

## زیست‌سازگاری آلیاژ نایتینول ساخت ایران

سید خطیب‌الاسلام صدرنژاد<sup>۱\*</sup>، ناهید حسن‌زاده نعمتی<sup>۲</sup>، پدرام بهلولی<sup>۳</sup>، بهنام اسلامی<sup>۴</sup>

۱- قطب علمی فرآیندهای تولید مواد پیشرفته، دانشکده مهندسی و علم مواد، دانشگاه صنعتی شریف ۲- گروه بیومواد دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی (واحد علوم و تحقیقات) ۳- دانشکده اندودنتیکس، مرکز پزشکی دانشگاه کلمبیا، آمریکا ۴- گروه پاتولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

**Title:** *Biocompatibility of Iranian NiTi alloy*

**Author(s):** *Sadrnezhaad SK, (PhD); Hassanzadeh Nemati N, (MSc); Bohluli P, (DDS, PhD); Eslami B, (DDS, MSc).*

**Introduction:** *Nitinol (NiTi) is the most interesting smart material used in orthopedic surgery and production of artificial muscles. Considering its medical applications, Nitinol biocompatibility is, therefore, quite important. This issue is discussed in this paper.*

**Methods:** *Nitinol alloy experimentally produced by melting and casting under vacuum, plus imported commercial AO samples were implanted in limb tissue of a number of male rats. Twenty one days after the implantation, fibroblast and fibrosis formation in the tissues around the alloy were studied.*

**Results:** *The amount of the alloy that was corroded under the experimental invitro conditions was acceptable. The biocompatibility of the experimentally made alloy implanted in limb tissue was nearly similar to that of the imported alloy.*

**Conclusion:** *According to the results obtained, utilization of Nitinol in medicine is scientifically justifiable. Possibilities of its wide industrial and medical applications favorably support the mass production of the alloy in the country, and its biocompatible parallels that of the imported material.*

**Keywords:** *Nitinol, biocompatibility, corrosion, alloy making, NiTi.*

*Hakim 2006; 9(2): 50- 56.*

\* نویسنده مسؤول: تهران، دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی و علم مواد، قطب علمی فرآیندهای تولید مواد پیشرفته. تلفن: ۶۶۱۶۵۲۱۵؛ نمابر: ۶۶۰۰۵۷۱۷  
پست الکترونیک: sadrnezh@sharif.ir

## چکیده

**مقدمه:** آلیاژ نایتینول از جالب‌ترین مواد هوشمند دارای کاربرد در جراحی استخوان و ساخت عضله مصنوعی است. با توجه به نوع کاربرد، زیست‌سازگاری این ماده دارای اهمیت فراوانی است که در این مقاله مورد بحث قرار گرفته است. روش کار: نمونه‌های آزمایشی نایتینول ساخته شده به روش ذوب و ریخته‌گری تحت خلاء و نمونه صنعتی ساخت خارج (AO) در ماهیچه پای موش نر کاشته شد. میزان خوردگی آلیاژ در شرایط مشابه درون بدن موجود زنده اندازه‌گیری شد. ایجاد فیبروبلاست و التهاب در اطراف آلیاژ کاشته شده در ماهیچه پای موش نر نیز بعد از گذشت بیست و یک روز بررسی شد. یافته‌ها: مقدار خوردگی آلیاژ در شرایط آزمایش شده در خارج بدن در حد قابل قبول قرار داشت. بررسی‌ها، تشابه تنگاتنگ زیست‌سازگاری بافت ماهیچه در مواجهه با آلیاژهای داخلی و خارجی را به اثبات رساند. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج تحقیق، کاربرد پزشکی آلیاژ نایتینول از نظر علمی توجیه پذیر است. امکان به کارگیری گسترده صنعتی و پزشکی، دلیل قانع‌کننده خوبی برای ساخت آلیاژ در داخل کشور بوده و قابلیت رقابت آلیاژ ساخت داخل با مشابه خارجی آن را از نظر زیست‌سازگاری اثبات می‌کند.

**کل واژگان:** نایتینول، زیست‌سازگاری، خوردگی، آلیاژسازی.

## مقدمه

زیست‌سازگاری اثر دارد. برای مثال، وجود عنصر مس، تأثیر منفی دارد (۱۳). بنابراین لازم است در هنگام ساخت، دقت کافی مبدول شود تا مواد مورد استفاده خالص باشند. مقاومت خوردگی تحت تأثیر فاکتورهایی نظیر کیفیت سطح، ترکیب شیمیایی و یکنواختی ساختار قرار دارد. مقدار این مقاومت از طریق بررسی محصولات خوردگی و منحنی‌های پلاریزاسیون تعیین می‌شود. وجود فیلم سطحی مقاوم، میزان خوردگی را به شدت کاهش می‌دهد. شکل ۱ ولتاژ حدی لازم برای تخریب فیلم مقاوم<sup>۴</sup> تشکیل شده بر سطح نمونه را نشان می‌دهد. ملاحظه می‌شود که چگالی جریان، قبل از پتانسیل از کارافتادگی تقریباً ثابت است (۱). در یک ولتاژ برابر، ماده دارای چگالی جریان کوچک‌تر، سرعت خوردگی کمتری دارد. در ولتاژ ۳۰۰ میلی‌ولت برای مثال، چگالی جریان خوردگی برای آلیاژ نایتینول از چگالی جریان خوردگی برای آلیاژ 316L و فلز نیکل به مراتب کمتر است. در نتیجه رهاش یونی نیکل در الکترولیت زیست‌سازگاری دارای اهمیت بالایی است. در مورد رفتار بدن در مقابل نایتینول، تحقیقات متعددی انجام شده است. ترکیب شیمیایی، توپوگرافی و انرژی سطحی زمینه در این مورد مؤثرند (۱۴). بدانسکیا و همکارانش (۱۴)

آلیاژ نایتینول<sup>۱</sup> از جالب‌ترین مواد زیستی است. این ماده دارای خواصی از قبیل حافظه داری و سوپرالاستیسیته و زیست‌سازگاری است (۱). خاصیت حافظه داری به توانایی برگشت به شکل اولیه اطلاق می‌شود. این ویژگی در اثر تبدیل فاز برگشت پذیر و تغییر جهت صفحات مارتنزیت (این فاز در ماه‌های پایین پایدار است و دارای ساختار کریستالی منوکلینیک می‌باشد) در آلیاژ رخ می‌دهد. در استحاله فازی آستنیت به مارتنزیت، شبکه کریستالی B<sub>2</sub><sup>۲</sup> به شبکه کریستالی منوکلینیک تبدیل می‌شود. تبدیل آستنیت به مارتنزیت بدون نیروی خارجی با تغییر شکل ماکروسکوپی همراه نیست؛ اما با افزایش ناصافی سطح همراه است (۲). نایتینول به سبب مدول الاستیسیته پایین و نزدیک بودن خواص به استخوان در ارتوپدی کاربرد دارد (۳-۵). بست‌های حافظه‌دار (۶)، میخ‌های داخل مغزی (۷) و صفحات فکی (۸) قطعات ساخته شده با این آلیاژ هستند. استنت، عضله مصنوعی (۹) و سیم راهنما (۱۰) نیز با این آلیاژ قابل ساختند (۱۱).

کاربرد پزشکی نایتینول در نتیجه زیست‌سازگاری خوب آن است. دو عامل مهم در این رابطه عبارتند از: الف- مقاومت در برابر تخریب و رهاش ترکیبات مضر و ب- واکنش ندادن با بافت اطراف (۱۲). خاصیت زیست‌سازگاری را می‌توان توسط کاشت<sup>۳</sup> داخل<sup>۴</sup> و خارج<sup>۵</sup> بدن بررسی کرد. وجود ناخالصی بر

<sup>4</sup> *In vivo*

<sup>5</sup> *In vitro*

<sup>6</sup> Passive film

<sup>1</sup> NiTi

<sup>2</sup> CsCl

<sup>3</sup> Implant

نگهداری شدند.

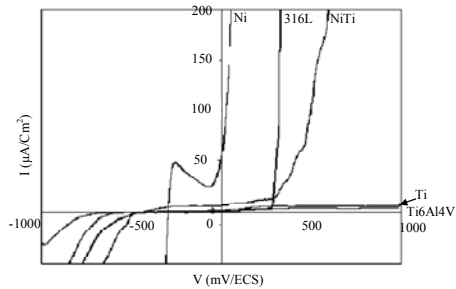
**تست خوردگی:** به منظور تعیین سرعت خوردگی آلیاژ، ابتدا اطراف نمونه با مانت گرم به گونه‌ای که فقط یک سطح نمونه آزاد بماند، پوشانده شد. سپس توسط مته، مانت جامد از پشت تا جایی که به فلز برسد، سوراخ شد. چند قطره جیوه درون سوراخ چکانده شد و سر لخت شده سیم‌های روکش‌دار درون سوراخ قرار داده شد و دهانه آن توسط چسب دوقلوی رازی بسته شد. در مرحله بعد، سطح آزاد نمونه تحت عملیات آماده‌سازی قرار گرفت. آماده‌سازی سطحی مشتمل بر سمباده‌زنی، شستشو با آب مقطر و سپس چربی زدایی با استون و خشک کردن بود. هر نمونه پس از آماده‌سازی سطحی و خشک شدن، با محلول الکترولیت شستشو داده شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در الکترولیت قرار گرفت تا با آن به تعادل برسد. سطح مؤثر هر نمونه (سطح تماس نمونه با الکترولیت) به دقت با کولیس اندازه‌گیری شد و شماره‌گذاری نمونه برای امکان ردیابی صحیح و کامل صورت گرفت. از یک مدل آزمون الکتروشیمیایی برای اجرای آزمون‌های پلاریزاسیون پتانسیودینامیکی استفاده شد. از یک الکتروکالومل اشباع<sup>۳</sup> به عنوان الکتروکود مرجع استفاده شد. محلول رینگر با ترکیب ذکر شده در جدول ۱ به عنوان الکترولیت به کار گرفته شد.

**سازگاری نسجی:** برای بررسی سازگاری نسجی، آلیاژ حافظه‌دار ساخته شده به صورت کاشتنی با ابعاد ذکر شده و با زبری درجه ۲۰۰۰ کاغذ سنباده از طریق جراحی در داخل ماهیچه ران پای موش صحرایی نر<sup>۴</sup> قرار داده شد. برای مقایسه میزان سازگاری نسجی، نمونه آلیاژ خارجی (AO) دارای ابعاد یکسان با نمونه داخلی هم‌زمان در پای دیگر همان موش جا داده شد. به منظور تعیین تأثیر محیط و شرایط آزمایش، یک گروه مجزای موش صحرایی نر با همان شرایط گروه اول انتخاب شده و ماهیچه یک طرف برش داده شد و بدون نصب ایمپلنت مجدداً بخیه زده شد. طرف مقابل به عنوان شاهد دارای نسج نرمال نگه داشته شد.

**عمل جراحی:** ابتدا ۱۶ عدد موش نر که وزن آنها بین ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم بود، انتخاب شد. آن‌گاه با تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین ۴ mg/kg و زایلین ۲٪ ۲ mg/kg بی‌هوش شدند. موهای ناحیه قدامی پاها تراشیده شده و توسط بتادین ضد عفونی گردید. در اثر یک بار حرکت تیغ بیستوری شماره ۱۵ بر روی پوست و ماهیچه، شکافی به طول ۱ cm و به عمق ۴ mm در

زیست‌سازی آلیاژ نایتینول (دارای ترکیب مشابه آلیاژ ساخت داخل) را از طریق انجام آزمایش‌های تجربی تأیید نموده‌اند. مطالعات بافتی نشان داده است که لایه‌های فیروبلاست دور نایتینول داخل ماهیچه را احاطه می‌کند؛ اما نکروز، گرانولوم یا نشانه‌هایی از رفتار غیر عادی رسوب‌گذاری بافت نرم دیده نمی‌شود (۱۱).

این مقاله به بررسی میزان خوردگی و عکس‌العمل بافت زنده موش نر در هنگام استفاده از ایمپلنت نایتینول ساخت پژوهشگران داخلی در مقایسه با آلیاژ مشابه خارجی می‌پردازد. اطلاعات به دست آمده با نتایج مربوط به نایتینول خارجی و نمونه شاهد (بدون آلیاژ) مقایسه شده و درباره شیوه‌های بهبود رفتار آلیاژ از نظر زیست‌سازی، مقاومت در برابر خوردگی و خصوصیات مطلوب سطحی بحث می‌شود.



شکل ۱- مقایسه منحنی‌های پلاریزاسیون برای چند فلز بکار رفته در مواد مهندسی پزشکی بدست آمده در محیط کشت آلی و مکمل سرم جنین گوساله دارای غلظت ۱۰٪ (۱).  
علامت V نشان دهنده ولتاژ و علامت I مشخص کننده چگالی جریان است.

## روش کار

**انتخاب نمونه:** در این تحقیق از آلیاژ حافظه‌دار نایتینول ساخته شده به روش ذوب و ریخته‌گری تحت خلاء در کوره القایی فرکانس بالا (۱۵) و همچنین نمونه خارجی AO ساخت شرکت امریکن ارتودنتیکس<sup>۱</sup> برای مقایسه استفاده شد (۱۶). نمونه‌ها به ابعاد ۲×۴×۰/۷ میلی‌متر بریده شده و سپس در مرحله پولیش به وسیله دستگاه سنگ‌زنی و کاغذ سنباده با درجه‌های<sup>۲</sup> مختلف (تا شماره ۲۰۰۰) پرداخت گردیدند تا سطح آنها براق و آینه‌ای شود. در این مرحله کیفیت سطحی دو آلیاژ (خارجی و ایرانی) به طور تقریباً یکسان پولیش شد. نمونه‌ها قبل از جراحی استریل شده و تا زمان جراحی در محل مناسب

<sup>۳</sup> SCE

<sup>۴</sup> Albino Rat

<sup>۱</sup> American Orthodontics

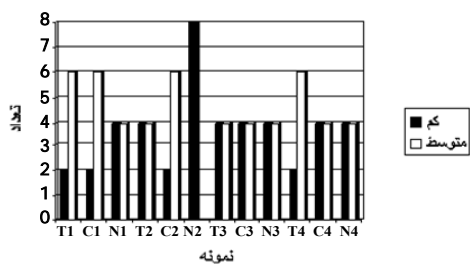
<sup>۲</sup> Grade

شکست، انتظار نمی‌رود که فیلم سطحی مقاوم آلیاژ بدون خوردگی گالوانیکی در بدن بشکند (۱۹). در عین حال سیالات بدن شامل محلول دارای حدود ۰/۹٪ کلرید سدیم با مقادیر کم سایر ترکیبات نمکی (جدول ۱) و مقداری ترکیبات ارگانیکی، اسیدپتیکه بالایی داشته ( $\text{pH} < 7$ ) و ممکن است سبب خوردگی محلی ایمپلنت شوند. در این صورت پاسخ التهابی بافت احاطه کننده ممکن است میانجی شده و پراکسید هیدروژن و اکسیژن را فعال کرده و نیتروژن را افزایش دهد. تغییرات موضعی pH بر اساس تحقیقات قبلی، خوشبختانه برای بافت ملتهب نسبتاً کوچک بوده (۲۰) و بر فرایندهای بیولوژیکی و شیمیایی اطراف ایمپلنت تأثیر سوء نمی‌گذارد (نمودار ۱).

جدول ۱- اجزای سازنده و غلظت تقریبی محلول رینگر مورد استفاده برای آزمایش خوردگی

ماده	میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر	غلظت تقریبی الکترولیت ماده	میلی اکی والان در لیتر
سدیم کلراید	۰/۸۶	سدیم	۱۴۷/۵
پتاسیم کلراید	۰/۳۰	پتاسیم	۴/۰
کلسیم کلراید	۰/۳۳	کلسیم	۴/۵

نمونه‌های ساخته شده برای این تحقیق قبل از آزمایش صاف کاری و پولیش شدند. میزان خوردگی این نمونه‌ها در محلول رینگر در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد خارج از بدن موجود زنده بین  $1 \times 10^{-5}$  تا  $5 \times 10^{-5}$  (میلی متر در سال)، به دست آمد. بر اساس معیارهای شناخته شده (۲۱) مقادیر خوردگی به دست آمده برای مواد زیستی آزمایش شده در این تحقیق در محدوده مجاز قرار داشت. بدین ترتیب آلیاژ نایتینول ساخته شده در داخل کشور، قابلیت به کارگیری به عنوان بیومتریال با حداقل ضایعات مربوط به خوردگی را داشت. مطالعات قبلی تشکیل لایه سطحی محافظ روی آلیاژ را علت اصلی مقاومت آلیاژ به خوردگی ذکر کرده‌اند (۱۹ و ۲۲).

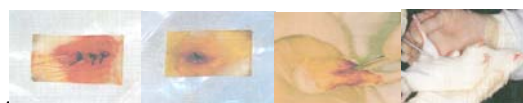


نمودار ۱- نمودار آماری عوامل مهم زیستی در نمونه‌های آزمایشی بر حسب تعداد: T معرف آلیاژ ساخته شده در این تحقیق، C نمونه کنترل (آلیاژ خارجی) و N نمونه شاهد (بدون

تابستان ۸۵، دوره نهم، شماره دوم

پای موش ایجاد شد. سپس نمونه آلیاژ که قبلاً در هیپوکلریت سدیم ۵/۵ درصد به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شده بود و سپس با محلول نمکی نرمال شستشو داده شده بود در شکاف قرار گرفته و درز آن بخیه شد. از نخ سیلک ۳-۰ برای بخیه استفاده شد. روی ماهیچه یک بخیه با یک گره و روی پوست سه بخیه با دو گره زده شد. پماد تتراسایکلین روی محل عمل مالیده شد و به آب آشامیدنی موش، پودر آموکسی سیلین اضافه گردید تا از عفونت ثانویه جلوگیری شود. تصویر یک موش مورد آزمایش، محل قرارگیری آلیاژ و نحوه بخیه زدن بر ماهیچه و پوست در شکل ۲ نشان داده شده است.

موش به مدت ۲۱ روز در قفس نگهداری حیوانات در اتاق حیوان بخش فیزیولوژی نگهداری شد. سپس دوباره حیوان را بیهوش کرده و ماهیچه و پوست ناحیه‌ای که آلیاژ در آنجا قرار داده شده بود را جدا نموده و در محلول ۱۰٪ فرمالین قرار دادیم. در آزمایشگاه پاتوبیولوژی، پس از برش و رنگ آمیزی، نمونه‌ها را در بزرگ‌نمایی‌های مختلف از لحاظ میزان و نوع التهاب بررسی کردیم. سلول‌های موجود در ناحیه عمل با هم مقایسه شده و نسبت تعداد تأثیر پذیرفته به تعداد کل مشخص شد. نسبت‌های کمتر از ۳۰٪ را کم، بین ۳۰ تا ۶۰٪ را متوسط و ۶۰٪ به بالا را زیاد در نظر گرفتیم و به آن‌ها ارزش‌های به ترتیب یک، دو و سه دادیم. در نهایت اختلاف بین گروه‌های مختلف را مشخص کردیم (۱۷ و ۱۸).



شکل ۲- تصویر (الف) موش مورد آزمایش، (ب) محل قرارگیری آلیاژ، (ج) بخیه بر ماهیچه و (د) بخیه بر پوست

شکل ۲- تصویر (الف) موش مورد آزمایش، (ب) محل قرارگیری آلیاژ، (ج) بخیه بر ماهیچه و (د) بخیه بر پوست

## یافته‌ها

رفتار خوردگی فلز کاشته شده در بدن می‌تواند به عنوان شاخصی از سازگاری زیستی به کار رود. از آنجا که صافی سطح و هندسه ایمپلنت بر خارج شدن یون‌های هیدروژن ناشی از واکنش‌های هیدرولیز از اطراف نمونه‌ها تأثیر دارد، لذا سادگی شکل و عدم وجود زاویه‌های تیز و لبه‌های برنده در ایمپلنت‌های مورد استفاده در این تحقیق رعایت شد. بدن موجود زنده یک سیستم الکتروشیمیایی پیچیده است که به صورت یک محیط خورنده مهاجم عمل می‌کند. با توجه به پایین تر بودن پتانسیل استراحت آلیاژ نایتینول در حالت ایزوله نسبت به پتانسیل

سلول‌ها در اطراف فلز نیکل بیشترین حضور و در اطراف تیتانیوم کمترین و در اطراف نایتینول مقداری قابل قبول دارند (۲۳). طبق بررسی‌های به عمل آمده، عامل اصلی بروز خاصیت زیست‌سازگاری در آلیاژ نیکل - تیتانیوم، ایجاد فیلم روی سطح فلز است (۱۹). نمودارهای پلاریزاسیون پتانسیودینامیکی آلیاژ نایتینول دارای ترکیب شیمیایی مشابه نمونه خارجی، مؤید قابلیت بکارگیری این آلیاژ به عنوان ایمپلنت است. این موضوع نتایج به دست آمده در خصوص زیست‌سازگاری آلیاژ نایتینول توسط مطالعات قبلی را تأیید می‌کند (۲۰).

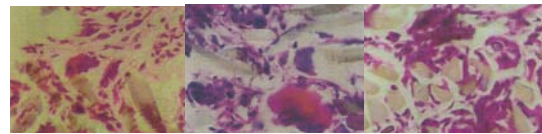
تست‌های خوردگی، نشان دهنده مقاومت بسیار بالای آلیاژ نایتینول در ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در محیطی با  $\text{pH} \approx 7$  است به طوری که رهايش يون نیکل در سلول فیبروبلاست از طریق نایتینول از ۰/۱ پی پی ام<sup>۳</sup> تجاوز نمی‌کند. این مقدار برای نیکل خالص در مدت ۳-۶ روز بین ۸ تا ۱۲/۶ پی پی ام یعنی حدود ۱۰۰ برابر بوده است (۲۱). چنین مقادیری ایجاد سمیت کرده و سرعت تکثیر سلول را کاهش می‌دهند. البته نوع سلول هم بر زیست‌سازگاری نیکل تأثیر می‌گذارد. سلول‌های L132 نسبت به سلول‌های HEPM و NIH3T3 سمی‌ترند (۱).

اگر چه ترکیبات نیکل دار توسط برخی از محققین به عنوان مسموم کننده و حتی سرطان‌زا معرفی شده‌اند (۱)، اما دلیل قطعی برای سرطان‌زایی نیکل به جز ایجاد حساسیت و نکروز تاکنون ارایه نشده است. از آنجا که همه نیکل موجود در آلیاژ حافظه‌دار نایتینول به صورت ترکیب بین فلزی NiTi است، لذا آلیاژ فاقد عنصر نیکل بوده و خواص آن با خصوصیات عناصر سازنده یعنی نیکل و تیتانیوم کاملاً متفاوت است. در نتیجه تأثیر نیکل، طبق اندازه‌گیری‌های انجام شده تقریباً قابل اغماض به دست آمده است (۲۱).

تحقیقات قبلی ضخامت لایه اکسیدی ایجاد شده بر سطح فلز تیتانیوم را در حدود ۴ nm نشان داده است (۲۴). از نقطه نظر خوردگی، محیط فیزیولوژیکی یعنی محلول رقیق نمک در ۳۷ درجه سانتی‌گراد تقریباً خنثی و دارای خاصیت اکسیدکنندگی ضعیفی است. در این محیط سرعت خوردگی تیتانیوم و آلیاژهای آن بسیار کم است. به طوری که تعیین مقدار خوردگی نایتینول به طور تجربی مشکل است. این مقدار کمتر از میکرومتر در سال است (۲۵ و ۲۶). مقدار مجاز رهايش نیکل طبق دستورالعمل پارلمان و شورای اروپا<sup>۴</sup> معادل  $10^{-5} \times 2/92$  میلی‌متر در سال است (۲۳). نتایج به دست آمده در این تحقیق، مقدار خوردگی

آلیاژ) است. شماره‌های ۳۰۲۰۱ و ۴ به ترتیب اندازه‌گیری سلول‌های التهابی، فیبروز، عروق خونی و بافت جوانه‌ای را مشخص می‌کنند.

تأثیر حضور و نوع آلیاژ بر بافت‌های زنده و وضعیت عمومی موش صحرایی با حذف تأثیر سایر عوامل مداخله‌گر، از طریق استفاده از پای مقابل موش به عنوان شاهد و انجام کلیه مراحل آزمایش در شرایط تقریباً یکسان برای نمونه‌های داخلی و خارجی بررسی شد. نتیجه بررسی‌ها نشان داد که ارتشاح سلول‌های مزمن التهابی و واکنش جسم خارجی تقریباً در کلیه نمونه‌ها وجود دارد. این امر به خاطر وجود نخ بخیه بود که در همه نمونه‌ها بکار رفته بود. نتیجه آزمایش‌ها در نمودار ۱ خلاصه شده است. تصویر بافت عضله موش، نشان دهنده تأثیر قابل قبول ایمپلنت جراحی شده ساخت این تحقیق در مقایسه با نمونه‌های شاهد و کنترل بود. تصویر نمونه‌های آزمایشی در شکل ۳ با هم مقایسه شده‌اند.



شکل ۳- تصاویر ۴۰۰ برابر از (الف) نمونه بدون آلیاژ، (ب) با آلیاژ خارجی و (ج) با آلیاژ ایرانی.

## بحث

بعد از کارگذاری ایمپلنت در بدن، سلول‌های دفاعی از عروق خونی به سمت محل کاشت مهاجرت می‌کنند. هم زمان با حضور سلول‌های دفاعی در بافت اطراف ایمپلنت، سیال خارج سلولی<sup>۱</sup> و پروتئین‌ها تجمع می‌یابند. در نتیجه فضای سیالی نزدیک به ایمپلنت ایجاد می‌شود. در این مرحله PMNs<sup>۲</sup> و سپس منوسیت‌ها نزدیک ایمپلنت تجمع می‌یابند. بیشتر سلول‌های التهابی در فضای سیالی، کروی شکل هستند ولی سلول‌های متصل به ایمپلنت از طریق پروتئین فیبرین پهن شده هستند. با گذشت زمان (۳۰-۲۰ روز) از حجم سیال اطراف ایمپلنت کاسته شده، ماکروفاژها بدون واسطه به ایمپلنت می‌چسبند و منوسیت‌های تازه خون در محل حاضر گشته و سلول‌های فیبروبلاست کپسول فیبروز را احاطه می‌کنند (۲۳). ماکروفاژها یا سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای به هنگام حضور مواد ناشناخته در اطراف ایمپلنت ظاهر می‌گردند. این

<sup>۳</sup> ppm (part per million)

<sup>۴</sup> European Parliament and Council Directive 94/27/EC

<sup>۱</sup> Extracellular fluid

<sup>۲</sup> Polymorphonuclear granulocytes

راحتی حمله کرده، پخش می‌شوند و روی نایتینول تکثیر می‌شوند (۱۴). تحقیقات نشان داده است که زبری سطح بر جهت‌گیری سلول‌های چسبیده بی‌تأثیر است زیرا سلول‌ها در این حالت کروی‌اند (۱۴). پخش سلول‌ها نشانه‌ای از غیرسمی بودن و زیست‌سازگاری نسبتاً خوب زمینه نایتینول است. در این حالت نرمی و زبری سطح، تفاوت آشکاری بر شکل سلول کشت شده ندارد. تنها توافق فضایی و جذب مولکول‌های بیولوژیکی به ویژگی‌های سطح بستگی دارند. یک مکانیزم زنجیره مانند بیولوژیکی بر رفتار سلول‌های اطراف ایمپلنت تأثیر می‌گذارد. با گذشت زمان سلول‌های تثبیت شده به زمینه می‌چسبند و سپس پخش می‌شوند. تمام مراحل، تحت کنترل چسبندگی پروتئین‌ها است. مقدار تماس سلول با ایمپلنت بر مورفولوژی، توانایی تکثیر<sup>۱</sup> و تنوع سلول‌ها تأثیر می‌گذارد (۱۴). اگر چه چسبندگی و توانایی تکثیر سلول‌ها در سطوح نرم عموماً بیشتر است، اما آلیاژهای NiTi و Ti6Al4V که موادی زیست‌سازگارند، تکثیر بالایی را سبب می‌شوند. نمونه‌های استفاده شده در این تحقیق از سطحی صاف برخوردار بوده و توانایی تکثیر سلولی قابل قبولی داشته‌اند.

### نتیجه‌گیری

اطلاعات آزمایشی نشان می‌دهد که میزان خوردگی آلیاژ نایتینول ساخته شده در این تحقیق با مقادیر گزارش شده توسط مطالعات قبلی مربوط به نمونه‌های غیرایرانی هماهنگی داشته و طبق استانداردهای بین‌المللی موجود در محدوده قابل قبولی قرار دارد. تست‌های مربوط به زیست‌سازگاری، مقداری التهاب و واکنش جسم خارجی در همه نمونه‌ها نشان داده است. تفاوتی بین گروه تست (آلیاژ ایرانی این تحقیق)، کنترل (آلیاژ خارجی) و شاهد (بدون آلیاژ) از نظر میزان عروق وجود نداشته و تعداد آن‌ها در هر سه حالت برابر بوده است. ژانت سل در همه آزمایش‌ها دیده شده است. فیروز شدن نسج برای گروه شاهد کمترین مقدار و برای گروه کنترل بیشترین مقدار را داشته است. مقدار سلول‌های التهابی نواحی آزمایش برای گروه‌های تست و شاهد برابر بوده و از میزان مربوط به نمونه کنترل افزون‌تر شده است. نسبت نفوذ PMN برای گروه تست از دو گروه دیگر بیشتر است. ولی برای دو گروه شاهد و کنترل مقدار آن با هم برابر است. بافت جوانه در دو گروه شاهد و کنترل با هم برابر بوده و از میزان مربوط به گروه تست کمتر به دست آمده است. نتایج تجربی نشان داده است که در مجموع سازگاری نسجی آلیاژ

نمونه نایتینول ساخت داخل را در حدود همین مقدار بدست داده است.

در صورتی که به سبب حساسیت بالا، از اثرات سوء خوردگی فلز در بدن نتوان صرف‌نظر کرد، از روش‌های ارایه شده در منابع علمی برای بهبود خوردگی آلیاژ (۲۷) نیز می‌توان بهره گرفت. از جمله پارامترهای مؤثر بر خوردگی، کیفیت سطح آلیاژ است. بهبود سطح از طریق پوشش دادن آلیاژ با نیتريد تیتانیم یا پلیمرهای زیست‌سازگار میسر است.

بنابراین برای کاهش تأثیرات مربوط به خورده شدن بدون کاستن از خواص مکانیکی آلیاژ می‌توان آن را پوشش داد (۲۷). پوشش پلیمری معمولاً برای کاربردهای پزشکی به‌ویژه ایمپلنت‌های ارتوپدی مناسب نیست (۳) زیرا فصل مشترک مناسبی با نمونه ایجاد نمی‌کند. در عوض کاشت یونی می‌تواند کاملاً مطلوب واقع شود. زیرا باعث ایجاد فصل مشترک پیوسته بین سطح و حجم نمونه و دور شدن یون‌های نیکل از سطح آلیاژ شود (۲۰). برای مثال، دور شدن نیکل از سطح آلیاژ نایتینول به وسیله کاشت یون آرگون، کاملاً قابل انجام است. کاشت یون نیتروژن نیز از روش‌های بالا بردن زیست‌سازگاری آلیاژ است (۳). تفاوت کاشت یون آرگون با یون نیتروژن در افزایش سختی به‌جای مقاومت خستگی و پوششی آلیاژ است (۲۷ و ۲۸). کاشت یون در سطح نمونه سبب تنزل جریان خوردگی و بالا رفتن پتانسیل آن می‌شود. خوردگی حفره‌ای آلیاژ را نیز می‌توان از طریق کاشت یونی دو مرحله‌ای به حداقل رساند (۲۷ و ۲۹).

سرعت چسبندگی به نوع سلول و زبری سطح نیز بستگی دارد. در یکی از مطالعات نیز چنین عنوان شده که چسبندگی سلولی استئوبلاست‌ها بدون توجه به میزان زبری سطح زیاد است (۱۴). اما چسبندگی سلولی فیبروبلاست‌ها بر سطوح زبر کمتر از سطوح نرم است (۳۰). این اختلاف با گذشت زمان بیشتر می‌شود؛ زیرا استئوبلاست‌ها بر عکس فیبروبلاست‌ها رفتار می‌کنند (۳۰). در زبری‌های بالا، پروتئین‌های نشان‌گذاری شده فیبرونکتین، به جهت‌گیری پروتئین‌ها در طول شیارهای سطح توجه می‌کنند. پروتئین‌های نشان‌گذاری شده در استئوبلاست‌ها نفوذ بیشتری در سیتوپلاسم دارند (۱۴).

نتایج تحقیقات بیانگر سه مرحله مجزا در چسبندگی سلول‌ها به مواد خارجی است. ابتدا سلول‌های کروی از طریق ایجاد یک فیلم نازک، خود را روی زمینه تثبیت می‌کنند. در مرحله دوم، وقتی سلول‌ها کاملاً تثبیت شدند، به صورت مدور درآمده و سیتوپلاسم آنان پهن می‌گردد. در مرحله سوم وقتی سلول‌ها پخش می‌شوند، سیتوپلاسم پهن‌تر می‌شود. بنابراین سلول‌ها به

<sup>1</sup> Proliferation

حافظه‌دار آزمایش شده سازگاری نسبی خوبی را نشان داده‌اند.

ساخته شده توسط پژوهشگران ایرانی این تحقیق با میزان مربوط به نمونه تجاری خارجی (AO) یکسان بوده و آلیاژهای

## References

- 1- Rocher P, El Medawar LC, Hornez J, et al. Biocorrosion and Cytocompatibility Assessment of NiTi Shape Memory Alloys. *J Scripta Materialia* 2004; 50: 255-260.
- 2- Hei Q, Hong MH, Huang WM, et al. CO<sub>2</sub> Laser Annealing of Sputtering Deposited NiTi Shape Memory Thin Films. *J Micromech Microeng* 2004; 14: 950-956.
- 3- Shevchenko NT, Pham MF, Maitz M. Studies of Modified NiTi Alloy. *J Applied Surface Science* 2004; 235: 126-131.
- 4- Kapanen A, Ryhanen J, Danilov A, et al. Effects of Ni-Ti Shape Memory Metal Alloy on Bone Formation. *J Biomaterials* 2001; 22: 2475-2480.
- 5- Ryhanen J. Biocompatibility Evaluation of Nickel-Titanium Shape Memory Metal Alloy. Department of Surgery, Anatomy and Pathology, <http://herkules oulu.fi/isbn951425221/htm/index.html>, (Visited in 2003).
- ۶- صدرنژاد س.خ، نعیمی س.ت، حسن‌زاده نعمتی ن، فتحی.م. تأثیر میزان خم شدگی بر خواص بست حافظه‌دار برای اتصال استخوان. *مجله مهندسی متالورژی* ۱۸:۱۳۸۳: ۱۰-۱۶.
- 7- Kugala S, Ryhänen J, Jämsä T, et al. Bone Modeling Controlled by a Ni-Ti Shape Memory Alloy Intramedullary Nail. *J Biomaterials* 2002; 23: 2535-2543.
- 8- [http://database.cs.ualberta.ca/MEMS/sma\\_mems/bone.html](http://database.cs.ualberta.ca/MEMS/sma_mems/bone.html)
- 9- Koray K, Safak G, Adams G. Modeling and Simulation of an Artificial Muscle and Its Application to Biomimetic Robot Posture Control. *J Robotics and Autonomous Systems* 2002; 41: 225-243.
- 10- Mineta T, Mitsui T, Watanabe Y, et al. An Active Guide Wire with Shape Memory Alloy Bending Actuator Fabricated by Room Temperature Process. *Journal of Sensors and Actuators* 2002; 97-98: 632-637.
- ۱۱- مشهدی ف.ح، صدرنژاد س.خ. پدیده حافظه‌داری در ارتوپدی. *دومین کنگره ارتوپدی فنی ایران*. تهران: دانشگاه علوم پزشکی و توانبخشی. ۵ و ۶ اردیبهشت ۱۳۷۴؛ ص: ۲۵.
- 12- Kujala S. Biocompatibility and Biomechanical Aspects of Nitinol Shape Memory Metal Implants. Department of Surgery, Department of Anatomy and Cell Biology, University of Oulu, 2003 (<http://herkules oulu.fi/issn 03553221/>).
- 13- Es-Sounia M, Es-Sounib M, Fischer-Brandies H. On the Properties of Two Binary NiTi Shape Memory Alloys. Effects of Surface Finish on the Corrosion Behavior and In vitro Biocompatibility. *J Biomaterials* 2002; 23: 2887-2894.
- 14- Bogdanskia D, Manfred K, Ullera DM, et al. Easy Assessment of the Biocompatibility of Ni-Ti Alloys by In vitro Cell Culture Experiments on a Functionally Graded Ni-NiTi-Ti Material. *Biomaterials* 2002; 23: 4549-4555.
- 15- Sadrnezhaad K, Mashhadi F, Sharghi R. Heat Treatment of Ni-Ti Alloy for Improvement of Shape Memory Effect. *Journal of Materials and Manufacturing Processes* 1997; 12(1): 107-115.
- 16- <http://www.americanortho.com/>
- 17- Butler K, Benghuzzi H, Puckett A. Cytological Evaluation of the Tissue-Implant Reaction Associated with S/C and I/P Implantation of ALCAP and HA Bioceramics *in vivo*. *Pathol Res Pract* 2001 197 (1): 29-39.
- 18- Morra M, Cassinelli C, Cascardo G, et al. Surface engineering of titanium by collagen immobilization. Surface characterization and invitro and *in vivo* studies. *Biomaterials* 2003; 24: 4639-4654.
- 19- Shabalovskaya SA. Surface, Corrosion and Biocompatibility Aspects of Nitinol as an Implant Material. *Biomed Mater Eng* 2002; 12: 69-109.
- 20- Rocher P, El Medawar LC, Hornez J, et al. Electrochemical and Cytocompatibility Assessment of Nitinol Shape Memory Alloy for Orthodontic Use. *J Biomolecular Engineering* 2002; 19: 153-160.
- ۲۱- صدرنژاد س.خ، رسولی ع. خوردگی قطعات فلزی در بدن انسان. خلاصه مقالات پنجمین کنگره ملی خوردگی. تهران: دانشگاه صنعتی شریف. ۱۳-۱۱ شهریور ۱۳۷۶. ص: ۳۸۶-۳۷۰.
- 22- O'Brien BM, Carroll WJ, Kelly M. Passivation of Nitinol Wire for Vascular Implants: Demonstration of the Benefits. *J Biomaterials* 2002; 23: 1739-1748.
- 23- Holgers K, Esposito, M, Kalltrop, M, et al. Titanium in Soft Tissues. Berlin: Springer. 2001; pp: 514-550.
- 24- Ratner D, Buddy A. Perspective on Titanium Biocompatibility. In: Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. Titanium in medicine. Berlin: Springer. 2001; pp: 1-12.
- 25- Shenk R. The Corrosion Properties of Titanium and Titanium Alloys. Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. Titanium in medicine. Berlin: Springer. 2001; pp: 145-171.
- 26- Bernauer J, Hogchoertler G, Kristz K, et al. Corrosion Behavior and Nickel Release of Alloys with Various Nickel Contents. Salforth H, Revell P. *Materials for Medical Engineering*. Germany: WILEY-VCH. 2000; 2: 204-209.
- 27- Shevchenko NT, Pham MF, Maitz M. Studies of Modified NiTi Alloy. *Appl Surf Sci* 2004; 235: 126-131.
- 28- Pelletier H, Muller D, Mille P, et al. Effect of High Energy Argon Implantation into NiTi Shape Memory Alloy. *Journal of Surface and Coatings Technology* 2002; 158-159: 301-308.
- 29- Poona RWY, Yeungb KWK, Liua XY, et al. Carbon Plasma Immersion Ion Implantation of Nickel-Titanium Shape Memory Alloys. *J Biomaterials* 2005; 26: 2265-2272.
- 30- Wirtha C, Comtea V, Lagneau C, et al. Nitinol Surface Roughness Modulates In vitro Cell Response: A Comparison Between Fibroblasts and Osteoblasts. *Mater Sci Eng C* 2005; 25: 51-60.

