

مروری بر ساختار هیدروکسی آپاتیت بارگذاری شده با آنتی بیوتیک‌های سیستمیک به عنوان سیستم رساننده‌ی آنتی بیوتیک در پوشش‌دهی شانزهای ارتوپدی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۹

خلاصه

مقدمه

بروز عفونت بعنوان یکی از عوارض جراحی‌های ارتوپدی، عواقب بدی برای بیمار و سیستم مراقبت‌های بهداشتی دارد. به طور کلی بافت استخوان به دلیل تشکیل لایه‌ی زیستی روی تثبیت کننده (فیکساتور) کاشته شده در محل، تحلیل می‌رود و این امر منجر به شکسته شدن ایمپلنت عفونی و متعاقبا ایجاد التهاب موضعی و تخریب استخوان می‌گردد. در این مقاله مروری، تأثیر هیدروکسی آپاتیت (HA) پوشش‌دهی شده بوسیله‌ی آنتی بیوتیک‌های سیستمیک، به دلیل فعالیت زیستی موثر و ساختار شیمیایی مناسب، در درمان‌های حوزه‌ی ارتوپد مورد بررسی قرار داده می‌شود. ونکومایسین، جنتامایسین و توبرامایسین آنتی بیوتیک‌های رایج در جراحی‌های ارتوپدی می‌باشند. استفاده از آنتی بیوتیک‌های ذکر شده به صورتی تزریقی نمی‌تواند بصورت موثری عفونت ایجاد شده بر روی سطح ایمپلنت را کاهش داده و یا درمان کند. در این راستا استفاده از پوشش‌های آنتی بیوتیک‌دار بر روی سطح ایمپلنت می‌تواند روش موثرتری در کنترل عفونت بعد از جراحی-های ارتوپدی باشد. مطالعات نشان می‌دهند که ایمپلنت‌های پوشش داده شده با هیدروکسی آپاتیت بارگذاری شده با آنتی بیوتیک‌ها، انتخاب مناسبی برای کاهش زمان بهبودی، کاهش بروز درد و رشد همزمان استخوان جدید روی ایمپلنت هستند. محققان نشان دادند که فعالیت ضدباکتریایی و کاربردهای بالینی ایمپلنت‌های پوشش‌دهی شده با هیدروکسی آپاتیت به همراه آنتی بیوتیک‌ها، در جراحی‌های ارتوپدی بسیار موثر می‌باشند. تمامی آنتی بیوتیک‌های مورد بررسی نتایج مطلوبی را در خصوص درمان عفونت از خود نشان دادند. جنتامایسین در طی فرآیند داوررسانی با وقوع احتراق همراه است و در مجاورت با یک پلیمر تأثیر بهتری خواهد داشت. هم‌چنین استفاده از توبرامایسین به دلیل بروز سمیت بالا دارای محدودیت می‌باشد. ولی ونکومایسین با توجه به میزان زمان رهایش طولانی‌تر خود و کمترین میزان سمیت در مقایسه با آنتی بیوتیک‌های دیگر، می‌تواند به عنوان دارویی با نتایج بالینی موفق‌تر در بارگذاری در هیدروکسی آپاتیت به منظور پوشش‌دهی شانزهای ارتوپدی مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی

هیدروکسی آپاتیت، آنتی بیوتیک، فعالیت آنتی باکتریال، ونکومایسین

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

مهرنوش نخعی^۱

نفیسه جیرفتی^۱

محمد حسین ابراهیم زاده^۱

علی مرادی^{۱*}

^۱گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی مرکز تحقیقات ارتوپدی بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

Email: MoradiAL@mums.ac.ir

مقدمه

در علم پزشکی، بیماری‌های مربوط به استخوان معمولاً ناشی از رشد غیرطبیعی استخوان، تومرها و یا ناشی از آسیب‌های فیزیکی و خارجی می‌باشد. عفونت‌های مربوط به استخوان عموماً بوسیله‌ی جراحی مورد درمان قرار می‌گیرند (۱). استفاده از ایمپلنت‌های خارجی برای کنترل آسیب‌های ارتوپدی، شکستگی‌های باز، شکستگی‌های اطراف مفاصل، دررفتگی مفاصل و کمک به اصلاح ناهنجاری‌ها و رفع عفونت‌ها حین عمل جراحی جزو پرکاربردترین روش‌ها در جراحی ارتوپدی می‌باشد. هم‌چنین در کودکان عموماً از ایمپلنت‌های حلقوی خارجی برای شکستگی‌های باز ساق پا استفاده می‌شود زیرا این روش به استراحت پس از جراحی نیاز ندارد (۲). عموماً بروز عفونت یکی از عوارض جراحی‌های ارتوپدی است که عواقب بدی برای بیمار و سیستم مراقبت‌های بهداشتی به دنبال دارد (۳). به طور کلی از بین رفتن بافت استخوان به دلیل تشکیل لایه‌ی زیستی روی فیکساتور کاشته شده، رخ می‌دهد و منجر به شکسته شدن ایمپلنت عفونی و متعاقباً، ایجاد التهاب موضعی و تخریب استخوان می‌گردد (۳).

استخوان‌های بدن، به طور کلی، از ۶۰ درصد ماده معدنی و ۴۰ درصد ماده آلی تشکیل شده‌اند (۴). به طور کلی دو نوع بافت استخوانی در اسکلت یافت می‌شود که به آنها استخوان سفت و فشرده و دیگری قشر اسفنجی یا تراپیکولار نام دارند (۴). استخوان متراکم را می‌توان در گروه استخوان‌های بلندبافت و بافت اسفنجی استخوان را در حفره‌های استخوانی مشاهده کرد که شامل مغز استخوان خونساز هستند (۵، ۶). بخش معدنی استخوان عمدتاً از هیدروکسی‌آپاتیت (یون‌های کلسیم و فسفات) (HA) تشکیل شده است (۷). در فرآیند استخوان‌سازی در بدن، بلورهای هیدروکسی‌آپاتیت در منافذ خاصی از کلاژن رسوب می‌کنند و با تکمیل استحکام کششی کلاژن باعث استحکام مکانیکی استخوان می‌شوند (۷، ۸).

تاکنون انواع مختلفی از هیدروکسی‌آپاتیت مانند هیدروکسی‌آپاتیت پوشش‌دهی شده با آنتی‌بیوتیک،

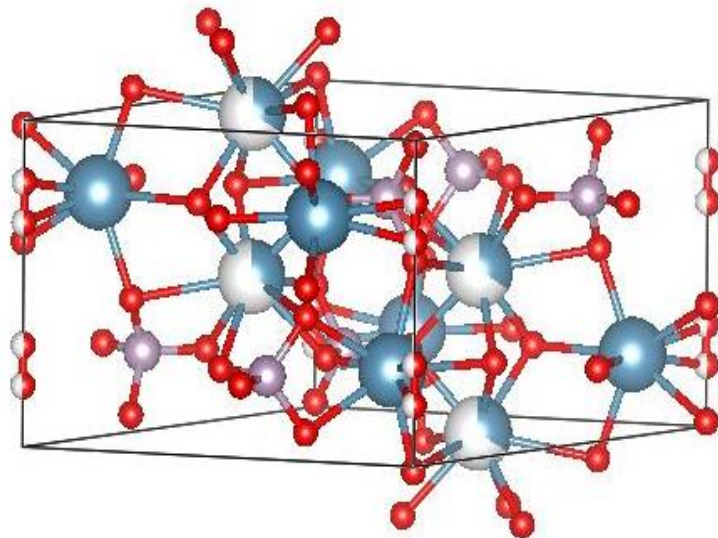
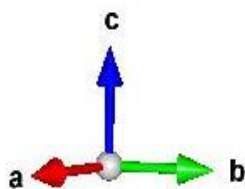
هیدروکسی‌آپاتیت جانشانی شده با یونها و کامپوزیت‌های پلیمری هیدروکسی‌آپاتیت در جراحی‌های ارتوپدی مورد استفاده قرار داده شده است (۹). همان‌گونه که پیشتر بیان شد در حین جراحی‌های ارتوپدی عفونت‌هایی بوجود می‌آیند که رفع آن به زمان و مراقبت‌های ویژه‌ای نیاز دارد. در این راستا، باکتری‌های گرم مثبت نظیر استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) و گرم منفی نظیر اشریشیا کولای (*Escherichia coli*)، رایج‌ترین باکتری‌هایی هستند که در بررسی فعالیت ضدباکتریایی در جراحی‌های ارتوپدی مورد مطالعه قرار می‌گیرند (۹). باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی به ترتیب با میزان مقاومت ۳۶ و ۳۲ درصد، شایع‌ترین نوع باکتری در عفونت‌های عمیق بعد از جراحی هستند. آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از پرکاربردترین داروها در برطرف کردن عفونت‌ها و کنترل و مقاومت در مقابل باکتری‌های نام‌برده در جراحی‌های ارتوپدی می‌باشند (۱۰، ۱۱). برای کنترل مقاومت آنتی‌بیوتیک‌ها، معمولاً از الکل ۷۰ درصد استفاده می‌شود (۱۲). برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها نظیر جنتامایسین و ونکومایسین به عنوان پوشش برای ایمپلنت‌ها استفاده می‌شدند (۱۲). از میان تمام پوشش‌دهی‌های انجام شده بر روی ایمپلنت‌ها، پوشش‌دهی بوسیله‌ی هیدروکسی‌آپاتیت به عنوان یک ماده زیست فعال، به عنوان یک روش موثر شناخته شده است (۱۳). ولی از آنجایی که کنترل عفونت و بهبود روند درمان بیماران مبتلا به نقص یا شکستگی استخوان از اهمیت بسزایی برخوردار است، لازم است تا پژوهش‌های گسترده‌تری در جهت بهبود عملکرد هیدروکسی‌آپاتیت انجام شود. به ویژه بررسی روش‌های پیشگیری و درمان عفونت‌های بعد از عمل‌های جراحی از اهمیت بالایی برخوردار است. در این راستا، در این مقاله مروری، پژوهش‌های پیشین انجام شده بر روی اثرات درمانی پوشش‌دهی ایمپلنت‌های ارتوپدی با هیدروکسی‌آپاتیت بارگذاری شده با سه نوع آنتی‌بیوتیک شامل: ونکومایسین،

چهار اتم اکسیژن به یک اتم فسفر وصل شده اند و ساختار PO_4 را بوجود می آورند. نسبت کلسیم به فسفر در هیدروکسی آپاتیت مقدار $1/67$ است (۱۶). در واقع دو مکان به وسیله یون های هیدروکسید اشغال شدند و با یکدیگر برهم نهی دارند (۱۷). ساختار شیمیایی هیدروکسی آپاتیت پیچیده است زیرا این امکان وجود دارد که کلسیم، فسفات و یون های هیدروکسید با کاتیون ها و آنیون ها جانشانی شوند (۱۳). طرحواره ای از ساختار شیمیایی هیدروکسی آپاتیت در شکل ۱ نشان داده شده است. هر چند هیدروکسی آپاتیت به عنوان بخشی از استخوان، در بدن به طور طبیعی نیز وجود دارد، با این حال به صورت آزمایشگاهی نیز قابل تهیه می باشد (۱۳). تهیه هیدروکسی آپاتیت بسیار شبیه به تهیه کانی های استخوانی دیگر است و تمایل زیادی به همپوشانی با بافت سخت از خود نشان می دهد (۷). تفاوت هیدروکسی-آپاتیتی که به طور طبیعی در بدن وجود دارد و هیدروکسی-آپاتیتی که به صورت مصنوعی در آزمایشگاه تولید می شود این است که نوع مصنوعی آن ضعیف تر از نوع طبیعی موجود در بدن بوده و خاصیت زیست فعالیت پذیری نوع مصنوعی از نوع طبیعی هیدروکسی آپاتیت کمتر است (۱۳).

جنتامایسین و توبرامایسین مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته و نتایج آن جهت مقایسه با یکدیگر گزارش شده اند.

۲- ساختار هیدروکسی آپاتیت

هیدروکسی آپاتیت یک ساختار سرامیکی از کلسیم فسفات با فرمول شیمیایی: $Ca_5(PO_4)_3(OH)$ می باشد. در واقع هیدروکسی آپاتیت یک ماده معدنی مهم است که در ساختار استخوان و دندان وجود دارد (۱۴). هیدروکسی آپاتیت از لحاظ ترمودینامیکی مقاوم ترین ترکیب در بدن است و می تواند پایداری مکانیکی استخوان را افزایش دهد و به علاوه، می تواند به عنوان ترکیبی مهم در بهبود استخوان مورد استفاده قرار گیرد زیرا خاصیت زیست فعالی دارد و ساختاری مشابه بافت های طبیعی استخوان بدن دارد (۱۵). در ساختار شیمیایی هیدروکسی آپاتیت یون های کلسیم و فسفات در دو مکان بلورنگاری $M1$ و $M2$ قرار می گیرند (در این رابطه M ، یکی از یون های دو ظرفیتی است) و ساختمان شبکه هیدروکسی آپاتیت را تشکیل می دهند. در مکان $M1$ ، چهار اتم کلسیم به وسیله نه اتم اکسیژن احاطه شده اند (۱۶). در مکان $M2$ ، نیز ۶ اتم اکسیژن باقی مانده به وسیله ۶ عدد اتم کلسیم دیگر احاطه شده اند و هر



شکل ۱. طرحواره ای از ساختار هیدروکسی آپاتیت؛ کره های آبی یون کلسیم، کره های بنفش یون فسفر و کره های قرمز یون اکسیژن را نشان می دهند؛ کره های بنفش به همراه چهار یون اکسیژن ساختار PO_4 و دو کره تنهای متصل به همدیگر ساختار هیدروکسید را نشان می دهند.

۳- هیدروکسی آپاتیت به عنوان سیستم رساننده

آنتی بیوتیک

در سال‌های اخیر استفاده از آنتی بیوتیک‌ها به منظور کاهش هزینه‌های درمان و کاهش مدت بستری شدن بیماران در بیمارستان، بسیار مورد توجه قرار گرفتند (۱۸، ۱۹). بدین-منظور استفاده از بارگذاری آنتی بیوتیک‌های زیست تخریب-پذیر در ساختار هیدروکسی آپاتیت، به منظور پوشش‌دهی ایمپلنت‌های ارتوپدی در سیستم دارورسانی (DDS) بسیار مورد توجه قرار گرفتند (۲۰).

براساس تحقیقاتی که تاکنون انجام گرفته، از میان تمام سیستم‌های دارورسانی، استفاده از هیدروکسی آپاتیت به عنوان پوشش‌دهنده ایمپلنت‌ها در جراحی‌های ارتوپدی برای ایجاد سطح بالایی از استحکام پیوندی در اتصالات مولکولی مختلف مورد توجه بسیاری قرار گرفته است (۲۱، ۲۲). علاوه بر آن، هیدروکسی آپاتیت به دلیل انحلال پذیری و انعطاف پذیری بالا به عنوان انتخاب قابل قبولی در سیستم‌های دارورسانی مورد توجه قرار می‌گیرند (۲۳، ۲۴). براساس مطالعات پیشین محققان، استفاده از هیدروکسی آپاتیت با ساختار غیر آلی و غیرسمی، می‌تواند به عنوان ماده سودمندی برای پوشش‌دهی ایمپلنت‌ها به همراه آنتی بیوتیک در کاربردهای مهندسی بافت استخوان مورد توجه قرار گیرد (۲۵، ۲۶).

۴- آنتی بیوتیک‌های استفاده شده در پوشش‌دهی

با هیدروکسی آپاتیت به عنوان سیستم دارورسانی

امروزه وجود عفونت‌های بافت استخوان به عنوان یکی از عوارض جانبی جراحی‌های ارتوپدی، محققان را بر آن داشت تا راهی برای حل این مشکل بیابند (۲۷). براین اساس آنتی بیوتیک درمانی به عنوان درمان اصلی این عوارض معرفی شدند (۲۸). مدت زمان تأثیرگذاری آنتی بیوتیک‌ها در بیماران حدود سه هفته به طول می‌انجامد و استفاده از مقدار زیاد این داروها برای افزایش فعالیت آنتی باکتریالی آن می‌تواند منجر به تجمع مواد سمی در بدن و بروز عوارضی مانند سمیت گوش، آلرژی، سمیت کبدی و حتی سمیت کلیوی در بیمار شود (۲۷). براین اساس، یافتن روشی برای

رفع مشکلات استفاده از این داروها با دوز بالا، بسیار حائز اهمیت است. در سال‌های اخیر نشان داده شده است که انتقال آنتی بیوتیک در بدن بیمار با استفاده از سیستم دارورسانی DDS می‌تواند عوارض جانبی استفاده از این داروها را کاهش دهد (۲۹). لذا، هیدروکسی آپاتیت با داشتن ساختاری متخلخل به طور گسترده به عنوان پیکره اصلی فرآیند DDS مورد استفاده قرار می‌گیرد. در نتیجه امکان پوشش‌دهی موثر آنتی بیوتیک‌ها برای استفاده طولانی، با دوز بالا، میسر خواهد شد (۳۰).

همانطور که قبلاً بیان شد، شکل و اندازه ذرات یک آنتی-بیوتیک بر عملکرد آن در فرآیند دارورسانی DDS تأثیرگذار خواهد بود. علاوه بر آن، ضخامت پیکره اصلی که به عنوان ماده پوشش‌دهی استفاده می‌شود (در این مقاله هیدروکسی آپاتیت) نیز در فرآیند ره‌ایش آنتی بیوتیک‌ها موثر است (۳۰). بدین منظور محققین از آنتی بیوتیک‌هایی نظیر ونکوماکسین (VCM)، جنتامایسین (GT) و توبرامایسین (T) برای بهبود کارایی بالینی هیدروکسی آپاتیت استفاده کردند (۳۱). در این راستا، در ادامه، اثرات پوشش‌دهی هیدروکسی آپاتیت با آنتی بیوتیک‌های نامبرده در فرآیند دارورسانی DDS در پیوندهای استخوانی بررسی خواهند شد.

۴-۱- هیدروکسی آپاتیت پوشش‌دهی شده با

ونکوماکسین

امروزه هیدروکسی آپاتیت به شکل گرانول، پودر و یا به صورت پوشش بر روی بستر استخوان و یا ایمپلنت، کاربردهای متعددی دارد (۳۲). این سرامیک معمولاً با گزینه‌هایی مانند پلی کاپرولاکتون (PCL) ترکیب می‌شود تا خواص زیست‌فعالی بهتری را از خود نشان دهد (۳۳، ۳۴). پودر هیدروکسی آپاتیت به دلیل دارا بودن سطح گسترده، جذابیت بیشتری نسبت به نوع گرانول آن دارد ولی نوع پودری آن خواص مکانیکی ضعیف‌تری را نسبت به نوع گرانول، از خود نشان می‌دهد (۳۲). بدین منظور، استفاده از هیدروکسی آپاتیت در اندازه کوچک‌تر به دلیل داشتن خواص مکانیکی بهتر در درمان‌های ارتوپدی پیشنهاد می‌شود

(۳۳, ۳۵). همانطور که پیشتر بیان شد برای از بین بردن نواقص موجود در هیدروکسی آپاتیت، می‌توان آن را بوسیله‌ی آنتی-بیوتیک‌ها پوشش‌دهی کرد تا کاربردهای بالینی موفقیت‌آمیزی از خود نشان دهد (۳۶). در مطالعاتی که تاکنون انجام پذیرفته‌است، نشان داده شده است که آنتی-بیوتیک‌ها قدرت هیدروکسی آپاتیت را افزایش داده و به علاوه، زبری سطح آن را نیز بهبود می‌بخشند (۳۶).

این آنتی‌بیوتیک، فعالیت ضد میکروبی مطلوبی در سیستم دارورسانی DDS در حضور هیدروکسی آپاتیت نشان داده است. به همین دلیل به طور گسترده می‌تواند در مهندسی بافت استخوان برای محافظت در برابر عفونت استفاده شود (۳۷). هی- وان و همکارانش در مطالعات خود نشان دادند که هیدروکسی آپاتیت پوشش داده شده با آنتی‌بیوتیک در

مقایسه با هیدروکسی آپاتیت بدون پوشش، دارو را در زمان طولانی‌تری آزاد می‌کند (۳۸). مقادیر آزادسازی دارو در هیدروکسی آپاتیت بدون پوشش و با پوشش در مقادیر رهاسازی کم (L) و زیاد (H) و نکومایسین در جدول ۱ گزارش شدند (۳۷). داده‌های به‌دست‌آمده نشان می‌دهند که تفاوت مقدار رهاسازی و نکومایسین در سطوح بالا و پایین زیاد نیست بلکه مابین هیدروکسی آپاتیت پوشش‌دهی شده و پوشش‌دهی نشده تفاوت بارزی وجود دارد. به‌گونه‌ای که رهاسازی دارو در نمونه‌های پوشش‌دهی شده در زمان طولانی‌تری اتفاق می‌افتد. در نتیجه استفاده از و نکومایسین عملکرد سیستم دارورسانی DDS را در رفع عفونت‌های استخوانی بهبود می‌بخشد (۳۷).

جدول ۱. مقدار کاهش دارو در ایمپلنت‌هایی که در آنها هیدروکسی آپاتیت با و نکومایسین پوشش‌دهی شده و یا نشده باشند (۳۷).

مقدار کاهش دارو (%)	مقدار کاهش دارو (%)	مقدار کاهش دارو (%)	مقدار کاهش دارو (%)	زمان رهایش دارو (ساعت)
پوشش‌دهی شده با رهایش زیاد (H)	پوشش‌دهی شده با رهایش کم (L)	پوشش‌دهی نشده با رهایش زیاد (H)	پوشش‌دهی نشده با رهایش کم (L)	۱
۴۳٫۶	۴۴٫۴	۸۲٫۳	۷۰٫۶	
۸۲٫۹	۸۴٫۴	۹۸٫۸	۹۴٫۴	۷۲

استفاده می‌شود (۲۹). جنتامایسین با پوشش‌دهی هیدروکسی-آپاتیت به‌عنوان یک عامل ضدباکتری در سیستم دارورسانی DDS استفاده می‌شود (۴۲). در واقع پس از انحلال کامل جنتامایسین در هیدروکسی آپاتیت، احتراق صورت می‌گیرد و در نتیجه بعد از انحلال کامل جنتامایسین در هیدروکسی آپاتیت و وقوع احتراق، کاهش وزن اتفاق می‌افتد. موریس و همکارانش نشان دادند که رهایش دارو، زمانی که سیستم دارورسانی (DDS) هیدروکسی آپاتیت با جنتامایسین پوشش‌دهی شده‌است پس از ۲۴ ساعت، تنها حدود ۷۵ درصد و زمانی که بدون پوشش است حدود ۹۰ درصد بوده است (۴۳). هم‌چنین آنها نشان دادند که تخلخل سطح هیدروکسی آپاتیت در رهایش یک آنتی‌بیوتیک موثر خواهد بود؛ علاوه‌بر آن، استفاده از پوشش‌های پلیمری نظیر

در سال ۲۰۱۶، والدین و همکارانش نشان دادند که و نکومایسین می‌تواند در برابر باکتری‌های گرم مثبت مقاومت کرده و این آنتی‌بیوتیک نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها سمیت کمتری دارد (۳۸, ۳۹). حلالیت این آنتی‌بیوتیک در محلول هیدروکسی-آپاتیت به pH زمان و دما بستگی دارد (۴۰). مناسب‌ترین pH برای حلالیت بهتر هیدروکسی آپاتیت و و نکومایسین مقدار حدود ۷ می‌باشد (۴۱).

۲-۴- هیدروکسی آپاتیت پوشش‌دهی شده با جنتامایسین

جنتامایسین یکی از آنتی‌بیوتیک‌های خانواده آمینوگلیکوزیدها است و معمولاً برای مقابله با عفونت‌های باکتری‌های گرم منفی

پلی متی متاکریلات (PMMA) منجر به کاهش انرژی جنبشی آزاد شده توسط جنتامایسین خواهد شد (۴۳).

به طور کلی راه‌های مختلفی برای تعیین درصد مناسب جنتامایسین برای پوشش دهی هیدروکسی آپاتیت وجود دارد. به عنوان مثال، برهم کنش‌های یونی و جذب فیزیکی می‌تواند تعیین کننده مقدار مناسب جنتامایسین باشند (۴۴). در این میان، تلر و همکاران، از دو روش مختلف برای پوشش دهی هیدروکسی آپاتیت با جنتامایسین استفاده کردند: روش اول روش غوطه وری (PB) و روش دوم روش پوشش خلا (SDS) بوده است (۴۵). بر اساس نتایج به دست آمده روش غوطه وری کارایی بیشتر و مناسب تری را نسبت به روش پوشش خلا از خود نشان داده است. ولی نحوه جایگزینی جنتامایسین در بافت استخوان در هر دو روش یکسان و سرعت رهاسازی آنتی بیوتیک در نمونه هیدروکسی آپاتیت پوشش داده شده سریع تر از بدون پوشش بوده است (۴۶). به علاوه، جنتامایسین می‌تواند استخوان را در برابر حملات میکروبی محافظت کند و این ویژگی پس از پوشش دهی هیدروکسی آپاتیت افزایش می‌یابد (۴۷).

۳-۴- هیدروکسی آپاتیت پوشش دهی شده با توبرامایسین

همانطور که قبلاً بیان شد هیدروکسی آپاتیت پوشش دهی شده با آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند از بروز نواقص ایمپلنت در جراحی‌های ارتوپدی (BET) به ویژه در ناحیه لگن جلوگیری کند و منجر به مهار فعالیت‌های میکروبی ایمپلنت‌ها شود (۴۸). استفاده از توبرامایسین به عنوان یک آنتی بیوتیک پر کاربرد در ارتوپد، یکی

از راه‌های جلوگیری از رشد میکروب‌ها در کاربردهای بالینی و BTE می‌باشد (۳۱). این آنتی بیوتیک می‌تواند در برابر رشد باکتری‌های گرم مثبت نظیر استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس (Epidermidis Staphylococuse) و استافیلوکوکوس اورئوس (S. aureus) مقاومت کند (۳۱).

مایکلا و همکارانش نشان دادند که مقدار توبرامایسین در یک محلول باید تا ۴۰۰ میکروگرم در میلی لیتر باشد تا در کاربردهای بالینی موثر واقع شود (۴۹). بیشتر از این مقدار می‌تواند در بدن انسان تأثیر منفی داشته باشد زیرا فعالیت متابولیک بدن را دچار اختلال خواهد کرد (۳۱). حال آنکه با پوشش دهی هیدروکسی-آپاتیت به وسیله توبرامایسین با مقدار کمتر از مقدار بیان شده در بالا، می‌توان عمل دارورسانی را بهبود بخشید. در واقع مقدار مناسب توبرامایسین منجر به فعالیت ضد باکتریایی در بدن خواهد شد (۵۰). به علاوه، استفاده از توبرامایسین در درمان زخم‌های عفونی در جراحی‌های ارتوپدی بسیار موثر است (۵۱). جانسون و همکارانش برای نشان دادن تأثیر توبرامایسین در پوشش دهی هیدروکسی آپاتیت در فرآیند دارورسانی DDS، سه محلول ۴، ۲۰ و ۴۰ میلی گرم بر میلی لیتر توبرامایسین را تهیه نمودند (۵۱). مقدار رهایش مورد نظر از این پوشش دهی در جدول ۲ گزارش شده است. همان گونه که در این جدول دیده می‌شود مقدار رهایش در نمونه ای که مقدار ۴۰ میلی گرم بر میلی لیتر توبرامایسین دارد در زمان ۱۰ دقیقه از بقیه مقادیر بیشتر بوده به گونه ای که حتی پس از گذشت ۲ روز هم چنان رهایش در این دارو بیش از سایر نمونه‌ها مشاهده می‌شود (۵۱).

جدول ۲. مقادیر رهایش توبرامایسین در شرایط بالینی (۳۷ درجه سانتی گراد در PBS) در فرآیند دارورسانی هیدروکسی آپاتیت (۵۱).

مقدار رهایش (µg)	۱۰ دقیقه	۳۰ دقیقه	۶۰ دقیقه	۴ ساعت	۲ روز
۴ میلی گرم بر میلی لیتر توبرامایسین	۱۶۱	۸	۵	۵	۰
۲۰ میلی گرم بر میلی لیتر توبرامایسین	۷۵۸	۴۲	۶	۶	۴
۴۰ میلی گرم بر میلی لیتر توبرامایسین	۱۴۸۶	۷۱	۸	۶	۵

۵- خلاصه و چشم‌انداز آینده

عفونت‌های استخوانی در جراحی‌های ارتوپدی چالش بزرگی در ترمیم بافت اسکلت بدن به شمار می‌روند. هیدروکسی آپاتیت به عنوان یک سیستم دارورسان در جراحی‌ها به کار می‌رود. به همین دلیل پوشش‌دهی آن با آنتی بیوتیک‌ها در تسریع و بهبود عملکرد هیدروکسی آپاتیت در سیستم دارورسانی نقش مهمی را ایفا خواهد کرد. استفاده مستقیم از آنتی بیوتیک در ناحیه‌ای که عفونت دارد می‌تواند تا حدود زیادی عفونت‌ها را کاهش دهد. در این مقاله مروری نشان داده شده است که اثرات پوششی آنتی بیوتیک‌ها در هیدروکسی آپاتیت روش خوبی برای بهبود عملکرد هیدروکسی آپاتیت در فرآیند دارورسانی DDS است. تمامی آنتی بیوتیک‌های مورد بررسی نتایج مطلوبی را در خصوص درمان عفونت از خود نشان دادند. بر اساس نتایج گزارش شده از پژوهش‌های پیشین در این مقاله و مقایسه رفتار آنتی بیوتیک‌ها با یکدیگر، مشخص شده است که ونکومايسين

دارای زمان رهایش طولانی‌تری نسبت به سایر آنتی بیوتیک‌های مورد بررسی در این مقاله مروری بوده است و علاوه بر آن، سمیت ونکومايسين کمتر از جنتامایسین و توبرامایسین می‌باشد. همین ویژگی سبب می‌شود تا بتوان غلظت بیشتری از این آنتی بیوتیک را برای پوشش‌دهی هیدروکسی آپاتیت در شانزهای ارتوپدی استفاده کرد. جنتامایسین نیز به همراه یک پلیمر تأثیرگذارتر است و همین فرآیند را دشوارتر می‌نماید و علاوه بر آن انجام فرآیند پوشش‌دهی با این آنتی بیوتیک با احتراق همراه است. ونکومايسين هم دارای مقدار سمیت بالایی است و مقدار مصرف مجاز آن در بدن محدود است. ولی همان‌گونه که در متن مقاله بیان شد استفاده از دوز موثر در این خصوص بسیار حایز اهمیت است. به طور کلی، ونکومايسين با توجه به میزان رهایش طولانی‌تر خود و کمترین میزان سمیت در مقایسه با آنتی بیوتیک‌های دیگر، می‌تواند به عنوان دارویی با نتایج بالینی موفق‌تر در بارگذاری در هیدروکسی آپاتیت به منظور پوشش‌دهی شانزهای ارتوپدی مورد استفاده قرار گیرد.

References

۱. Balogh ZJ, Reumann MK, Gruen RL, Mayer-Kuckuk P, Schuetz MA, Harris IA, et al. Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries. *The Lancet*. 2012;380(9847):1109-19.
۲. Mita M, Nozaka K, Miyakoshi N, Shimada Y. Open tibial shaft fracture in a boy with autism spectrum disorder treated using a ring external fixator: A case report. *Trauma Case Reports*. 2021;34:100502.
۳. Dibartola AC, Swearingen MC, Granger JF, Stoodley P, Dusane DH. Biofilms in orthopedic infections: a review of laboratory methods. *Apmis*. 2017;125(4):418-28.
۴. Inzana JA, Schwarz EM, Kates SL, Awad HA. A novel murine model of established Staphylococcal bone infection in the presence of a fracture fixation plate to study therapies utilizing antibiotic-laden spacers after revision surgery. *Bone*. 2015;72:128-36.
۵. Hart NH, Nimphius S, Rantalainen T, Ireland A, Sifarikas A, Newton R. Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2017;17(3):114.
۶. Markel MD. Bone structure and the response of bone to stress. *Equine fracture repair*. 2019:1-11.
۷. Black JD, Tadros BJ. Bone structure: from cortical to calcium. *Orthopaedics and Trauma*. 2020;34(3):1۳-۹.
۸. Ralston SH. Bone structure and metabolism. *Medicine*. 2013;41(10):581-5.
۹. Uysal I, Yilmaz B, Evis Z. Zn-doped hydroxyapatite in biomedical applications. *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2021;57(3):869-97.
۱۰. Hardski D, Gaski G, Joshi M, Venezia R, Nascone JW, Sciadini MF, et al. Can applied external fixators be sterilized for surgery? A prospective cohort study of orthopaedic trauma patients. *Injury*. 2016;47(12):2679-82.
۱۱. Torbert JT, Joshi M, Moraff A, Matuszewski PE, Holmes A, Pollak AN, et al. Current bacterial speciation and antibiotic resistance in deep infections after operative fixation of fractures. *Journal of orthopaedic trauma*. 2015;29(1):7-17.

۱۲. Gherasim O, Grumezescu AM, Grumezescu V, Negut I, Dumitrescu MF, Stan MS, et al. Bioactive coatings based on hydroxyapatite, kanamycin, and growth factor for biofilm modulation. *Antibiotics*. 2021;10(2):160.
۱۳. Khalid H, Chaudhry AA. Basics of hydroxyapatite—structure, synthesis, properties, and clinical applications. *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*: Elsevier; 2020. p. 85-115.
۱۴. Feroz S, Khan AS. Fluoride-substituted hydroxyapatite. *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*: Elsevier; 2020. p. 175-96.
۱۵. Kalita SJ, Bhardwaj A, Bhatt HA. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering. *Materials Science and Engineering: C*. 2007;27(3):441-9.
۱۶. Irfan M, Irfan M. Overview of hydroxyapatite; composition, structure, synthesis methods and its biomedical uses. *Biomedical Letters*. 2020;6(1):۱۷-۲۲.
۱۷. Mostafa NY, Brown PW. Computer simulation of stoichiometric hydroxyapatite: Structure and substitutions. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 2007;68(3):431-7.
۱۸. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *The American journal of medicine*. 2001;111(7):528-34.
۱۹. Kanellakopoulou K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs*. ۱۲۲۳-۳۲:(۶)۵۹:۲۰۰۰ .
۲۰. Krisanapiboon A, Buranapanitkit B, Oungbho K. Biocompatibility of hydroxyapatite composite as a local drug delivery system. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2006;14(3):315-8.
۲۱. Morris LM, Bajpai PK. Development of a resorbable tricalcium phosphate (TCP) amine antibiotic composite. *MRS Online Proceedings Library (OPL)*. 1987;110.
۲۲. Pham HH, Luo P, Génin F, Dash AK. Synthesis and characterization of hydroxyapatite-ciprofloxacin delivery systems by precipitation and spray drying technique. *AAPS PharmSciTech*. 2002;3(1):1-9.
۲۳. Kamegai A, Shimamura N, Naitou K, Nagahara K, Kanematsu N, Mori M. Bone formation under the influence of bone morphogenetic protein/self-setting apatite cement composite as a delivery system. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 1994;4(4):291-307.
۲۴. Otsuka M, Nakahigashi Y, Matsuda Y, Fox JL, Higuchi WI. A novel skeletal drug delivery system using self-setting calcium phosphate cement. 7. Effect of biological factors on Indomethacin release from the cement loaded on bovine bone. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1994;83(11):1569-73.
۲۵. Numata I, Cochrane MA, Souza Jr CM, Sales MH. Carbon emissions from deforestation and forest fragmentation in the Brazilian Amazon. *Environmental Research Letters*. 2011. ۰۴۴۰۰۳:(۴)۶;
۲۶. Winckler S, Overbeck J, Meffert R, Törmälä P, Spiegel H-U. Resorbable ciprofloxacin/polyglycol acid carrier in the local therapy of chronic osteitis. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 1995;5(2):133-7.
۲۷. Kolmas J, Krukowski S, Laskus A, Jurkitewicz M. Synthetic hydroxyapatite in pharmaceutical applications. *Ceramics International*. 2016;42(2):2472-87.
۲۸. Kalalinia F, Taherzadeh Z, Jirofti N, Amiri N, Foroghina N, Beheshti M, et al. Evaluation of wound healing efficiency of vancomycin-loaded electrospun chitosan/poly ethylene oxide nanofibers in full thickness wound model of rat. *International journal of biological macromolecules*. 2021;177:100-10.
۲۹. Szurkowska K, Laskus A, Kolmas J. Hydroxyapatite-based materials for potential use in bone tissue infections. *Hydroxyapatite—Advances in Composite Nanomaterials, Biomedical Applications and Its Technological Facets*; Thirumalai, J, Ed. 2018:109-35.
۳۰. Chai F, Hornez J-C, Blanchemain N, Neut C, Descamps M, Hildebrand H. Antibacterial activation of hydroxyapatite (HA) with controlled porosity by different antibiotics. *Biomolecular engineering*. 2007;24(5):510-4.
۳۱. Nijhof MW, Dhert WJ, Fler A, Vogely HC, Verbout AJ. Prophylaxis of implant-related staphylococcal infections using tobramycin-containing bone cement. *Journal of biomedical materials research*. 2000;52(4):754-61.
۳۲. Akashi M, Tsuruta T, Hayashi T, Kataoka K, Ishihara K, Kimura Y. *Polymer Drugs and Polymeric Drugs. Biomedical Applications of Polymeric Materials* CRC Press, Inc Boca Raton. 1993:371.
۳۳. Hench LL. Bioceramics: from concept to clinic. *Journal of the american ceramic society*. 1991;74(7):1487-510.
۳۴. Pitt CG. Poly-ε-caprolactone and its copolymers. *Drugs and the pharmaceutical sciences*. 1990;45:71. ۱۲۰-

- ۳۵ Kim H-W, Lee S-Y, Bae C-J, Noh Y-J, Kim H-E, Kim H-M, et al. Porous ZrO₂ bone scaffold coated with hydroxyapatite with fluorapatite intermediate layer. *Biomaterials*. 2003;24(19):3277-84.
- ۳۶ Tabata Y. Necessity of drug delivery systems to tissue engineering. *Biomaterials and Drug Delivery System toward New Millennium*. 2000:531-43.
- ۳۷ Kim H-W, Knowles JC, Kim H-E. Hydroxyapatite porous scaffold engineered with biological polymer hybrid coating for antibiotic Vancomycin release. *Journal of materials science: materials in medicine*. 2005;16(3):189-95.
- ۳۸ Baradari H, Damia C, Dutreih-Colas M, Laborde E, Pécout N, Champion E, et al. Calcium phosphate porous pellets as drug delivery systems: Effect of drug carrier composition on drug loading and in vitro release. *Journal of the European Ceramic Society*. 2012;32(11):2679-90.
- ۳۹ Dorozhkin SV. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*. 2010;31(7):1465-85.
- ۴۰ Backes DW, Aboleneen HI, Simpson JA. Quantitation of vancomycin and its crystalline degradation product (CDP-1) in human serum by high performance liquid chromatography. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 1998;16(8):1281-8.
- ۴۱ Kaufman H, Kleinberg I. Studies on the incongruent solubility of hydroxyapatite. *Calcified Tissue International*. 1979;27(1):143-51.
- ۴۲ Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*. 2017;27(14):R713-R5.
- ۴۳ Meurice E, Leriche A, Hornez J-C, Bouchart F, Rguiti E, Boilet L, et al. Functionalisation of porous hydroxyapatite for bone substitutes. *Journal of the European Ceramic Society*. 2012;32(11):2673-8.
- ۴۴ Belcarz A, Ginalska G, Zalewska J, Rzeski W, Ślósarczyk A, Kowalczyk D, et al. Covalent coating of hydroxyapatite by keratin stabilizes gentamicin release. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. ۲۰۰۹;۸۹(۱):۱۰۲-۱۳.
- ۴۵ Chen HT, Yao CH, Chao PDL, Hou YC, Chiang HM, Hsieh CC, et al. Effect of serum metabolites of *Pueraria lobata* in rats on peripheral nerve regeneration: In vitro and in vivo studies. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2008;84(1):256-62.
- ۴۶ Schnürer S, Gopp U, Kühn K-D, Breusch S. Knochensatzwerkstoffe. *Der Orthopäde*. 2003;32(1):2-10.
- ۴۷ Becker P, Teller M, Neumann HG, editors. Antibiotic loaded sol-gel derived calcium phosphate/silica composite for bone regeneration. *Key Engineering Materials*; 2005: Trans Tech Publ.
- ۴۸ Lilja M, Sörensen JH, Brohede U, Åstrand M, Procter P, Arnoldi J, et al. Drug loading and release of tobramycin from hydroxyapatite coated fixation pins. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2013;24(9):2265-74.
- ۴۹ Wang B, Lilja M, Ma T, Soerensen J, Steckel H, Ahuja R, et al. Theoretical and experimental study of the incorporation of tobramycin and strontium-ions into hydroxyapatite by means of co-precipitation. *Applied surface science*. 2014;314:376-83.
- ۵۰ Piskounova S, Forsgren J, Brohede U, Engqvist H, Strømme M. In vitro characterization of bioactive titanium dioxide/hydroxyapatite surfaces functionalized with BMP-2. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2009;91(2):780-7.
- ۵۱ Sörensen JH, Lilja M, Sörensen TC, Åstrand M, Procter P, Fuchs S, et al. Biomechanical and antibacterial properties of Tobramycin loaded hydroxyapatite coated fixation pins. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2014;102(7):1381-92.

Review Article

A Review on The Structure of Hydroxyapatite Loaded by Systemic Antibiotics as An Antibiotic Delivery System for Covering Orthopedic Schanzes

Received: 23/07/2022 - Accepted: 10/09/2022

Mehrnoush Nakhaei¹
Nafiseh jirofti¹
Mohammad Hosein Ebrahimzadeh¹
Ali Moradi^{1*}

¹Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, Orthopedic Research Center, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Email: MoradiAL@mums.ac.ir

Abstract

Occurrence of infection is one of the complications of orthopedic surgery, which has bad consequences for the patient and the health care system. Loosing of bone tissue occurs due to the formation of a biological layer on the implant fixator, and it leads to the breaking of the infected implant and subsequently to local inflammation and bone destruction. In this review article, the effect of hydroxyapatite-loaded with antibiotics, due to its effective biological activity and appropriate chemical structure in orthopedic treatments is investigated. Vancomycin, gentamicin and tobramycin are common antibiotics in orthopedic surgeries. The use of these mentioned antibiotics by injection cannot effectively reduce or treat the infection on the surface of the implant. In this regard, the use of antibiotic coatings on the implant surface can be a more effective method in controlling infection after orthopedic surgeries. Studies show that the implants coated with hydroxyapatite-loaded with antibiotics are a suitable choice for useful applications such as reducing recovery time, reducing pain and simultaneous growth of new bone on the implant. Researchers showed that the antibacterial activity and clinical applications of implants coated with hydroxyapatite along with antibiotics are very effective in orthopedic surgeries. All the examined antibiotics showed favorable results in the treatment of infection. Gentamicin is associated with combustion during the arbitration process and will have a better effect in the vicinity of a polymer. The use of tobramycin is limited due to high toxicity. But vancomycin, due to its longer release time and the lowest level of toxicity compared to other antibiotics, can be used as a medicine. With more successful clinical results, it can be used in hydroxyapatite loading in order to cover the orthopedic schanzes.

Key words: Hydroxyapatite, antibiotic, antibacterial activity, Vancomycin

Acknowledgement: There is no conflict of interest