull 2008; 87(2): 43-45.
43. Miyamoto Y, Toh T, Ishikawa K, Yuasa T, Nagayama M, Suzuki K. Effect of added $NaHCO_3$ on the basic properties of apatite cement. J Biomed Mater Res 2001;54(3):311-9.
44. Driessens FCM, Boltong MG, Berrnudez O, Planell JA. Formulation and setting times of some calcium orthophosphate cements: a pilot study. J Mater Sci: Mater Med 1993;4:503-8.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

45. Ginebra MP, Boltong MG, Fern? ndez E, Planell JA, Driessens FCM. Effect of various additives and temperature on some properties of apatitic calcium phosphate cement. J Mater Sci: Mater Med 1995;6:612-6.
46. Fernandez E, Gil FJ, Best S, Ginebra MP, Driessens FC, Planell JA. The cement setting reaction in the $CaHPO_4$-α-$Ca_3(PO_4)_2$ system: an X-ray diffraction study. J Biomed Mater Res 1998;42:403-6.
47. Oreffo R, Driessens FC, Planell JA, Triffitt JT. Growth and differentiation of human bone marrow osteoprogenitors on novel calcium phosphate cement. Biomaterials 1998;19(20):1845-54.
48. Kurashina K, Kurita H, Hirano M. Calcium phosphate cement: in vitro and in vivo studies of the α-tricalcium phosphate-dicalcium phosphate dibasic-tetracalcium phosphate monoxide system. J Mater Sci 1995;6:340-7.
49. Rabiee SM, Solati Hashjin M, Moztarzadeh F. Strength evaluation of new bone cement in simulated body fluid. Amirkabir J Sci Tech 2007;68(A):11-15. (in Persian)
50. Rabiee SM, Moztarzadeh F, Solati-Hashjin M, Hesaraki S. Effect of liquid phase concentration on setting time and compression strength of hydroxyapatite bone cement. Iranian J Biomed Eng 2007;1(2):105-10. (in Persian).
51. Driessens FCM, Boltong MG, Khairoun I, et al. Applied aspects of calcium phosphate bone cement application. In: Wise DL, Editor. Biomaterials engineering and devices: human applications, Vol 2, Totowa, NJ, Human Press Inc 2000; pp:253-60.
52. Miyamoto Y, Ishikawa K, Fukao H, et al. In vivo setting behaviour of fast-setting calcium phosphate cement. J Biomaterials 1995;16(11):855-60.
53. Fern?ndez E, Sarda S, Hamcerencu M, et al. High-strength apatitic cement by modification with superplasticizers. Biomaterials 2005;26(15):2289-96.
54. Hesaraki S, Moztarzadeh F, Sharifi D. Formation of interconnected macropores in apatitic calcium phosphate bone cement with the use of an effervescent additive. J Biomed Mater Res A 2007;83(1):80-7.
55. Yamamoto H, Niwa S, Hori M, et al. Mechanical strength of calcium phosphate cement in vivo and in vitro. Biomaterials 1998;19(17):1587-91.
56. Takagi S, Chow LC, Hirayama S, Eichmiller FC. Properties of elastomeric calcium phosphate cement–chitosan composites. Dent Mater 2003;19(8):797-804.
57. Yokoyama A, Yamamoto S, Kawasaki T, Kohgo T, Nakasu M. Development of calcium phosphate cement using chitosan and citric acid for bone substitute materials. Biomaterials 2003;23(4):1091-101.
58. Doi Y, Shimizu Y, Moriwaki Y, et al. Development of calcium phosphate cement that contains sodium calcium phosphate. Biomaterials 2001;22(8):847-54.
59. Blom EJ, Klein-Nulend J, Wolke JG, Kurashina K, van Waas MA, Burger EH. Transforming growth factor-beta1 incorporation in an alpha-tricalcium phosphate/dicalcium phosphate dihydrate/tetracalcium phosphate monoxide cement: release characteristics and physicochemical properties. Biomaterials 2002;23(4):1261-8.
60. Ratier A, Freche M, Lacout JL, Rodriguez F. Behaviour of an injectable calcium phosphate cement with added tetracycline. Inter J Pharm 2004;274(1-2):261-8.
61. Doadrio JC, Arcos D, Caba?as MV, Vallet Regi M. Calcium sulphate-based cements containing cephalexin. Biomaterials 2004;25(13):2629-35.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.2.9.3]