

# مروری بر عناصر آنتی باکتریال رایج جهت بارگذاری در ساختار هیدروکسی آپاتیت به عنوان پوشش دهی شانزهای ارتوپدی با هدف کاهش عفونت در جراحی ارتوپدی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۸ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۱۶

## خلاصه

فیکساتورها به عنوان روشی جراحی در درمان شکستگی‌ها هستند و به دو دسته داخلی و خارجی تقسیم می‌شوند. یکی از معایب استفاده از آنها ایجاد عفونت در سطح بین است که در راستای آن شل شدن پین در سطح مشترک بین استخوان و پین اتفاق می‌افتد. استفاده از عناصر طبیعی با خاصیت آنتی باکتریال جهت پوشش دهی ایمپلنت‌ها در حوزه ارتوپدی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. در این راستا، استفاده از پوشش‌های زیست سازگار و زیست فعال HA با خاصیت آنتی باکتریال بر روی سطح پین جهت کاهش عفونت در جراحی‌های ارتوپدی مطرح می‌شود. مقاله حاضر، رایج‌ترین عناصر با خاصیت آنتی باکتریال که می‌توانند جهت کارایی بالینی بهینه‌تر در ساختار HA بارگذاری شوند، را مورد بررسی قرار می‌دهد. جایگزینی یون‌ها مانند مس، نقره، منیزیم، استرانسیم، زینک، سیلیکون، فلوراید در یک شبکه آپاتیت می‌تواند ضمن ایجاد خواص آنتی باکتریال، باعث تحریک استخوان‌سازی در محل شکستگی گردد. بررسی مطالعات انجام شده نشان می‌دهد نقره دارای خاصیت استحکام و خاصیت آنتی باکتریال مطلوبی است و مقاومت به خوردگی و تخلخل بالای مس از مزایای این عنصر می‌باشند. همچنین منیزیم با زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری مطلوب و روی با مشخصه افزایش تراکم و قدرت در استخوان، همچنین سیلیکون و فلوراید با قابلیت انعطاف پذیری بالا، خواص مکانیکی مطلوب، و مقاومت به خوردگی معرفی می‌گردند. از بین عناصر یاد شده نقره و فلوراید به دلیل داشتن خواص آنتی باکتریال مطلوب‌تر و تحریک بهینه استخوان‌سازی می‌توانند کاندیدای مناسب‌تری جهت بارگذاری در ساختار HA با هدف کاربرد پوشش دهی با خاصیت آنتی باکتریال در ایمپلنت‌های ارتوپدی باشند.

**کلمات کلیدی:** زیست‌سازگاری، آنتی باکتریال، عفونت، هیدروکسی آپاتیت، نقره  
پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع است.

شکیلا شاهی<sup>۱</sup>

نفیسه جیرفتی<sup>۱</sup>

محمد حسین ابراهیم زاده<sup>۱</sup>

مهرنوش نخعی<sup>۱</sup>

علی مرادی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات  
ارتوپدی بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی  
مشهد، مشهد، ایران.

نویسنده مسئول: دکتر علی مرادی، آزمایشگاه مطالعات  
استخوان و مفصل، گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی مرکز  
تحقیقات ارتوپدی بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم  
پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

Email: moradial@mums.ac.ir

## مقدمه

یکی از تجهیزات اساسی در درمان بسته شکستگی‌ها، فیکساتورها یا تثبیت کننده‌ها هستند که برای ثابت نگه داشتن بافت نرم و استخوان بکار می‌روند و به دو دسته داخلی و خارجی تقسیم می‌شوند. فیکساتورهای خارجی ابزارهایی فلزی هستند که با استفاده از پیچ‌های شانز (پین) از پوست و عضلات عبور کرده به استخوان‌های بازو، دست و یا مچ پا متصل می‌شوند و قسمت اعظم آن‌ها خارج از بدن قرار می‌گیرد (۱، ۲).

استفاده از پین یک روش بسیار تاثیرگذار در جا اندازی شکستگی‌های بسته است. روش رایج جاناندازی در اکثر مراکز ارتوپدی کشور به صورت باز می‌باشد که در آن محل شکستگی به صورت مستقیم باز شده و باعث آسیب بیشتر بافت‌ها و جدا شدن قطعات استخوانی از منابع خونرسانی می‌شود و در ادامه با افزایش خونریزی و نیاز به تزریق خون، عوارضی مانند عدم جوش خوردن، تأخیر در جوش خوردن و عفونت ایجاد می‌گردد. در این راستا، تثبیت شکستگی‌ها با میله داخل کانال استخوان (پیچ‌های شانز) می‌تواند به عنوان روش جایگزین مورد استفاده قرار گیرد. هر چند این روش نیز به دلیل محدودیت‌های تکنیکی (وسایل خاص و تخت‌های ویژه شکستگی) در همه مراکز قابل اجرا نیست، اما با این حال براساس نتایج به دست آمده، پیچ‌های شانز یک روش عالی برای جا اندازی بسته در شکستگی‌های فمور می‌باشند و می‌تواند قطعات استخوانی آسیب دیده را کنترل کند و بنابراین به عنوان یک روش مناسب در برابر دیگر روش‌های جاناندازی بسته مطرح می‌گردند (۳-۵).

با این حال، یکی از معایب استفاده از فیکساتورهای خارجی، ایجاد عفونت و تشکیل بیوفیلم بر روی پین‌ها است که منجر به شل شدن پین فرو رفته درون استخوان می‌شود. دلیل اصلی این عفونت تجمع باکتری‌های خارج از پوست و محیط بدن روی سطح پین و تشکیل یک بیوفیلم بر روی سطح شانز می‌باشد که این بیوفیلم تا فصل مشترک استخوان و ایمپلنت

گسترش یافته و باعث تضعیف فصل مشترک و نهایتاً شل‌شدگی<sup>۱</sup> پین می‌شود. یکی از روش‌های مورد توجه در کاهش این عفونت، استفاده از پوششی زیست‌سازگار و زیست‌فعال<sup>۲</sup> است که درعین حال چسبندگی خوبی را نیز با سطح فلز پین، به همراه داشته باشد (۲). در طی چند دهه<sup>۳</sup> اخیر مطالعات بسیاری در جهت یافتن پوشش مناسب روی ایمپلنت‌ها و فیکساتورها برای رفع مشکل عفونت در محل شکستگی و یا قرار گرفتن پیچ‌های شانز به انجام رسیده است (۱). نکته‌ای که در تحقیقات مربوط به عفونت ایمپلنت‌ها و فیکساتورها بایستی مورد توجه قرار گیرد، این است که عفونت‌های ناشی از پین در دو مقطع زمانی ایجاد می‌شود، اول به فاصله زمانی نسبتاً کوتاه پس از عمل جراحی که مربوط به شرایط حین جراحی و استریل اتاق عمل می‌باشد و دیگری عفونت‌هایی است که در هفته‌های بعد از به کارگیری پین و با تشکیل یک بیوفیلم از باکتری‌ها رخ می‌دهند. لذا استفاده از پوشش‌ها بارگذاری شده با مواد با خاصیت آنتی باکتریال که رهایش آهسته داشته باشند، به عنوان یک حوزه جذاب در این فیلد معرفی می‌گردد (۶).

هیدروکسی آپاتیت (HA) به عنوان یکی از مهمترین زیست‌سرامیک‌ها در پزشکی و دندانپزشکی و یکی از مواد آلی موجود در استخوان‌های بدن است. HA به دلیل خواص زیستی منحصر به فرد و شباهت ساختاری زیاد به بافت سخت استخوان، در حوزه ارتوپدی توجه زیادی را به خود جلب کرده است و به دلیل داشتن خاصیت زیست فعالی، می‌تواند به عدم تحلیل رفتن استخوان و قابلیت تحریک رشد استخوان، ایجاد پیوند مستقیم و چسبندگی مطلوب با بافت استخوان کمک کند. مطالعات نشان داده‌اند که HA با انواع مختلف سلول‌ها و لیگامنت‌ها، سازگاری زیستی مناسبی داشته و منجر به رشد بهینه سلول‌های استخوانی می‌گردد. یکی از کاربردهای مهم این بیوسرامیک در جراحی ارتوپد به شکل توده‌ای یا پوشش در سطح ماده‌ای کاشتنی، یا قابلیت

<sup>2</sup> Bioactive/Biocompatible<sup>1</sup> Loosening

شده در آن با هدف پوشش‌دهی شانزهای ارتوپدی بیان می‌گردد و مزایا و معایب آن‌ها مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.

## ۲- ساختار هیدروکسی آپاتیت

هیدروکسی آپاتیت (HA) یک ساختار سرامیکی از کلسیم فسفات با فرمول شیمیایی  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$  می‌باشد. HA متداول‌ترین نوع کلسیم فسفات است و یک ماده معدنی مهم است که در ساختار استخوان و دندان وجود دارد (۱۴). HA از لحاظ ترمودینامیکی مقاوم‌ترین ترکیب در بدن است و می‌تواند پایداری مکانیکی استخوان را افزایش دهد. به علاوه، HA می‌تواند به عنوان ترکیبی مهم در بهبود استخوان مورد استفاده قرار گیرد زیرا خاصیت زیست‌فعال دارد و به بافت‌های طبیعی استخوان بدن نزدیک است (۱۵). در ساختار شیمیایی HA یون‌های کلسیم و فسفات در دو مکان بلورنگاری  $M_1$  و  $M_2$  قرار می‌گیرند و ساختمان شبکه هیدروکسی آپاتیت را تشکیل می‌دهند. در مکان  $M_1$ ، چهار اتم کلسیم به وسیله نه اتم اکسیژن احاطه شده‌اند. در مکان  $M_2$ ، نیز ۶ اتم باقی‌مانده اکسیژن به وسیله ۶ عدد اتمی کلسیم دیگر احاطه شده‌اند. نسبت کلسیم به فسفر در هیدروکسی آپاتیت مقدار  $1/67$  است (۱۶). در واقع دو مکان به وسیله یون‌های هیدروکسید اشغال شدند و با یکدیگر برهم‌نهی دارند (۱۷). ساختار شیمیایی HA پیچیده است زیرا این امکان وجود دارد که کلسیم، فسفات و یون‌های هیدروکسید با کاتیون‌ها و آنیون‌ها بارگذاری شوند. HA به عنوان بخشی از استخوان، در بدن به طور طبیعی وجود دارد ولی به صورت آزمایشگاهی نیز قابل تهیه می‌باشد (۱۸). تهیه HA بسیار شبیه به تهیه کانی‌های استخوانی دیگر است و تمایل زیادی با همپوشانی با بافت سخت از خود نشان می‌دهد. تفاوت هیدروکسی آپاتیت که به طور طبیعی در بدن وجود دارد و هیدروکسی آپاتیت که به صورت مصنوعی در آزمایشگاه تولید می‌شود این است که نوع مصنوعی آن ضعیف‌تر از نوع طبیعی موجود در بدن است و خاصیت زیست‌فعالیت‌پذیری نوع مصنوعی از نوع طبیعی هیدروکسی آپاتیت کمتر است (۱۸).

یک پوشش برای تقویت رشد استخوان‌ها در ایمپلنت‌ها می‌باشد.

HA به دلیل داشتن خواص بسیار مطلوب مانند: زیست‌فعالی، زیست‌سازگاری و چسبندگی خوب با استخوان یکی از رایج‌ترین انتخاب‌ها در پوشش‌دهی به‌شمار می‌رود. با این حال علیرغم موارد بیان‌شده به هیچ عنوان مقاومتی در برابر رشد باکتری‌ها ندارد. به همین دلیل بارگذاری یون‌های فلزی با خاصیت آنتی‌باکتریال از قبیل نقره، مس و یا روی در ماتریس HA برای رسیدن به مقصود جلوگیری از عفونت به عنوان راهکاری مؤثر جهت داشتن کاربردهای بالینی موفق معرفی می‌گردد (۷-۹).

مس، نقره، منیزیم، استرانسیوم، روی (زینک)، سیلیکون، و فلوراید از مهمترین عناصر با خاصیت آنتی‌باکتریال می‌باشند که می‌توانند در ساختار سرامیک زیستی هیدروکسی آپاتیت به منظور ایجاد خاصیت آنتی‌باکتریال بکار گرفته شوند. با توجه به اهمیت مطالب بیان‌شده، مطالعه حاضر نقش عناصر فلزی با خاصیت آنتی‌باکتریال را در بهبود خواص ضد باکتریایی، تحریک استخوان‌سازی و مقاومت به خوردگی مورد بحث قرار داده است (۱۰).

نقره در ابعاد کوچک (نانومتری) خاصیت میکروب‌کشی بیش از ۹۹ درصد را نشان می‌دهد که در راستای بهبود جراحات و عفونت‌ها کاربردهای گسترده‌ای دارد. مس استحکام، هدایت الکتریکی و گرمایی، مقاومت به خوردگی، انعطاف‌پذیری مطلوبی داشته و غلظت‌های مناسب آن خطری در تماس دراز مدت ایجاد نمی‌کند. نانوذرات سلنیوم و سیلیکون، خواص ضد باکتری مطلوبی در برابر باکتری‌های گرم مثبت و منفی نشان داده‌اند (۱۱). در یون سیلیکون وجود اکسیژن منفرد و دیگر گونه‌های اکسیژن فعال بر روی سطح نانوذرات سیلیکون، که منجر به آسیب اکسیداتیو به غشای باکتری‌ها و مرگ بیشتر باکتری‌ها می‌شود، مکانیزم احتمالی روش ضد باکتری در نظر گرفته شده است (۱۳). در ادامه جزییات بیشتری در خصوص ساختار HA و یون‌های بارگذاری

### ۳- هیدروکسی آپاتیت به عنوان سیستم رساننده آنتی بیوتیک

در سال‌های استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به منظور کاهش هزینه‌های درمان و کاهش مدت بستری شدن بیماران در بیمارستان، بسیار مورد توجه قرار گرفتند (۱۹، ۲۰). بدین منظور از استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی زیست تخریب پذیر نظیر ایمپلنت‌های پوشش‌دهی شده با HA حاوی آنتی‌بیوتیک‌ها، در سیستم دارورسانی (DDS) بسیار مورد توجه قرار گرفتند (۲۱).

بر اساس تحقیقاتی که تاکنون انجام گرفته، از میان تمام سیستم‌های دارورسانی، استفاده از HA به عنوان پوشش‌دهنده ایمپلنت‌ها در جراحی‌های ارتوپدی، به دلیل ایجاد سطح بالایی از استحکام پیوندی در اتصالات مولکولی مختلف مورد توجه قرار گرفته است (۲۲، ۲۳). علاوه بر آن HA به دلیل انحلال‌پذیری و انعطاف‌پذیری بالا به عنوان انتخاب قابل قبولی در سیستم‌های دارورسانی مورد توجه قرار می‌گیرند (۲۴، ۲۵). بر اساس مطالعات پیشین محققان، استفاده از HA با ساختار غیر آلی و غیر سمی به همراه آنتی‌بیوتیک می‌تواند به صورت موثری برای پوشش‌دهی ایمپلنت‌ها در کاربردهای مهندسی بافت استخوان مورد توجه قرار گیرد (۲۶، ۲۷).

پیشینه استفاده از کاشتنی‌های فلزی برای تثبیت استخوان شکسته به بیش از ۱۰۰ سال می‌رسد (۱، ۲۸). اولین صفحه مواد زیستی فلزی برای ثابت نگه داشتن شکستگی‌ها در سال ۱۸۹۵ مورد استفاده قرار گرفت و بعد از آن استفاده از فولاد زنگ نزن و آلیاژ کبالت-کروم و آلیاژهای تیتانیوم توجه محققین را به خود جلب کرد (۱، ۲۹).

HA مهم‌ترین ماده معدنی تشکیل‌دهنده استخوان‌های بدن، می‌باشد. خواص مکانیکی و زیستی این ترکیب با تولید مواد کامپوزیت و ایجاد تغییرات سازنده در ساختار آن، این سرامیک زیستی را به عنوان عنصری با قابلیت بالا در کاربردهای زیست پزشکی مطرح کرده است.

HA به عنوان یک سرامیک پر کاربرد در کاربردهای پزشکی به شمار می‌رود که به دلیل داشتن خواص مطلوبی مانند قدرت جذب بالا، خنثی بودن سطحی و قدرت تعویض یونی،

انعطاف‌پذیری و پایداری در ارتوپدی به منظور ترمیم استخوان‌های آسیب‌دیده، و همچنین سیمان استخوان و پوشش‌دهی پروتز و ایمپلنت‌ها کاربرد گسترده‌ای دارد (۳۰، ۳۱). از دلایل توجه به این ساختار به عنوان کاتالیست، جذب بالا، تعویض یونی، و سطح خنثی آن ذکر شده است. استافیلوکوکوس اورئوس و اشرشیاکلی از جمله شایع‌ترین باکتری‌هایی هستند که باعث ایجاد عفونت‌های ارتوپدی می‌شوند و هدف از بارگذاری عناصر طبیعی با خاصیت آنتی‌باکتریال در ساختار HA مقاومت در برابر تشکیل میکروارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی بعد از انجام جراحی‌های ارتوپدی است (۳۲). در ادامه جزئیات مربوط به عناصر بارگذاری شده در ساختار HA به تفصیل مورد بررسی قرار می‌گیرند.

#### ۱-۲ مس

مس (Cu) در دسته فلزات نجیب قرار دارد و دارای فعالیت ضد میکروبی و ضد قارچ است. نانوذرات Cu فعالیت کاتالیزوری قوی دارند و به دلیل اندازه کوچک، تخلخل زیاد و نسب سطح به حجم بالا خاصیت آنتی‌باکتریال مطلوبی داشته و با توجه به نسب سطح به حجم بالای خود، می‌توانند مستقیم با غشا میکروپ‌ها در تماس بوده و منجر به از بین رفتن آن‌ها گردند. Cu روی سطح ایمپلنت‌ها، لایه محافظ نازکی تشکیل می‌دهد که باعث عدم خوردگی می‌شود و در بازسازی استخوان و ترویج استخوان زایی نقش موثری دارد (۳۳).

این عنصر همچنین اثر کشنده بر روی باکتری‌های مختلف (باکتری‌های گرم مثبت و منفی) داشته و برای جلوگیری از پیشرفت زخم کاربرد گسترده‌ای دارد، نسبت به نقره قیمت پایین‌تر و مقاومت به خوردگی بالاتری دارد (۳۲). Cu با سه ویژگی فیزیکوشیمیایی، اکسیداسیون، تشکیل یک لایه رسوب نانو کریستالی (Fe; Cr; Ni) باعث از بین رفتن باکتری می‌شود (۳۴).

در واقع با بارگذاری مس در HA، فعالیت ضدباکتریایی آن به دلیل افزایش فعالیت‌های بیولوژیکی افزایش می‌یابد (۳۵). مطالعات پیشین نشان دادند که تأثیر بارگذاری مس در HA

ترکیب سطح هیبریدی با داشتن قابلیت‌هایی مانند فعالیت ضدباکتری و انتشار کنترل شده محیط باعث از بین رفتن باکتری‌ها می‌گردد (۳۴). یون نقره می‌تواند با گروه‌های پروتئین‌های باکتریایی تعامل داشته باشند و باعث اختلال در غشای باکتری شود و سوراخ‌هایی ایجاد می‌کند که باعث مرگ باکتری می‌شود (۴۲).

روی و همکاران و همچنین فیلرینگ و همکاران در تحقیقات خود نشان دادند که ۲ تا ۴ درصد وزنی نقره، درصد مناسبی برای بارگذاری است. زیرا سمیت سلولی ایجاد نمی‌شود. اما اگر بیش از ۶ درصد وزنی بارگذاری شود می‌تواند عوارض منفی نظیر رشد استئوبلاست و حتی مرگ را ایجاد کند (۴۳). در واقع بارگذاری نقره حلالیت HA را افزایش می‌دهد ولی در مقابل پایداری حرارتی آن را کاهش می‌دهد (۴۴). به طور کلی HA به تنهایی خاصیت ضد باکتریایی ندارد ولی با بارگذاری یون نقره دارای خاصیت آنتی‌باکتریال در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی خواهد شد (۴۵). اینشی و همکارانش نشان دادند که نابودی دو باکتری E. coli و S. aureus با افزایش مقدار نقره در HA افزایش می‌یابد (۴۶). بر اساس پروتکل استاندارد ملی چین (GB/T20944.3) کاهش بیش از ۷۰ درصد باکتری نشان می‌دهد که آن ماده دارای خاصیت ضد باکتریایی قوی است (۴۶). از آنجایی که بارگذاری یون نقره در هیدروکسی آپاتیک منجر به کاهش ۸۹ تا ۹۰ درصد باکتری‌ها می‌شود، در نتیجه نقره فعالیت ضد باکتریایی قوی دارد (۴۷).

#### ۴-۲ منیزیم

منیزیم (Mg) یک فلز سبک، زیست سازگار، و زیست تخریب پذیر در متابولیسم استخوان است. Mg نقش مهمی در متابولیسم انسان، رشد سلول‌های استخوانی داشته و باعث بهبود بافت استخوان می‌شود (۴۸, ۴۹). آلیاژهای زیست تخریب پذیر بر مبنای Mg دارای خواص مکانیکی و زیست فعالی بسیار مطلوبی هستند که کاربردهای بالینی موفقی در زمینه ارتوپدی نشان داده است (Lin, 2021 #21). همچنین تخریب آلیاژهای Mg باعث ایجاد یک ریزمحیط قلبایی می‌شود که می‌تواند به طور مؤثر در برابر باکتری‌ها مقاومت

در از بین بردن باکتری‌های گرم منفی بیشتر از باکتری‌های گرم مثبت است (۳۶). به علاوه، افزایش مقدار بارگذاری مس در ترکیب هیدروکسی آپاتیت منجر به افزایش فعالیت ضدباکتریایی هیدروکسی آپاتیت خواهد شد (۳۷). در واقع فعالیت ضدباکتریایی مس، در سطح اتفاق می‌افتد (۳۵). براین اساس، بتاچارجی و همکارانش نشان دادند که روش سنتز شیمیایی تر برای بارگذاری Cu در HA روش مناسبی برای از بین بردن باکتری‌های مضر است که حین جراحی‌های ارتوپدی پدید می‌آیند و در نتیجه فرآیند دارورسانی DDS توسط HA بهبود می‌یابد (۳۵). در مطالعه دیگری که توسط کیم و همکارانش انجام شده است استفاده از نیترات مس به عنوان ماده اولیه، منجر به از بین رفتن باکتری‌های گرم منفی شده است (۳۸). بارگذاری Cu در HA منجر به کاهش اندازه ذرات آن می‌شود در نتیجه منجر به کاهش استحکام آن خواهد شد ولی در مقابل، خاصیت ضد میکروبی ترکیب مورد نظر در فرآیند دارورسانی DDS افزایش می‌یابد (۳۸).

#### ۳-۲ نقره

خاصیت آنتی‌باکتریال نقره از دیرباز مورد توجه محققین بوده است. در ضد عفونی زخم‌های حاصل از جنگ یا ظروف غذا برای از بین بردن باکتری‌ها مورد استفاده قرار می‌گرفته است. مهم‌ترین خاصیت نقره، سمیت دوگانه آن است که برای ویروس‌ها و باکتری‌ها نقش کشنده داشته اما غلظت‌های مشخص آن، سازگاری کامل با بدن انسان و حیوان دارند (۱۱, ۳۹, ۴۰). نقره در ابعاد نانومتر، خاصیت میکروب کشی بالای ۹۹٪ از خود نشان می‌دهد. با این حال، مصرف بیش از حد نانوذرات نقره باعث سرکوب سیستم ایمنی بدن و القای تولید سیتوتوکسین، که باعث آسیب دیدن بافت‌های ریه انسان می‌شود، می‌گردد (۴۱).

نقره دارای خاصیت هدایت الکتریکی و گرمایی مطلوبی است و در کاربردهای پزشکی مانند پانسمان، پماد، ترمیم زخم و پوشش‌دهی پروتزه‌های عروقی، کاتر و ساخت تجهیزات پزشکی و بیوسنسورها جایگاه ویژه‌ای دارد (۱۱, ۳۳).

رایج در عمل‌های ارتوپدی می‌باشد به اثبات رسیده است (۳۴).

پوشش‌های Mg فعالیت‌های زیستی دوگانه، یعنی ضدباکتری دارند. مکانیسم‌های ضدباکتری Mg از طریق ایجاد اختلال در غشای سلولی، دنا توره شدن مولکول‌ها و ساختار درون باکتری، تولید ROS و اکسیداتیو آن‌ها می‌باشد (۳۴). همچنین محققان نشان داده‌اند که آلیاژسازی با استفاده از عنصر Mg روشی مناسب برای بهبود عفونت در کاربردهای ارتوپدی می‌باشد (۱۰).

تحقیقات نشان دادند که بارگذاری Mg تا ۱/۵ درصد وزنی HA، نتیجه مطلوبی بر عملکرد آن خواهد داشت ولی بیشتر از این درصد وزنی بر عملکرد آن اثرات معکوس خواهد گذاشت (۶۰). در واقع بارگذاری Mg در HA منجر به افزایش انحلال‌پذیری آن شده و بلورینگی ذرات آن را کاهش خواهد داد (۶۱). یکی از دلایل استفاده از غلظت مطلوب Mg برای بارگذاری آن است که استفاده بیش از اندازه از آن، اثرات سمیتی در کاربردهای بالینی خواهد داشت (۶۲). اگر چنانچه به بارگذاری غلظت بالا از Mg در HA نیاز باشد، باید همزمان با بارگذاری کاتیونی آن در مکان کلسیم یک بارگذاری آنیونی نیز انجام شود که معمولاً از برای جانشینی آنیونی استفاده می‌شود (۶۳). کاهش تبلور در HA در اثر این بارگذاری به دلیل بیشتر بودن شعاع یونی منیزیم نسبت به کلسیم می‌باشد (۶۴). از آنجایی که منیزیم یک عنصر مفید در متابولیسم مواد معدنی است، کاهش محتوای آن در بدن منجر به کاهش عملکرد معمول رشد استخوان و در نتیجه شکستگی آن خواهد شد (۶۵).

#### ۵-۲ استرانسیوم

استرانسیوم Sr از ترکیبات موجود در بافت استخوان است که زیست فعال بودن آن، باعث افزایش سرعت تشکیل استخوان می‌شود. علاوه بر این محققان به این نتیجه رسیده‌اند که Sr خواص زیستی HA را بهبود بخشیده و از نظر خواص شیمیایی و فیزیکی شباهت زیادی به کلسیم دارد (۶۶).

کند (۱۰). در عین حال، سرعت تخریب Mg بسیار سریع می‌باشد. افزایش مقاومت به خوردگی آن ممکن است، توانایی ضد باکتریایی را به خطر بیندازد (۵۰، ۵۱). بنابراین، آلیاژ کردن عناصر ضد باکتری یا این عنصر به صورت پوشش‌های Mg و آلیاژهای آن می‌تواند یک راهبرد آینده‌نگر برای مقاومت به خوردگی و فعالیت ضد باکتریایی باشند (۱۰). در این راستا، ایمپلنت‌های زیست تخریب پذیر بر مبنای Mg مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته‌اند. حضور Mg می‌تواند از طریق استفاده از سلول‌های بنیادی استرومایی مغز استخوان به انسجام استخوان کمک کرده و پتانسیل رگ‌زایی را تنظیم کند (۵۲).

مطالعات نشان داده‌اند که پوشش‌های Mg مقاومت بهتری در برابر خوردگی و سایش برای کنترل خواص سطح را دارا می‌باشند (۵۳). یکی از مهمترین نقش‌های Mg این است که در نقش کوفاکتور عمل می‌کند و به طور مداوم توسط آنزیم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵۴). در بیش از ۶۰۰ واکنش بیوشیمیایی در بدن نقش داشته و در سلامت استخوان و جذب کلسیم نقش مهمی دارد. در زمینه مواد زیستی اصلاح سطح و پوشش دهی به منظور بهبود زیست سازگاری و برای بهبود مقاومت به خوردگی کاربرد گسترده‌ای دارد. با این حال جهت داشتن کاربردهای مطلوب ارتوپدی، باید مقاومت به خوردگی آن بهبود یابد (۵۵-۵۷).

مهم‌ترین خواص مکانیکی Mg داشتن کمترین دانسیته (بسیار سبک و مقاوم) و استحکام بالا (بسیار ضربه پذیر و قابل انعطاف) در بین مواد مهندسی می‌باشد (۵۱، ۵۸، ۵۹). Mg کاربرد گسترده‌ای در ساخت پلاتین برای بخش‌های ارتوپدی، پیچ‌های دندان، قطعات فلزی برای جایگزین کردن غضروف‌ها و ستون فقرات و مهره‌های گردن دارد (۵۲). مقاومت به خوردگی ضعیف Mg کاربردهای زیست پزشکی آن را محدود می‌کند و باید با یک فلز مقاوم مانند استرانسیوم جایگزین گردد (۵۹). بر اساس مطالعه انجام شده توسط به ای و همکاران، فعالیت ضدباکتری پوشش Zn-MMT در مقابل رشد استافیلوکوکوس اورئوس که یکی از باکتری‌های

## ۲-۷ سیلیکون

سیلیکون (Si) دومین عنصر از نظر فراوانی بر روی زمین است و در ترکیب بسیاری از مواد معدنی وجود دارد (۴۹). فرمول کلی این مواد به صورت  $[R_xSiO_y]_n$  بوده که گروه‌های آلی نظیر متیل، اتیل و فنیل به عنوان گروه جانبی آن در ساختار آن قرار می‌گیرند (۷۴, ۷۵). ستون اصلی این مواد دارای زنجیره‌های -Si-O-Si-O- است که در آن گروه آلی به اتم‌ها متصل شده‌اند. با تغییر در طول زنجیره -Si-O-، گروه‌های جانبی و عوامل شبکه‌ای ساز، می‌توان ترکیباتی با خواص متفاوت تهیه کرد. پس چنین ساختاری می‌تواند، مایع، ژل، رابر و پلاستیک سخت باشد. Si جز اصلی بایوگلس‌های زیستی و بیوسرامیک‌ها است و کاربرد موثری در رنگ‌زایی، تحریک سلول‌های بنیادی مزانشیمی، استئوبلاست به استئوژنسیس دارد. اضافه کردن آن به ساختار HA باعث تغییر مورفولوژی سطح یعنی کاهش زبری می‌شود (۷۴). از Si در پمپ‌های خون، پوشش ضربان‌سازهای قلبی، عدسی تماسی، پوست مصنوعی، دستگاه‌های اکسیژن دهنده، چسب‌های پزشکی، مفاصل انگشت‌ها، پروتزهای سینه، حلزون‌های شنوایی، کاتترها، پروتزهای زیبایی صورت و بینی و ... استفاده می‌شود (۴۹).

استفاده از این پلیمر در ترکیب با پلیمرهای دیگر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. به عنوان مثال از پلی دی میتیل سیلوکسان به عنوان منومر و یا ترکیب با منومرها در پلی یورتان‌های خون‌سازگار استفاده شده که نتایج خوبی به دنبال داشته است (۷۵, ۷۶). همچنین از آن در لنزهای تماسی در ترکیب با هیدروژل‌ها به دلیل گذردهی بالای اکسیژن نیز استفاده می‌گردد (۴۹). گزارش شده است که Si می‌تواند بافت همبند استخوان‌ها را تقویت کند (۴۹). در سال‌های اخیر، نمونه‌های بسیاری از ایمپلنت‌های شامل هیدروکسی‌آپاتیت بارگذاری شده با سیلیکون در جراحی‌های ارتوپدی برای درمان عفونت‌های استخوانی مورد استفاده قرار گرفتند (۷۷). با وجود اینکه وجود یون سیلیکون تأثیرات مثبتی در تولید استخوان و یا استخوان‌زایی در بدن دارد ولی هنوز تحقیقات کامل و گسترده‌ای بر روی آن توسط محققان حوزه علوم پزشکی انجام نشده است. حداکثر

Sr بازسازی استخوان تحلیل رفته را بهبود بخشیده و دارای استحکام و زیست‌سازگاری مطلوبی است و به عنوان حامل دارو، سیمان استخوان، داربست استخوانی، پوشش روی ایمپلنت‌ها کاربردهای بالینی گسترده‌ای دارد (۴۱, ۴۸). Sr شباهت زیادی به کلسیم داشته و از طریق ارتباط با لیگاند‌هایی مانند HA در رسوب کلسیم نقش موثری دارد. هم‌چنین در فرم ساختار شیشه‌ای با خاصیت زیست‌فعالی خود، می‌تواند باعث بهبود استخوان‌سازی شده و به عنوان گزینه مطلوبی برای ساخت مواد در راستای بازسازی استخوان معرفی می‌گردد (۶۷). در واقع بارگذاری Sr در HA منجر به افزایش حلالیت، خاصیت ترمیم استخوان، تکثیر سلولی مواد زیستی، فعالیت ضدباکتریایی و بهبود تشکیل استخوان خواهد شد (۶۸). Sr در مکان کلسیم در ترکیب HA بارگذاری می‌شود و به دلیل اختلاف شعاع یونی آن با کلسیم، بلورینگی شبکه را دچار تغییر می‌کند (۶۹). بارگذاری با غلظت بالاتر از ۷ درصد از این یون در HA منجر به بروز اثرات منفی در بدن خواهد شد. سارات کومار و همکاران در تحقیق خود نشان دادند که HA بارگذاری شده با Sr اثر ضد باکتریایی در مقابل باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی خواهد داشت (۷۰).

## ۲-۶ روی

روی (Zn) به عنوان یک فلز واسطه با کاتیون دو ظرفیتی است که به عنوان عنصر فلزی با خاصیت ضد میکروبی بهینه شناخته شده است. Zn باعث سنتز آنزیم‌ها، تقویت رشد، توسعه بدن و بازسازی بافت می‌شود و غلظت آن یک عامل مهم در ایجاد خاصیت آنتی‌باکتریال در این عنصر فلزی است. داری خاصیت ضد باکتری نسبتاً بالاست و آسیب کمتری به DNA یا سیستم ایمنی بدن می‌رساند. اکسید روی ((ZnO دارای خاصیت زیست‌سازگاری مطلوب، سمیت سلولی کم می‌باشد و باعث ترشح کلاژن توسط استئوبلاست و کانی‌سازی می‌شود (۴۲, ۷۱, ۷۲). بررسی‌ها نشان می‌دهند که HA بارگذاری شده با Zn، فعالیت ضدباکتریایی بهتری بر روی باکتری‌های گرم منفی نسبت به باکتری‌های گرم مثبت دارد (۷۳). این رویداد به دلیل غشای خارجی دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی است (۷۳).

مطلوب تر می تواند ساختار یکنواخت تری را بر روی سطح بستر ایجاد کند (۱۱، ۸۲). مزایای روش سل-ژل، همگنی فازی و ساختار است و به دلیل پردازش دمای پایین، برای مواد پیشرفته کارآمد و سودمند است. افزایش F به یک ساختار آپاتیت باعث افزایش زیست سازگاری می شود (۸۳). این پوشش ها نیاز به پایداری شیمیایی و مکانیکی طولانی مدت را نشان می دهند که زیست سازگاری مشابهی با شرایط تثبیت آن به استخوان و رشد استخوان دارند (۸۴). شکست پروتز مفصلی معمولاً به علت شل شدن آپتیک و عفونت های مفصلی پروتز است. استفاده از F در پوشش دهی، رشد استخوان را تحریک و چسبندگی باکتری را کاهش می دهد و در نتیجه مانع بروز شکست پروتز می گردد. F حلالیت خوبی دارد و با افزایش آن در ساختار آپاتیت، حفاظت در برابر خوردگی را بهبود می بخشد (۸۵، ۸۶).

با بارگذاری یون F در ترکیب HA، این ترکیب قوی تر شده و میزان تخلخل آن کاهش می یابد. در نتیجه مقاومت این ماده در برابر شکستگی افزایش می یابد (۸۷). اگرچه F خواص مکانیکی HA را بهبود می بخشد ولی غلظت بالای آن در این ترکیب بر فعالیت زیستی آن اثرات نامطلوبی خواهد گذاشت (۸۸). مقدار مناسب یون F در BTE مقادیر بین ۰/۳۳ تا ۰/۴ گرم برمول گزارش شده است (۸۹). با این وجود تأثیر بارگذاری این عنصر در سیستم دارورسانی DDS به صورت مطلوب گزارش شده است. به عنوان مثال، کو و همکاران، در سال ۲۰۰۶، اثر مطلوب بارگذاری F در ترکیب HA در فرآیند دارورسانی را گزارش کردند (۹۰). به طور کلی این بارگذاری می تواند با کاهش تخلخل سطحی HA بر فعالیت ضدباکتریایی و استخوانزایی تأثیر مثبت بگذارد (۹۱).

### بحث

عفونت های استخوانی در جراحی های ارتوپدی چالش بزرگی در ترمیم بافت اسکلت بدن به شمار می روند. از بین بردن عفونت های میکروبی دارای سه مرحله است: ۱) رها سازی آنزیم های ضد باکتری، ۲) کشتن باکتری ها طی فرآیندی مستقیم و ۳) از بین بردن همبستگی باکتری ها (۹۲). باکتری های E. coli و S. aureus معمول ترین باکتری هایی

مقدار Si جهت بارگذاری در HA غلظتی حدود ۱۵ تا ppm ۵۰۰ بوده و بیشتر از این مقدار می تواند منجر به بروز بیماری های استخوانی گردد (۷۸). در این راستا، باتل و همکارانش نشان دادند که در ایمپلنت هایی که از Si بارگذاری شده با HA به عنوان سیستم دارورسان DDS استفاده شده است هیچ گونه التهابی در سطح استخوان و یا ایمپلنت مشاهده نشده است (۷۹). با توجه به مطالعات این محققان، درصد رشد استخوان در حدود ۳۷/۵۲±۵/۸۷ برای نمونه بارگذاری شده با Si و حدود ۲۱/۹۹±۶/۸۵ برای نمونه HA بدون بارگذاری بوده است (۸۰). علاوه بر آن، رشد داخل استخوان یا ناحیه پوشش استخوان نیز برای نمونه HA بارگذاری شده با Si بیشتر از نمونه بدون بارگذاری آن بوده است. بنابراین مساحت پوشش با بارگذاری افزایش یافت (۸۰).

### ۸-۲ فلوراید

فلوئور (F) بیشتر به عنوان یک افزودنی در ساختار HA مورد استفاده قرار می گیرد و خواص فیزیکی و شیمیایی HA مانند حلالیت، حرارت پایداری و مقاومت به خوردگی آن را بهبود می بخشد. مواد زیستی دارای F خاصیت ضد باکتری و استخوانزایی مطلوبی دارند. نشان داده شده است که بارگذاری هم زمان نقره و فلوراید در ساختار HA، منجر به افزایش خواص مکانیکی HA و ایجاد خاصیت آنتی باکتریال مؤثر در آن می شود. همچنین از ساختار سنتز شده Ag-FHA به عنوان پوشش با خاصیت آنتی باکتریال در شانزدهای ارتوپدی استفاده شده و توانستند به صورت موفقیت آمیز رشد باکتری های استافیلوکوکوس و اشریشیاکلی را مهار کنند (۸۱). بارگذاری F در ساختار HA می تواند به صورت پوشش Ag-FHA روی بستر تیتانیوم از طریق مسیر سل-ژل انجام شود. فلوئور آپاتیت FHA به عنوان جایگزین برای پوشش در کاربردهایی مانند: ساق لگن و پین های فیکساتور خارجی با روش پاشش پلاسما استفاده می شود. پوشش پلاسما می تواند باعث ناهمگنی فازی و ساختار شود و باعث تفاوت در جذب ناحیه ها می شود هم چنین موجب کاهش مقاومت سطحی پوشش بستر می گردد که در مقایسه با این روش، استفاده از روش سل - ژل به دلیل ایجاد همگنی



همچنین استفاده از یون‌های نقره با ابعاد نانومتری به دلیل داشتن نسبت سطح به حجم بالاتر و تأثیر بیشتر می‌تواند خاصیت آنتی‌باکتریال مطلوب‌تری را نشان دهد. میزان رهایش یون نقره تقریباً آهسته بوده و آزادسازی آن در مدت نهایت ۲ هفته انجام خواهد گرفت. مس در عین داشتن سمیت سلولی کم و خاصیت ضدباکتری بالا، مقاومت به خوردگی مطلوبی از خود نشان می‌دهد. در مقایسه با عناصر بررسی شده، یون سیلیکون به عنوان یکی از اجزای اصلی شیشه زیست‌ها و بیوسرامیک‌ها، خواص آنتی‌باکتریال مطلوبی به همراه دارد. استرانسیوم و فلوراید به دلیل شباهت زیاد به ساختار کلسیم، باعث بهبود خواص فیزیکی، مکانیکی و شیمیایی هیدروکسی آپاتیت می‌شوند. منیزیم نسبت به بقیه عناصر سرعت تخریب سریع‌تری دارد و استفاده از پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت بارگذاری شده با منیزیم ممکن است منجر به تضعیف خواص مکانیکی این ساختار گردد. بارگذاری فلوراید در ساختار هیدروکسی آپاتیت باعث ترمیم استخوان و ترویج استخوان‌زایی می‌شود که این عناصر زیست‌سازگاری و تخریب‌پذیری و مقاومت به خوردگی مطلوبی نیز دارند. با توجه به اینکه هیدروکسی آپاتیت دارای مقاومت مکانیکی ضعیفی می‌باشد استفاده از یون‌های استرانسیوم و فلوراید (هرچند خواص آنتی‌باکتریال ضعیف‌تری نسبت به نقره و مس دارند) با توجه به استحکام بالایی که دارند می‌توانند باعث افزایش مقاومت مکانیکی و سایش در ساختارهای پوشش‌دهی هیدروکسی آپاتیت شوند. با توجه به مطالب مطرح شده استفاده از یون فلوراید با استحکام مطلوب و نقره با خاصیت آنتی‌باکتریال بهینه‌ای که دارد می‌تواند به صورت موثرتری در بارگذاری هیدروکسی آپاتیت استفاده شده و به عنوان پوشش بر روی شانزهای ارتوپدی مورد استفاده قرار گیرد.

#### تقدیر و تشکر

از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و مرکز تحقیقات ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی مشهد برای تأمین هزینه این تحقیق سپاسگزاری می‌گردد.

هستند در جراحی‌های ارتوپدی منجر به ایجاد مشکلاتی در دوران نقاهت بیماران می‌گردند (۹۳). در مقاله پیش‌رو بارگذاری عناصر طبیعی با خاصیت آنتی‌باکتریال در ساختار هیدروکسی آپاتیت جهت کاربردهای پوشش‌دهی ایمپلنت‌های ارتوپدی با هدف کاهش عفونت بعد از جراحی ارتوپدی مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. هیدروکسی آپاتیت به عنوان یک سیستم دارورسان در جراحی‌ها به کار می‌رود. به همین دلیل پوشش‌دهی آن با آنتی‌بیوتیک‌ها و بارگذاری یون‌هایی که خاصیت ضد باکتریایی دارند در تسریع و بهبود عملکرد این سیستم دارورسانی نقش مهمی را ایفا خواهند کرد. استفاده مستقیم از آنتی‌بیوتیک در ناحیه‌ای که عفونت دارد، می‌تواند تا حدود زیادی عفونت‌ها را کاهش دهد ولی همان‌گونه که در متن مقاله بیان شد استفاده از آنتی‌بیوتیک به ویژه در دوز بالا، عوارض جانبی متعددی در پیش خواهد داشت (۹۴-۹۶). لذا روش‌های بارگذاری یون‌هایی که خاصیت ضد باکتریایی دارند، در هیدروکسی آپاتیت، می‌تواند تا حد زیادی عوارض جانبی را کاهش داده و تأثیرات مفیدتری در از بین بردن عفونت‌های بافت استخوان از خود نشان دهد. علاوه بر آن، بارگذاری یون‌ها در هیدروکسی آپاتیت، اثرات منفی پوشش‌دهی آن با آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش می‌دهد. تحقیقات متعددی نشان داده‌اند که بارگذاری یون‌هایی با خاصیت ضد باکتریایی در هیدروکسی آپاتیت، هم بر روی باکتری‌های گرم مثبت و هم بر روی باکتری‌های گرم منفی مؤثر بوده و در رفع آنها تأثیر بسزایی دارند. یون‌های فلزی به طور کلی به صورت موضعی عمل می‌کنند و نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها رهایش آرام‌تری (۷ تا ۱۴ روزه) دارند. بر این مبنای استفاده از غلظت مناسب از این یون‌ها برای جانشینی در هیدروکسی آپاتیت بسیار حائز اهمیت است. زیرا مقدار زیاد آنها اثرات سمیتی در بدن خواهد گذاشت. در بررسی‌های یاد شده مشخص شده یون نقره خاصیت آنتی‌باکتریال مطلوب داشته ولی با توجه به میزان سمیتی که در بدن ایجاد می‌کند دوز مصرف مشخصی از آن باید مورد استفاده قرار گیرد.

## References

1. Bible JE, Mir HR. External fixation: principles and applications. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2015;23(11):683-90.
2. Fernando P, Abeygunawardane A, Wijesinghe P, Dharmaratne P, Silva P. An engineering review of external fixators. *Medical Engineering & Physics*. 2021;98:91-103.
3. Lippard SJ. Metals in medicine. *Bioinorganic chemistry*. 1994:505-83.
4. Hadeed A, Werntz RL, Varacallo M. External fixation principles and overview. 2019.
5. Sedighi A, Navali Am, Elmi A, Aslani H. Shanz Screws For Closed Reduction Of Femoral Shaft Fractures During Intramedullary Nailing. *Avicenna Journal Of Clinical Medicine (Scientific Journal Of Hamadan University Of Medical Sciences And Health Services)*. 2008;14(4)Sn 46.
6. Stoffel C, Eltz B, Salles MJ. Role of coatings and materials of external fixation pins on the rates of pin tract infection: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Orthopedics*. 2021;12(11):920.
7. Arciola CR, Montanaro L, Moroni A, Giordano M, Pizzoferrato A, Donati ME. Hydroxyapatite-coated orthopaedic screws as infection resistant materials: in vitro study. *Biomaterials*. 1999;20(4):323-7.
8. Bai X, More K, Rouleau CM, Rabiei A. Functionally graded hydroxyapatite coatings doped with antibacterial components. *Acta biomaterialia*. 2010;6(6):2264-73.
9. Predoi D, Ghita R, Ungureanu F, Negri C, Vatasescu-Balcan R, Costache M. Characteristics of hydroxyapatite thin films. *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*. 2007;9(12):3827.
10. Lin Z, Sun X, Yang H. The role of antibacterial metallic elements in simultaneously improving the corrosion resistance and antibacterial activity of magnesium alloys. *Materials & Design*. 2021;198:109350.
11. Batebi K, Khazaei BA, Afshar A. Characterization of sol-gel derived silver/fluor-hydroxyapatite composite coatings on titanium substrate. *Surface and Coatings Technology*. 2018;352:522-8.
12. Guzman M, Dille J, Godet S. Synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine: Nanotechnology, biology and medicine*. 2012;8(1):37-45.
13. Yazdkhasti S, Monshi A, Doostmohammadi A. Preparation, Characterization and Comparative Study of Antibacterial Properties of Ag-TiO<sub>2</sub> and ZnO-TiO<sub>2</sub> Nanoparticles. *Journal of Advanced Materials In Engineering*. 2016;34(4):43-52.
14. Feroz S, Khan AS. Fluoride-substituted hydroxyapatite. *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*: Elsevier; 2020. p. 175-96.
15. Kalita SJ, Bhardwaj A, Bhatt HA. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering. *Materials Science and Engineering: C*. 2007;27(3):441-9.
16. Irfan M, Irfan M. Overview of hydroxyapatite; composition, structure, synthesis methods and its biomedical uses. *Biomedical Letters*. ۲۲-۱۷:(۱)؛ ۲۰۲۰ .
17. Mostafa NY, Brown PW. Computer simulation of stoichiometric hydroxyapatite: Structure and substitutions. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 2007;68(3):431-7.

18. Khalid H, Chaudhry AA. Basics of hydroxyapatite—structure, synthesis, properties, and clinical applications. *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*: Elsevier; 2020. p. 85-115.
19. 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.
20. Kanellakopoulou K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs*. 2000;59(6):1223-32.
21. 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.
22. Morris LM, Bajpai PK. Development of a resorbable tricalcium phosphate (TCP) amine antibiotic composite. *MRS Online Proceedings Library (OPL)*. 1987;110.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Numata I, Cochrane MA, Souza Jr CM, Sales MH. Carbon emissions from deforestation and forest fragmentation in the Brazilian Amazon. *Environmental Research Letters*. 2011;6(4):044003.
27. 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.
28. Hernigou P. History of external fixation for treatment of fractures. *International orthopaedics*. 2017;41(4):845-53.
29. Park JB. Principles and applications 1386.
30. Furko M, Havasi V, Kónya Z, Grünwald A, Detsch R, Boccaccini AR, et al. Development and characterization of multi-element doped hydroxyapatite bioceramic coatings on metallic implants for orthopedic applications. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*. 2018;57(2):55-65.
31. Riccio P, Zare M, Gomes D, Green D, Stamboulis A. Antimicrobial Bioceramics for Biomedical Applications. In :Choi AH, Ben-Nissan B, editors. *Innovative Bioceramics in Translational Medicine I: Fundamental Research*. Singapore: Springer Singapore; 2022. p. 159-93.
32. Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *Journal of Orthopaedic Research®*. 2018;36(1):22-32.
33. Jastrzębski K, Bialecki J, Jastrzębska A, Kaczmarek A, Para M, Niedzielski P, et al. Induced Biological Response in Contact with Ag-and Cu-Doped Carbon Coatings for Potential Orthopedic Applications. *Materials*. 2021;14(8):1861.
34. Bai R, Peng L, Sun Q, Zhang Y, Zhang L, Wei Y, et al. Metallic Antibacterial Surface Treatments of Dental and Orthopedic Materials. *Materials*. 2020;13(20):4594.
35. Chi W, Zou J, Ai F, Lin Y, Li W, Cao C, et al. Research of Cu-doped hydroxyapatite microbeads fabricated by pneumatic extrusion printing. *Materials*. 2019;12(11):1769.

36. Grass G, Rensing C, Solioz M. Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and environmental microbiology*. 2011;77(5):1541-7.
37. Yasuyuki M, Kunihiro K, Kurissery S, Kanavillil N, Sato Y, Kikuchi Y. Antibacterial properties of nine pure metals: a laboratory study using *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Biofouling*. 2010;26(7):851-8.
38. Kim T, Feng QL, Kim J, Wu J, Wang H, Chen G, et al. Antimicrobial effects of metal ions (Ag<sup>+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>) in hydroxyapatite. *Journal of materials science: Materials in Medicine*. 1998;9(3):129-34.
39. Gopi D, Shinyjoy E, Kavitha L. Synthesis and spectral characterization of silver/magnesium co-substituted hydroxyapatite for biomedical applications. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2014;127:286-91.
40. Prabhu S, Poullose EK. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International nano letters*. 2012;2(1):1-10.
41. Xu Z-L, Lei Y, Yin W-J, Chen Y-X, Ke Q-F, Guo Y-P, et al. Enhanced antibacterial activity and osteoinductivity of Ag-loaded strontium hydroxyapatite/chitosan porous scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*. 2016;4(48):7919-28.
42. Campoccia D, Ravaoli S, Vivani R, Donnadio A, Vischini E, Russo A, et al. Antibacterial Properties of a Novel Zirconium Phosphate-Glycinediphosphonate Loaded with Either Zinc or Silver. *Materials*. 2019;12(19):3184.
43. Fakharzadeh A, Ebrahimi-Kahrizsangi R, Nasiri-Tabrizi B, Basirun WJ. Effect of dopant loading on the structural features of silver-doped hydroxyapatite obtained by mechanochemical method. *Ceramics International*. 2017;43(15):12588-98.
44. Chen Y, Zheng X, Xie Y, Ji H, Ding C, Li H, et al. Silver release from silver-containing hydroxyapatite coatings. *Surface and coatings technology*. 2010;205(7):1892-6.
45. Kamonwannasit S, Futralan C, Khemthong P, Butburee T, Karaphun A, Phatai P. Synthesis of copper-silver doped hydroxyapatite via ultrasonic coupled sol-gel techniques: structural and antibacterial studies. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. 2020;96(2):452-63.
46. Shi C, Gao J, Wang M, Fu J, Wang D, Zhu Y. Ultra-trace silver-doped hydroxyapatite with non-cytotoxicity and effective antibacterial activity. *Materials Science and Engineering: C*. 2015;55:497-505.
47. Yuan Q, Xu A, Zhang Z, Chen Z, Wan L, Shi X, et al. Bioactive silver doped hydroxyapatite composite coatings on metal substrates: synthesis and characterization. *Materials Chemistry and Physics*. 2018;218:130-9.
48. Geng Z, Cui Z, Li Z, Zhu S, Liang Y, Lu WW, et al. Synthesis, characterization and the formation mechanism of magnesium-and strontium-substituted hydroxyapatite. *Journal of Materials Chemistry B*. 2015;3(18):3738-46.
49. Song G. Control of biodegradation of biocompatible magnesium alloys. *Corrosion science*. 2007;49(4):1696-701.
50. Luo Y, Zhang C, Wang J, Liu F, Chau KW, Qin L, et al. Clinical translation and challenges of biodegradable magnesium-based interference screws in ACL reconstruction. *Bioactive Materials*. 2021;6(10):3231-43.
51. Zhu Y, Liu W, Ngai T. Polymer coatings on magnesium-based implants for orthopedic applications. *Journal of Polymer Science*. 2022;60(1):32-51.

52. Witte F. Reprint of: The history of biodegradable magnesium implants: A review. *Acta biomaterialia*. 2015;23:S28-S40.
53. Qi G, Zhang S, Khor KA, Lye SW, Zeng X, Weng W, et al. Osteoblastic cell response on magnesium-incorporated apatite coatings. *Applied surface science*. 2008;255(2):304-7.
54. Tong P, Sheng Y, Hou R, Iqbal M, Chen L, Li J. Recent progress on coatings of biomedical magnesium alloy. *Smart Materials in Medicine*. 2021.
55. Pogorielov M, Husak E, Solodivnik A, Zhdanov S. Magnesium-based biodegradable alloys: Degradation, application, and alloying elements. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2017;9(1):27-38.
56. WAGNER R. In-vivo testing of a low-alloyed biodegradable magnesium alloy as intramedullary pins and its influence on bone healing in a femoral osteotomy model in rats: Medical University of Vienna; 2021.
57. Witecka A, Yamamoto A, Idaszek J, Chlanda A, Świąszkowski W. Influence of biodegradable polymer coatings on corrosion, cytocompatibility and cell functionality of Mg-2.0 Zn-0.98 Mn magnesium alloy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;144:284-92.
58. Albouyeh A, Pourahmad A, Kefayati H. Evaluation of antibacterial activity of magnesium oxide nanoparticles in ZSM-12 zeolite obtained from rice husk. *Journal of Environmental Science and Technology*. 2021;23(6):215-27.
59. Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials :a review. *Biomaterials*. 2006;27(9):1728-34.
60. Webster TJ, Massa-Schlueter EA, Smith JL, Slamovich EB. Osteoblast response to hydroxyapatite doped with divalent and trivalent cations. *Biomaterials*. 2004;25(11):2111-21.
61. Landi E, Tampieri A, Mattioli-Belmonte M, Celotti G, Sandri M, Gigante A, et al. Biomimetic Mg-and Mg, CO<sub>3</sub>-substituted hydroxyapatites: synthesis characterization and in vitro behaviour. *Journal of the European Ceramic Society*. 2006;26(13):2593-601.
62. Suchanek WL, Byrappa K, Shuk P, Riman RE, Janas VF, TenHuisen KS. Preparation of magnesium-substituted hydroxyapatite powders by the mechanochemical–hydrothermal method. *Biomaterials*. 2004;25(19):4647-57.
63. Laurencin D, Almora-Barrios N, de Leeuw NH, Gervais C, Bonhomme C, Mauri F ,et al. Magnesium incorporation into hydroxyapatite. *Biomaterials*. 2011;32(7):1826-37.
64. Sprio S, Dapporto M, Preti L, Mazzoni E, Iaquina MR, Martini F, et al. Enhancement of the biological and mechanical performances of sintered hydroxyapatite by multiple ions doping. *Frontiers in Materials*. 2020;7:224.
65. Adzila S, Murad M, Sopyan I. Doping metal into calcium phosphate phase for better performance of bone implant materials. *Recent Patents on Materials Science*. 2012;5(1):18-47.
66. Li ZH, Wu JM ,Huang SJ, Guan J, Zhang XZ, editors. Strontium hydroxyapatite synthesis, characterization and cell cytotoxicity. *Advanced Materials Research*; 2011: Trans Tech Publ.
67. Gopi D, Murugan N, Ramya S, Kavitha L. Electrodeposition of a porous strontium-substituted hydroxyapatite/zinc oxide duplex layer on AZ91 magnesium alloy for orthopedic applications. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014;2(34):5531-40.
68. Aina V, Bergandi L, Lusvardi G, Malavasi G, Imrie FE, Gibson IR, et al. Sr-containing hydroxyapatite: morphologies of HA crystals and bioactivity on osteoblast cells. *Materials Science and Engineering: C*. 2013;33(3):1132-42.

69. Pina S, Ferreira J. Injectability of brushite-forming Mg-substituted and Sr-substituted  $\alpha$ -TCP bone cements. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2010;21(2):431-8.
70. Kumar B, Jagannatham M, Venkateswarlu B, Dumpala R, Sunil BR. Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of strontium-substituted hydroxyapatite. *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2021;57(1):195-204.
71. Guo Y, Jia S, Qiao L, Su Y, Gu R, Li G, et al. A multifunctional polypyrrole/zinc oxide composite coating on biodegradable magnesium alloys for orthopedic implants. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;194:111186.
72. Shang J, Sun Y, Zhang T, Liu Z, Zhang H. Enhanced antibacterial activity of Ag nanoparticle-decorated ZnO nanorod arrays. *Journal of Nanomaterials*. 2019;2019.
73. Bhattacharjee A, Gupta A, Verma M, Murugan PA, Sengupta P, Matheshwaran S, et al. Site-specific antibacterial efficacy and cyto/hemo-compatibility of zinc substituted hydroxyapatite. *Ceramics International*. 2019;45(9):12225-33.
74. Mukherjee P, Whitehead MA, Senter RA, Fan D, Coffey JL, Canham LT. Biorelevant mesoporous silicon/polymer composites: directed assembly, disassembly, and controlled release. *Biomedical Microdevices*. 2006;8(1):9-15.
75. Rahdar A, Hajinezhad MR, Sargazi S, Barani M, Karimi P, Velasco B, et al. Pluronic F127/carfilzomib-based nanomicelles as promising nanocarriers: Synthesis, characterization, biological, and in silico evaluations. *Journal of Molecular Liquids*. 2022;346:118271.
76. Anglin EJ. Chemically modified and nanostructured porous silicon as a drug delivery material and device: University of California, San Diego; 2007.
77. Jenis LG, Banco RJ. Efficacy of silicate-substituted calcium phosphate ceramic in posterolateral instrumented lumbar fusion. *Spine*. 2010;35(20):E1058-E63.
78. Jugdaohsingh R, Pedro LD, Watson A, Powell JJ. Silicon and boron differ in their localization and loading in bone. *Bone Reports*. 2015;1:9-15.
79. Patel N, Best S, Bonfield W, Gibson IR, Hing K, Damien E, et al. A comparative study on the in vivo behavior of hydroxyapatite and silicon substituted hydroxyapatite granules. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2002;13(12):1199-206.
80. Chappell H, Bristowe P. Density functional calculations of the properties of silicon-substituted hydroxyapatite. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2007;18(5):829-37.
81. Jirofti N, Moradi A, Bagheri F, Ebrahimzadeh MH. Synthesis, characterization and evaluation of antibacterial properties of silver-fluoride hydroxyapatite powder on coating of 316L steel external fixator by sol gel method. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2022;65(2).
82. Ansari Z, Kalantar M, Kharaziha M, Ambrosio L, Raucci MG. Polycaprolactone/fluoride substituted-hydroxyapatite (PCL/FHA) nanocomposite coatings prepared by in-situ sol-gel process for dental implant applications. *Progress in Organic Coatings*. 2020;147:105873.
83. Aguilera-Correa J-J, Mediero A, Conesa-Buendía F-M, Conde A, Arenas M-Á, de-Damborenea J-J, et al. Microbiological and cellular evaluation of a fluorine-phosphorus-doped titanium alloy, a novel antibacterial and osteostimulatory biomaterial with potential applications in orthopedic surgery. *Applied and Environmental Microbiology*. 2018;85(2):e02271-18.
84. Chen M, Wang X-Q, Zhang E-L, Wan Y-Z, Hu J. Antibacterial ability and biocompatibility of fluorinated titanium by plasma-based surface modification. *Rare Metals*. 2022;41(2):689-99.

85. Tredwin CJ, Georgiou G, Kim H-W, Knowles JC. Hydroxyapatite, fluor-hydroxyapatite and fluorapatite produced via the sol-gel method: bonding to titanium and scanning electron microscopy. *Dental Materials*. 2013;29(5):521-9.
86. Tredwin CJ, Young AM, Abou Neel EA, Georgiou G, Knowles JC. Hydroxyapatite, fluor-hydroxyapatite and fluorapatite produced via the sol-gel method: dissolution behaviour and biological properties after crystallisation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2014;25(1):47-53.
87. Bianco A, Cacciotti I, Lombardi M, Montanaro L, Bemporad E, Sebastiani M. F-substituted hydroxyapatite nanopowders: Thermal stability, sintering behaviour and mechanical properties. *Ceramics international*. 2010;36(1):313-22.
88. Uysal I, Severcan F, Tezcaner A, Evis Z. Co-doping of hydroxyapatite with zinc and fluoride improves mechanical and biological properties of hydroxyapatite. *Progress in Natural Science: Materials International*. 2014;24(4):340-9.
89. Cheng K, Weng W, Wang H, Zhang S. In vitro behavior of osteoblast-like cells on fluoridated hydroxyapatite coatings. *Biomaterials*. 2005;26(32):6288-95.
90. Monteil-Rivera F, Fedoroff M. Sorption of inorganic species on apatites from aqueous solutions. *Encyclopedia of Surface and Colloid Science, Second Edition: Taylor & Francis; 2006*. p. 5700-25.
91. Qu H, Wei M. The effect of fluoride contents in fluoridated hydroxyapatite on osteoblast behavior. *Acta biomaterialia*. 2006;2(1):113-9.
92. Behera DR, Nayak P, Rautray TR. Phosphatidylethanolamine impregnated Zn-HA coated on titanium for enhanced bone growth with antibacterial properties. *Journal of King Saud University-Science*. 2020;32(1):848-5.†
93. Uysal I, Yilmaz B, Evis Z. Zn-doped hydroxyapatite in biomedical applications. *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2021;57(3):869-97.
94. Nakhaei M, Jirofti N, Ebrahimzadeh MH, Moradi A. A review on the structure of hydroxyapatite loaded by systemic antibiotics as an antibiotic delivery system for covering orthopedic schanzes. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2022;65(3.(
95. Jirofti N, Golandi M, Movaffagh J, Ahmadi FS, Kalalinia F. Improvement of the wound-healing process by curcumin-loaded chitosan/collagen blend electrospun nanofibers: In vitro and in vivo studies. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2021;7(8):3886-97.
96. Kalalinia F, Taherzadeh Z, Jirofti N, Amiri N, Foroghinia 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.

## Review Article

# Review on common antibacterial elements loaded-hydroxyapatite as a coating on orthopedic Schanz surface for reduction infection in orthopedic surgery

Received: 30/08/2022 - Accepted: 07/12/2022

Shakila Shahi<sup>1</sup>  
Nafiseh Jirofti<sup>1</sup>  
Mohammad Hossein  
Ebrahimzadeh<sup>1</sup>  
Mehrnoosh Nakhaei<sup>1</sup>  
Ali Moradi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedics, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran

Corresponding Author:  
Dr. Ali Moradi,  
Laboratory of Bone and Joint Studies, Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, Orthopedic Research Center, Ghaem Hospital (AJ), Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Email: moradi.al@mums.ac.ir

### Abstract

#### Introduction

Fixators are the basic equipment for fractures that are divided into two categories, internal and external. The success of clinical applications of external fixators has decreased due to their infection after orthopedic surgery. Meanwhile, the loosening of the pin embedded in the bone occurs due to the presence of bacteria and the formation of biofilm on the pin, and this infection will progress to the joint surface of the bone and the pin. Natural elements with antibacterial activity attract much attention as a coating on implants surface in orthopedics surgery. This article reviewed common elements with antibacterial activity that can be loaded into the HA structure as a coating for improving their clinical efficiency. Substitution ions such as copper, silver, magnesium, strontium, zinc, silicon, and fluoride in an appetite network can stimulate bone formation at the fracture site. In this article, common antibacterial ions in the form of loading -HA have been investigated as coating orthopedic fixators. good strength and antibacterial activity presented for silver, and corrosion resistance and high porosity are advantages of copper. Also, magnesium with favorable biocompatibility and biodegradability, zinc with high strength, and silicon and fluorine with high flexibility, favorable mechanical properties, and corrosion resistance are introduced. Among the mentioned elements, silver and fluoride, due to having more favorable antibacterial activity and excellent bone regeneration, can be more suitable candidates for loading in the HA structure with the application of the coating on the orthopedic surface.

#### Key words

Biocompatibility, Antibacterial, Infection, Hydroxyapatite, Silver

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest