

Antibacterial and Reconstructive Applications of Gum Tragacanth Nanofibers

Rashid Meghdadi Kasani¹, Soheil Boddohi^{2*}

1. Faculty of Engineering, Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

2. Department of Biomedical Engineering, Faculty of Chemical Engineering,
Tarbiat Modares University, P.O. Box: 14115-114, Tehran, Iran

Received: 18 September 2016, Accepted: 10 December 2016

Abstract

Recently, polymers have shown great potential in biological science. Natural polymers including polysaccharides with bacterial, animal and fungal sources are a good candidate to mimic structure of biological materials such as extracellular matrices. Therefore, they have gained much attention in therapeutic and tissue engineering applications. Polysaccharides among all natural polymers show promising potential for preparation of nanostructured carriers. Nowadays, nanofilms, nanoparticles, and nanofibers are well known carriers for drug delivery and tissue engineering applications. Gum tragacanth is a natural polymer and a complex carbohydrate including polysaccharide structure. It comprises excellent physical, chemical and biological properties such as thermal and mechanical behavior; biodegradability, biocompatibility, and antimicrobial effect on wound healing and burn infections. Previously, raw gum tragacanth used to be applied locally as a superabsorbent hydrogels, antibacterial nanocapsuls, and mucilage for wound healing treatment and deep wound scar. In recent years nanofibers have shown potential in tissue scaffold and mats for delivery of therapeutic drugs. Researchers have developed methods to engineer nanostructured fibers and tuned physical parameters such as diameter, tensile modulus, and degradation properties. In this review some of the recent works on gum tragacanth nanofibers and incorporation with other polymeric materials are discussed. Antimicrobial and wound healing characteristics of gum tragacanth is being highlighted.

Key Words

gum tragacanth,
nanofiber,
tissue engineering,
drug delivery,
antimicrobial

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: s.boddohi@modares.ac.ir

بررسی خواص ضد میکروبی و ترمیمی نانوالیاف کتیرا

رشید مقدادی کاسانی^۱، سهیل بدوحي^{۲*}

۱- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، دانشکده فنی و مهندسی، صندوق پستی

۲- تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده مهندسی شیمی، گروه مهندسی زیست پزشکی،

صندوق پستی: ۱۴۱۱۵-۱۱۴

دریافت: ۱۳۹۵/۶/۲۸، پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۲۰

پلیمرها به تازگی بیشترین کاربرد را در انواع صنایع، به ویژه در صنایع پزشکی ایفا کرده اند. پلیمرهای طبیعی از جمله پلی ساکاریدها، با داشتن منشأ طبیعی از جمله باکتریایی، گیاهی و حیوانی قابلیت شبیه سازی ساختار زیستی بدن را دارند. بنابراین، می توانند کاربرد زیادی در مهندسی بافت و ساخت داربست های ترمیم بافت و سامانه های نوین درمانی و دارورسانی ایفا کنند. افزون بر خواص خوب زیستی پلی ساکاریدها، قابلیت آن ها برای استفاده در سامانه های نانو ساختار از جمله نانوفیلم ها، نانوالیاف و نانوذرات اثبات شده است. کتیرا پلیمری طبیعی، کربوهیدراتی پیچیده، ناهمگن و آنیونی و متشکل از پلی ساکاریدهاست و به خاطر ویژگی های عالی فیزیکی، شیمیایی و زیستی از جمله ساختار، رفتار گرمایی، زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری و فعالیت ضد میکروبی در درمان و ترمیم زخم های ناشی از سوختگی و عفونت استفاده می شود. در سال های اخیر از کتیرا به عنوان هیدروژل ابرجاذب، نانوکپسول ضد میکروب و از موسیلاژ کتیرا برای درمان زخم سوختگی ضخیم به صورت موضعی استفاده شده است. از نانوالیاف کتیرا نیز به عنوان زخم پوش، داربست و سامانه رهایش دارو استفاده شده است. در این مقاله مروری، خواص و کاربرد کتیرا در زمینه ترمیم بافت و دارورسانی و همچنین سامانه های نانوالیاف کتیرا در ترکیب با سایر پلیمرها بررسی می شود. همچنین، بر خواص ضد میکروبی و ترمیم بافت کتیرا تأکید بیشتری می شود.

بسیار ش

فصلنامه علمی- ترویجی

سال هفتم، شماره ۳

صفحه ۹۸-۱۰۷، ۱۳۹۶

ISSN: 2252-0449

چکیده



رشید مقدادی کاسانی



سهیل بدوحي

واژگان کلیدی

کتیرا،
نانوالیاف،
مهندسی بافت،
دارورسانی،
ضد میکروب

مقدمه

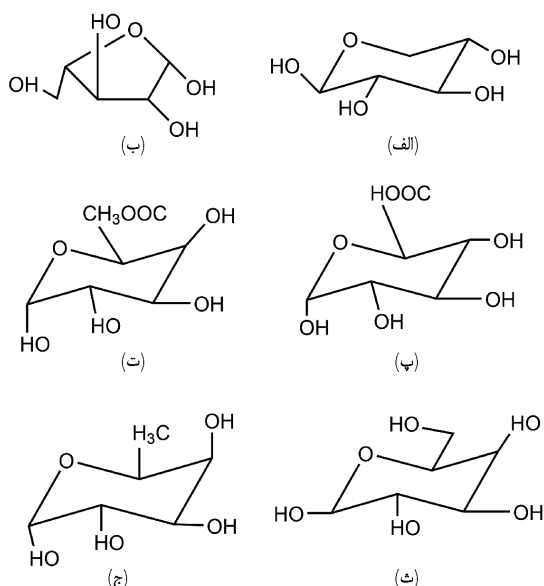
استفاده فراوان از پلیمرهای طبیعی و انجام پژوهش‌های گسترده در زمینه‌های مختلف و منشأ طبیعی (گیاهی، حیوانی و جلبکی) این مواد، توسعه محصولاتی با فناوری‌های نوین در ساخت سامانه‌های گوناگون را از راه تغییر در ساختار و خواص زیست‌شیمیایی و مکانیکی این ماده موجب شده است. خواص زیستی و شیمیایی عالی پلیمرهای طبیعی آن‌ها را در حوزه‌های مختلف از جمله مهندسی شیمی، مهندسی محیط زیست، کشاورزی، تغذیه، دارو، پزشکی و غذایی بسیار کارآمد کرده است [۱،۲]. پلیمرهای طبیعی به عنوان مواد زیست‌سازگار و قطب اصلی پژوهش در زمینه پزشکی و حوزه‌های مربوط هستند. در نتیجه، تلاش مستمر بسیاری از دانشمندان به سوی ظهور سامانه‌ها یا تجهیزات پزشکی از جمله پانسمان‌های زخم، کاشتنه‌های پزشکی، سامانه‌های دارورسانی، پیوندهای عروقی و داربست‌های مهندسی بافت جدید سوق یافته که بسیار شبیه به ساختار پیچیده طبیعی بافت بدن هستند [۳].

کاربردهای دارویی برای پلیمرهای طبیعی به دلیل غیرسمی بودن، زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری، مقرون به صرفه بودن و دسترسی آسان بیش از پلیمرهای مصنوعی مورد توجه قرار گرفته است [۴]. انواع مختلفی از پلی‌ساکاریدهای طبیعی به عنوان مثال کیتوسان، آلژینات، دکستران، نشاسته، ژلاتین، پکتین، صمغ‌های گوار، زانتان و عربی، سلولوز، انسولین، کاراگینان‌ها و غیره برای کاربردهای دارویی و استفاده در سامانه‌های نانو ساختار از جمله نانوفیلیم‌ها، نانوالیاف و نانوذرات به کار می‌روند [۵،۶].

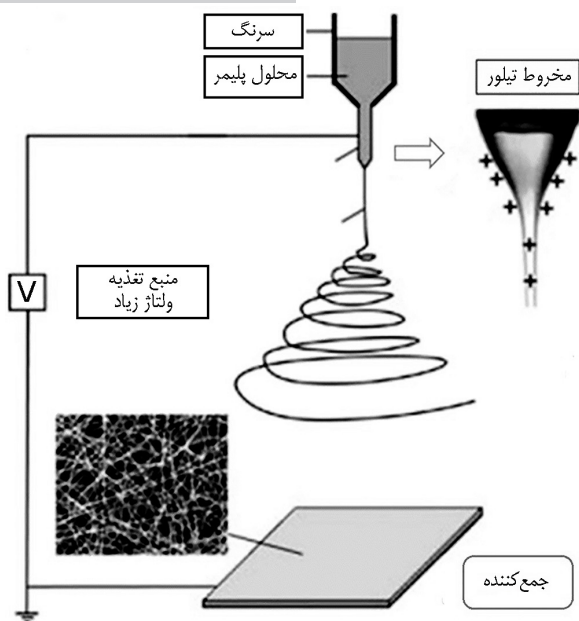
کتیرا (gum tragacanth) پلی‌ساکاریدی طبیعی و اسیدی است که خود به خود یا با ایجاد خراش روی گونه‌های مختلف گیاه گون (gum mifer) تراوش می‌شود. گون معروف‌ترین گونه این گیاه است. کتیرا از ۲ کلمه یونانی tragos (بز) و akantha (خار) که از شکل منحنی آن گرفته شده، تشکیل می‌شود. کتیرا در سال ۱۹۶۱ به عنوان عموماً ایمن شناخته شده (GRAS) در سطح ۰/۲٪ تا ۱/۳٪ در سازمان مواد غذایی آمریکا به رسمیت شناخته شده است. همچنین، به عنوان یک افزودنی غذایی در اتحادیه اروپا تأیید شده و دارای شماره E413 است [۷،۸]. این پلیمر مخلوطی پیچیده از پلی‌ساکاریدهای محلول و نامحلول در آب به همراه مقادیر کمی پروتئین، نشاسته و مواد سلولوزی است. حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد از وزن کتیرا را تراگاکانتیک اسید یا باسورین تشکیل می‌دهد که به صورت مخلوطی از نمک‌های Ca^{+2} ، Mg^{+2} و K^{+2} بوده و در آب نامحلول است. همچنین، به شکل ژل متورم می‌شود یا به صورت محلول گرانروست. قسمت خشی در کتیرا تراگاکانتین نام دارد که محلول در آب است [۹]. کتیرا

دارای تاریخ کهن بوده و به طور گسترده در طب سنتی چینی و ایرانی استفاده شده است. تعدادی از پژوهش‌های کاربردی دارویی در باره کتیرا به تنهایی یا در ترکیب با سایر گیاهان برای درمان دیابت، سرطان و یبوست انجام شده است. در طب سنتی ایران، کتیرا به عنوان مسکن برای درمان گلودرد و درمان ریزش مو ناشی از پوست چرب استفاده می‌شود. این ماده به طور گسترده به عنوان عامل تعلیق در دارو، لوازم آرایشی و مواد غذایی استفاده می‌شود.

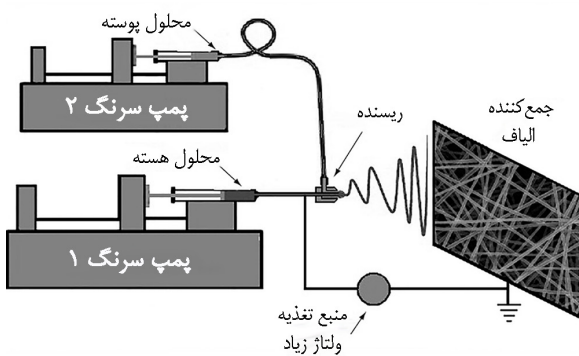
در پزشکی مدرن، آثار ضدویروسی و ضد میکروبی برای کتیرا پیشنهاد شده است [۱۰]. کتیرا پلیمری طبیعی است و از آنجا که بعضی از پلیمرهای طبیعی در ساختار ماتریس خارج سلولی (ECM) وجود دارند، می‌تواند زیرساخت خوبی برای کاربرد در مهندسی بافت به دلیل چسبندگی سلولی خوب ایفا کند. کتیرا هیچ گونه اثر حساسیت‌زایی، جهش‌زایی، عامل نقص جنین، سرطان‌زایی و سمیت‌زایی روی بدن انسان ندارد و باعث ایجاد محیط مناسبی برای رشد سلول در آن می‌شود [۸]. با توجه به اینکه کاربردهای آینده داروها، پپتیدها و پروتئین‌ها برای رهایش هدفمند در بدن به ساختار و مهندسی پلیمرها در این سامانه‌ها بستگی دارد، استفاده از کتیرا به عنوان پلی‌ساکارید، گزینه مناسبی در ساخت سامانه‌های دارورسانی خواهد بود. این ماده نقش مهمی در رهایش کنترل شده دارد [۱۱]. واحدهای ساختاری کتیرا در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- واحدهای شیمیایی ساختار کتیرا: (الف) β -دی‌گزیلوز، (ب) L-آرابینوز، (پ) α -دی‌گالاکترونیک اسید، (ت) α -دی‌گالاکترونیک اسید متیل، (ث) β -دی‌گالاکتوز و (ج) α -ال-فوکوز [۱۲].



(الف)



(ب)

شکل ۲- نمایی از: (الف) دستگاه الکترورسی محوری و (ب) الکترورسی هم محور [۲۸].

کنار مزایای عنوان شده، محدودیت‌هایی نظیر خاصیت رسانایی الکتریکی برای فرایند الکترورسی پلیمر مطرح است. در شکل ۲، الکترورسی‌های تک‌محور و هم‌محور نشان داده شده است که از مهم‌ترین انواع این دستگاه برای ساخت نانوالیاف هستند. برای استفاده بهینه از الیاف الکترورسی شده باید پارامترهای فیزیکی این دستگاه از جمله فاصله نازل تا سطح نمونه‌گیری، ولتاژ دستگاه و همچنین غلظت نمونه به‌طور تجربی مهندسی شود تا بتوان نتایج مطمئنی از تخریب‌پذیری الیاف، آب‌دوستی و آب‌گریزی و خواص مکانیکی به‌دست آورد. مقالات ارزنده‌ای در ارتباط با مهندسی اندازه الیاف، خواص مکانیکی و کاربردهای آن در مهندسی بافت و دارورسانی منتشر شده است.

رنجبر و همکاران مطالعات زیادی در باره خواص مکانیکی و

مهندسی سامانه‌های درمانی کتیرا

روش خشک کردن انجمادی

خشک کردن انجمادی به‌عنوان نوعی فرایند خشک کردن برای تبدیل محلولی از مواد ناپایدار به مواد جامد با پایداری کافی در کاربردهایی مانند صنایع غذایی، دارویی و پایداری آنزیم‌ها شناخته شده است. خشک کردن انجمادی شامل سه مرحله اصلی است: محلول در دمای (-70°C تا -80°C) منجمد می‌شود. نمونه منجمد در محفظه‌ای قرار داده می‌شود که در آن فشار را (به چند mbar) با خلأ نسبی کاهش می‌دهند. این فرایند به‌عنوان خشک کردن اولیه شناخته شده که یخ موجود در ماده با تصعید مستقیم حذف می‌شود. مایع منجمد نشده بسیاری در ماده وجود دارد که با واجذب در فرایند خشک کردن ثانویه حذف می‌شود. در دو دهه گذشته، روش خشک کردن انجمادی به‌طور گسترده برای ساخت داربست سه‌بعدی در مهندسی بافت بررسی شده است [۱۳]. با این روش، داربست‌هایی با تخلخل زیاد ۹۵ درصد و اندازه حفره‌هایی در محدوده میکرومتر به‌دست می‌آید. خواجوی و همکاران با استفاده از کتیرا و آنتی‌بیوتیک جنتامایسین محلول‌هایی تهیه کردند. آن‌ها محلول‌ها را با استفاده از روش خشک کردن انجمادی به داربستی از نانوالیاف تبدیل کرده و خواص ضدمیکروبی و ترمیم زخم این مواد را بررسی کردند [۹].

روش الکترورسی

الکترورسی فن اثبات شده‌ای برای تولید الیاف در مقیاس نانو است. در میان کاربردهای زیست‌پزشکی، رهایش دارو یکی از امیدبخش‌ترین حوزه‌ها برای به‌کارگیری مواد قابل الکترورسی است. مزایای استفاده از الیاف الکترورسی شده در رهایش دارو شامل بارگذاری زیاد دارو (تا ۶۰٪) و تأثیر زیاد در کپسولی کردن (تا ۱۰۰٪)، تنوع پلیمری برای سازگاری با عوامل مجزای فیزیکی و شیمیایی، قابلیت رهایش متعادل و سادگی فرایند و به‌صرفه بودن است. به‌علت تنوع روش الکترورسی، پژوهشگران علاقه زیادی به استفاده از الیاف برای از بین بردن مشکلات کلینیکی مرتبط با درمان و پیشگیری از عفونت‌های باکتریایی و ویروسی نشان داده‌اند [۱۴]. در ۱۰ سال اخیر از نانوالیاف الکترورسی شده در سامانه‌های نوین دارورسانی و همچنین ساخت داربست‌های مهندسی بافت و درمان سرطان استفاده شده است. نانوالیاف الکترورسی شده دارای مزایای بسیاری از جمله نسبت سطح به حجم زیاد، پیوستگی کامل خلل و فرج، امکان استفاده از انواع مختلف پلیمرهای طبیعی و سنتزی، قابلیت تولید انبوه و سادگی نسبی فرایند هستند [۱۵]. در

زیستی نانوالیاف کتیرا انجام داده‌اند. این گروه با استفاده از سازوکار الکتروریسی موفق به ساخت داربست پوست با استفاده از نانوالیاف کتیرا-پلی (E-کاپرولاکتون) شده‌اند. برای اثبات موفقیت در ساخت این سامانه، این گروه قابلیت ترشوندگی نانوالیاف الکتروریسی شده کتیرا-پلی (E-کاپرولاکتون) را در مقایسه با نانوالیاف پلی (E-کاپرولاکتون) با استفاده از روش زاویه تماس بررسی کردند. نتایج نشان داد، با افزودن کتیرا به پلی (E-کاپرولاکتون) آب دوستی نانوالیاف الکتروریسی شده افزایش یافت که این موضوع به دلیل آب دوست بودن کتیراست [۱۷]. همچنین، روی نانوالیاف کتیرا-پلی (E-کاپرولاکتون) الکتروریسی شده آزمون تخریب پذیری انجام شد. در این آزمون، نانوالیاف الکتروریسی شده در محلول PBS به مدت ۱۵ روز تخریب شدند [۱۸].

در مطالعه دیگر، رنجبر و همکاران با بهینه سازی پارامترهای الکتروریسی موفق به ساخت نانوالیاف کتیرا-پلی وینیل الکل بارگذاری شده با کورکومین شدند. آن‌ها در این مطالعه، با استفاده از مدل روش شناسی سطح پاسخ و شبکه عصبی مصنوعی بر بهینه سازی قطر الیاف کتیرا-پلی وینیل الکل متمرکز شدند. روش شناسی سطح پاسخ بر اساس چهار متغیر (ولتاژ، سرعت تغذیه، فاصله بین نازل و جمع کننده و غلظت محلول) در سه سطح و روش شبکه عصبی مصنوعی برای مدل سازی قطر متوسط نانوالیاف با هم مقایسه شدند. ضریب رگرسیون زیاد بین متغیرها نشان داد، عملکرد روش شناسی سطح پاسخ برای به حداقل رساندن قطر نانوالیاف بهتر از شبکه عصبی مصنوعی بود. بر اساس مدل روش شناسی سطح پاسخ، شرایط بهینه (غلظت پلیمر v/w ۲٪ و v/w ۴٪، فاصله بین نازل و جمع کننده ۲۰ cm، اعمال ولتاژ ۲۰ kV و سرعت تغذیه ۰/۵ mL/h) برای تولید نانوالیاف کتیرا-پلی وینیل الکل با حداقل قطر به دست آمد. سپس، نانوالیاف کتیرا-پلی وینیل الکل بارگذاری شده با کورکومین با شرایط بهینه حاصل و اثر غلظت کورکومین (v/w ۳٪ و v/w ۵٪) بر شکل شناسی، قطر و خواص زیستی نانوالیاف تولید شده بررسی شد [۱۹].

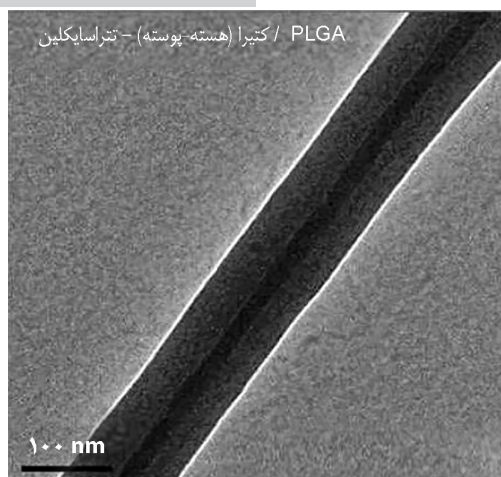
در مطالعه دیگری، سلامیان و همکاران بستر پلیمری با دو روش الکتروریسی و خشک کردن انجمادی برای مهندسی بافت ساختند. در این بررسی، نتایج حاصل از کشت سلول روی نانوالیاف الکتروریسی شده و الیاف تهیه شده با روش خشک کردن انجمادی نشان داد، این روش در ۲۴ h اول کشت با توجه به ایجاد تخلخل زیاد چسبندگی بهتری نسبت به نانوالیاف دارد. اما با ادامه کشت تا ۷۲ h نانوالیاف الکتروریسی شده با توجه به شباهت با ساختار برون سلولی بدن، عملکرد بهتری در ایجاد تکثیر سلولی ارائه

می کنند [۲۰].

کاربردهای پزشکی کتیرا سامانه های دارورسانی

سامانه های دارورسانی، فناوری مهندسی شده برای رهایش کنترل شده دارو دستیابی به اهداف درمانی در انسان و حیوانات است. سامانه های کنترل شده دارورسانی مزایای بیشتری از جمله بهبود کیفیت، کاهش عوارض جانبی، بهبود سازگاری بیمار و کاهش سمیت نسبت به داروهای متداول نشان داده‌اند. دارورسانی کنترل شده روشی است که در آن مقدار تعیین شده ای از دارو برای مدت زمان طولانی اعم از چند روز یا ماه در سامانه مهندسی شده رهایش می یابد. افزون بر دارورسانی، این سامانه ها می توانند فعالیت های سلولی و زیستی را بهبود بخشند. به عنوان مثال، درمان زخم و ترمیم بافت با استفاده از این سامانه ها آسان می شوند [۲۱، ۲۲]. از عوامل کلیدی در طراحی سامانه های دارورسانی، انتخاب حامل مناسب است که بتواند داروی بارگذاری شده را به صورت آهسته و کنترل شده رها کند [۲۳]. در میان سامانه های دارورسانی، نانوالیاف پلیمری به طور گسترده به عنوان حامل دارو استفاده می شوند. سرعت رهایش دارو از نانوالیاف پلیمری را می توان با تغییر غلظت پلیمر به کار رفته در هنگام ساخت نانوالیاف، تغییر اندازه و شکل شناسی نانوالیاف مهندسی کرد. به گونه ای که داروها به طور هدفمند و با سرعت رهایش مناسب توزیع شوند [۲۴]. در این میان، پلی ساکاریدهای طبیعی به دلیل داشتن خواص زیست تخریب پذیری مناسب بعد از اتمام رهایش کنترل شده دارو تخریب می شوند و از راه های مختلف بدون نیاز به عمل جراحی از بدن خارج می شوند [۲۵].

رنجبر و همکاران به تازگی با استفاده از ترکیب پلیمر طبیعی کتیرا و پلیمر مصنوعی پلی (E-کاپرولاکتون) با استفاده از روش الکتروریسی هم محور موفق به ساخت سامانه دارورسانی شدند. در این پژوهش ها، داروی کورکومین برای کاربردهای پزشکی در این سامانه پلیمری بارگذاری شد. رهایش کورکومین در این سامانه به طور پایدار برای بیش از ۱۵ روز مهندسی شد. در این بررسی، روی سه ترکیب کتیرا-پلی (E-کاپرولاکتون)-کورکومین ۱٪، پلی (E-کاپرولاکتون)-کورکومین ۳٪، کتیرا-پلی (E-کاپرولاکتون)-کورکومین ۳٪ آزمون رهایش انجام شد. شکل ۳ نشان می دهد، نانوالیاف الکتروریسی شده با ترکیب کتیرا-پلی (E-کاپرولاکتون)-کورکومین ۳٪ بهترین مشخصات رهایش را نشان دادند [۱۸]. همچنین در شکل ۴، رنجبر و همکاران با ترکیب پلیمر طبیعی

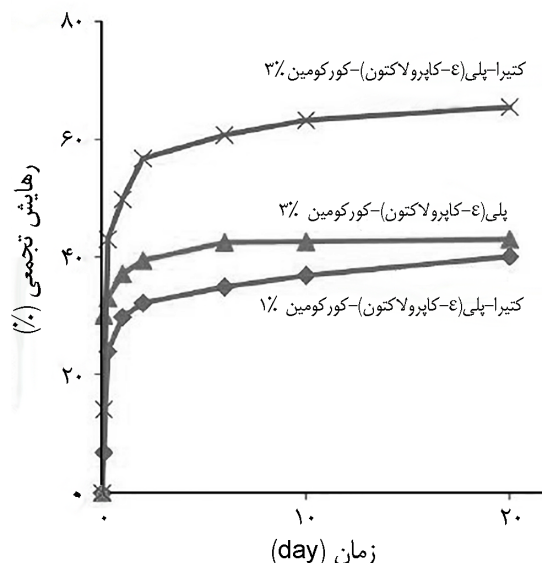


شکل ۴- تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) از تتراسایکلین بارگذاری شده درون هسته نانوالیاف الکتروریسی شده PLGA-کتیرا (هسته-پوسته) [۲۱].

سلول درمان شدند، کوچک تر بود. غشای نانوالیافی کتیرا-پلی (۴- کاپرولاکتون) بارگذاری شده با کورکومین بر افزایش محتوای کلاژن در درمان زخم های دیابتی اثرگذار است. این غشاء برای درمان چنین زخم هایی در مراحل اولیه و سرعت دهی به روند ترمیم اثر رو به رشدی دارد. نتایج حاصل ممکن است به ساختارهای نانوالیافی داربست که شبیه به ساختار خارجی سلولی طبیعی است، خواص زیستی عالی کتیرا، رهائش پایدار کورکومین به مدت ۲۰ روز و خواص فیزیکی-مکانیکی خوب پلی (۴-کاپرولاکتون) که باعث حفظ پایداری داربست در برابر خون و فیبرین است، مرتبط باشد [۲۶].

قیم پور و همکاران با استفاده از کتیرا، نانوکپسول ضد میکروب تولید کردند و عصاره گیاه نعنای فلفلی را به عنوان دارو درون آن بارگذاری کردند. در این بررسی، روغن نعنای فلفلی با همزن مغناطیسی و همگن ساز فراصوت با استفاده از کلرید آلومینیم و کلرید کلسیم به عنوان عوامل شبکه ای کننده و با به کارگیری Triton X-100 به عنوان امولسیون ساز در کتیرا کپسولی شد. شکل ۵ کپسولی شدن روغن نعنای فلفلی را در نانوکپسول کتیرا نشان می دهد. در این پژوهش، از کتیرا به عنوان دیوار پلیمری برای کپسولی کردن عصاره های گیاهی استفاده شد. همچنین، فعالیت ضد میکروبی نانوکپسول های مختلف کتیرا در برابر میکروب های *S. aureus*، *E. coli* و *C. albicans* نیز بررسی شد [۷].

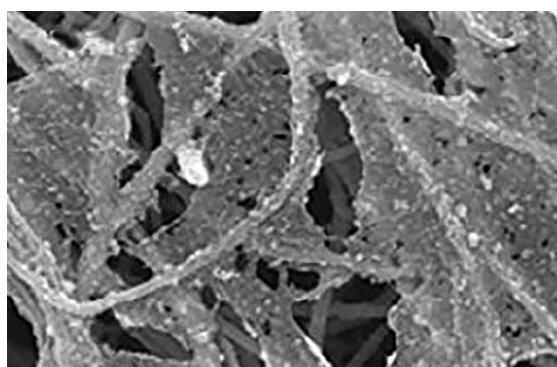
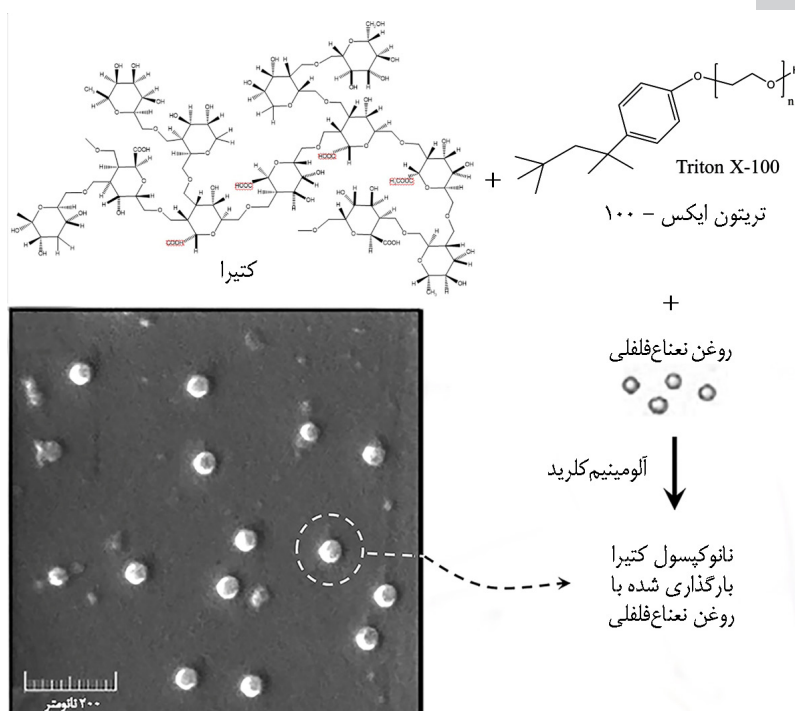
کفاشی و همکاران ویژگی های رهائش و گرانروی رهائش دارو را از سامانه ترکیبی کتیرا-کلاژن بررسی کردند. در این مطالعه، سینتیک نفوذ آب و رهائش داروی پنتوکسی فیلین از کتیرا و



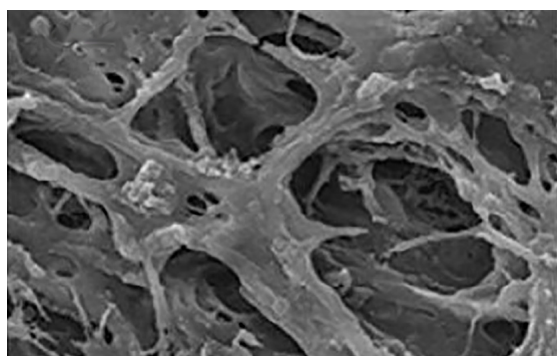
شکل ۳- رهائش کورکومین از داربست های مختلف الکتروریسی شده در ۲۰ روز [۱۸].

کتیرا و پلیمر مصنوعی PLGA، با استفاده از روش الکتروریسی هم محور، سامانه دارورسانی جدیدی را برای عفونت لثه (پریودنتال) با بارگذاری داروی تتراسایکلین درون هسته نانوالیاف الکتروریسی شده (هسته-پوسته) تهیه کردند. در این بررسی نشان داده شد، وجود کتیرا در ترکیب نانوالیاف و ساختار هسته-پوسته به طور مؤثر می تواند سرعت رهائش تتراسایکلین را از غشای نانوالیاف کنترل کند [۲۱].

در مطالعه دیگری رنجبر و همکاران پتانسیل نانوالیاف الکتروریسی شده کتیرا-پلی (۴-کاپرولاکتون) بارگذاری شده با کورکومین را برای ترمیم زخم های دیابتی در موش بررسی کردند. این داربست با خاصیت ضد میکروبی علیه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم در برابر متی سیلین به عنوان باکتری گرم مثبت و طیف گسترده β -لاکتاماز به عنوان باکتری های گرم منفی در دو نوع بدون سلول و همراه با سلول برای ارزیابی قابلیت آن ها در بهبود زخم ضخیم موش استفاده شد. پس از ۱۵ روز، مطالعات آسیب شناسی نشان داد، نانوالیاف کتیرا-پلی (۴-کاپرولاکتون) بارگذاری شده با کورکومین به طور درخور توجهی باعث بسته شدن سریع زخم و تشکیل بافت دانه ای خوب با احاطه شدن سلول های فیبروبلاست تکثیر شده، رسوب کلاژن، بازسازی اولیه لایه اپی تلیال و غدد عروقی و فولیکول های مو شده اند. به طور کلی، داربست درمان کننده زخم ها، سطح زخم کوچک تری را در مقایسه با نمونه شاهد نشان داد. مناطق اثر زخم در زخم هایی که با داربست همراه با سلول تحت درمان قرار گرفتند، در مقایسه با آن هایی که با داربست بدون



(الف)



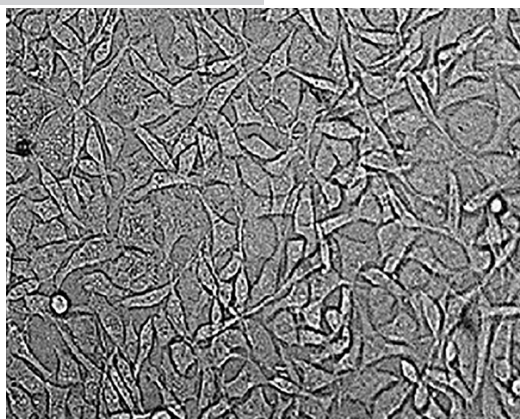
(ب)

شکل ۶- تصاویر میکروسکوپ الکترونی پویشی از سلول‌های فیبروبلاست انسانی رده AGO کشت شده روی نانوالیاف پس از ۲ روز: (الف) پلی (ε-کاپرولاکتون) ۱۰٪ حجمی وزنی و (ب) نانوالیاف پلی (ε-کاپرولاکتون)-کتیرا ۳:۱/۵ [۱۷].

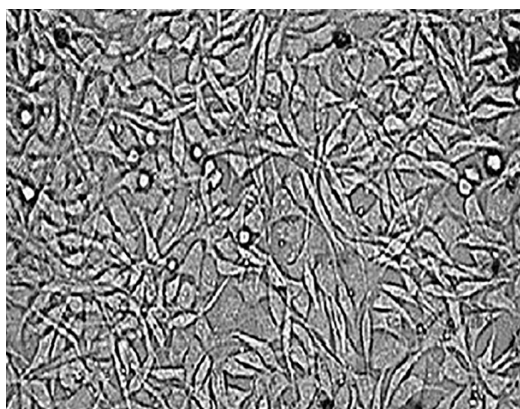
ماتریس کتیرا-کلاژن در آب مقطر خالص بررسی شد. در این مطالعه نشان داده شد، افزایش کلاژن در ترکیب ژل کتیرا-کلاژن باعث ایجاد تخلخل در ساختار می‌شود. برای رهایش کنترل شده مطلوب ساختار متخلخل نیاز است [۱۱].

مهندسی بافت

هدف مهندسی بافت بازگردانی، حفظ یا بهبود عملکرد بافت معیوب یا به دست آوردن شرایط مختلف آسیب‌شناسی از دست‌رفته و نوسازی بافت‌هاست. مهندسی بافت را می‌توان به‌طور کلی در سه گروه درون‌کاشت سلول به‌تنهایی یا جایگزینی سلول در اندام، رساندن مواد محرک بافت (مانند عوامل رشد) و قراردادن سلول‌ها درون ساختارهای مختلف تقسیم‌بندی کرد. طراحی داربست، موضوع مهمی برای مهندسی بافت و پژوهش‌های پزشکی ترمیمی است. داربست‌ها به‌عنوان زیست‌مواد جامد سه‌بعدی و متخلخل تعریف می‌شوند که در کاربردهایی از جمله گسترش فعل و انفعالات سلول-زیست‌مواد، چسبندگی سلول، تشکیل ECM، تأمین مقدار کافی از گازها، مواد مغذی و عوامل تنظیمی برای بقای سلول‌ها، تکثیر و تمایز آن‌ها، زیست‌تخریب‌پذیری قابل کنترل به هنگام کشت سلول روی داربست به‌کار برده می‌شوند [۲۷]. این داربست‌ها می‌توانند بستر مناسبی برای آزمایش‌های سلولی باشند. همچنین، به ساخت و شبیه‌سازی بافت زنده بدن کمک می‌کنند.



(الف)

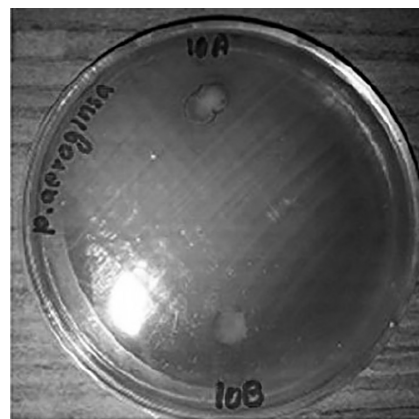


(ب)

شکل ۸- چسبندگی رده سلولی AGO فیروبلست انسانی: (الف) نمونه کنترل، (ب) نانوالیاف الکتروریسی شده کتیرا - پلی وینیل الکل [۸].

سلول‌های فیروبلست انسانی رده AGO و NIH3T3 و تعامل میان سلول‌ها و شبکه‌های نانوالیاف شده را پس از ۴۸ h نشان می‌دهد. سلول‌های فیروبلست روی داربست حاوی کتیرا به درستی کشیده شدند و تکثیر بهتری نشان دادند. شکل ۷ نشان می‌دهد، خاصیت ضد میکروبی نانوالیاف پلی (ε-کاپرولاکتون)-کتیرا در برابر باکتری‌های *S.aureus* گرم مثبت و *P.aeruginosa* گرم منفی تا حدودی قابل مشاهده است [۱۷].

رنجبر و همکاران داربست نانوالیاف جدیدی از کتیرا-پلی وینیل الکل را با روش الکتروریسی برای کاربرد زخم‌پوش تهیه و خواص ضد میکروبی آن را در شرایط آزمایشگاهی بررسی کردند. نتایج نشان داد، محلول کتیرا از رشد باکتری گرم منفی جلوگیری می‌کند. احتمالاً L-sugars موجود در کتیرا (L-آرابینوز و L-فوکوز) باعث مقاومت فوق‌العاده در برابر حمله میکروبی می‌شوند، چرا که بیشتر اعضا توانایی سوخت و ساز این قند خارجی را ندارند [۸]. در شکل ۸، رده سلولی AGO فیروبلست انسانی روی نانوالیاف



(الف)



(ب)

شکل ۷- فعالیت باکتریایی نانوالیاف پلی (ε-کاپرولاکتون) - کتیرا با *S.aureus* گرم مثبت و *P.aeruginosa* گرم منفی، (الف) نانوالیاف پلی (ε-کاپرولاکتون) - کتیرا و (ب) نانوالیاف پلی (ε-کاپرولاکتون) [۱۷].

داربست‌ها با روش‌های مختلف ساخته می‌شوند که از مهم‌ترین آن‌ها الیاف هستند. داربست‌های الیافی نقش مهمی در بازسازی و ترمیم بافت ایفا می‌کنند. در طول دو دهه گذشته، پژوهش‌های گسترده‌ای برای توسعه داربست‌های پلیمری قابل استفاده در مهندسی بافت انجام شده است [۲۸].

رنجبر و همکاران داربست‌های نانوالیاف کتیرا-پلی (ε-کاپرولاکتون) را برای کاربرد به عنوان داربست پوست توسعه دادند. در این بررسی به ترتیب ۱۰، ۱۵ و ۲۰٪ v/w پلی (ε-کاپرولاکتون) و ۷٪ v/w کتیرا در نسبت‌های ۳:۱/۵، ۳:۱ و ۳:۰ از پلی (ε-کاپرولاکتون)-کتیرا با هم ترکیب شده و با روش الکتروریسی تبدیل به نانوالیاف شدند. همچنین در این بررسی نشان داده شد، از ترکیب ۲۰٪ v/w پلی (ε-کاپرولاکتون) و ۷٪ v/w کتیرا با نسبت ۳:۱/۵ بهترین ساختار برای رشد سلولی حاصل شده است. تصویر میکروسکوپ الکترونی پویشی در شکل ۶، شکل‌شناسی

الکتروریسی شده کتیرا پلی وینیل الکل چسبندگی و زنده‌مانی عالی نشان می‌دهد [۸].

نتیجه‌گیری

در این مقاله، مزایای استفاده از کتیرا و اثر کاربرد آن در مهندسی بافت و سامانه‌های دارورسانی بررسی شد. به‌طور کلی، کتیرا پلی‌ساکاریدی طبیعی بوده که زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر و

غیرسمی است. کتیرا به‌دلیل قابلیت بستن (میوفیبروبلاست) در مراحل بازسازی و ترمیم زخم مؤثر است. مواد فعال موجود در کتیرا (تراگاکانتین و باسورین) به‌سرعت به کلاژن‌سازی و مراحل ترمیم زخم کمک می‌کنند. کتیرا افزون بر خواص ترمیمی، بهبود زخم و خواص ضد میکروبی قابلیت کنترل رهایش دارو از سامانه‌های دارورسانی را دارد. همچنین، خواص ضد میکروبی کتیرا برای زخم‌پوش‌ها و سامانه‌های ضد میکروبی مؤثر است. کتیرا در فرایند الکتروریسی می‌تواند باعث کاهش قطر الیاف شود. این پلی‌ساکارید طبیعی در کپسولی‌کردن دارو نیز نتایج خوبی نشان داده است.

مراجع

- Halake K., Kim H.J., Birajdar M., Kim B.S., Bae H., and Lee C., Recently Developed Applications for Natural Hydrophilic Polymers, *J. Ind. Eng. Chem.*, **40**, 16-22, 2016.
- Inanova E., Bazaka K., and Crawford R., *Natural Polymer Biomaterials: Advanced Applications*, Woodhead, USA, 32-70, 2014.
- Gomes H., da Silva R.R., da Silva Barud H., Tercjak A., Gutierrez J., and Lustri W.R., A Multipurpose Natural and Renewable Polymer in Medical Applications: Bacterial Cellulose, *Carbohydr. Polym.*, **153**, 406-420, 2016.
- Yadav G., Sharma N., Bansal M., and Thakur N., Application of Natural Polysaccharide for Delivery of Biopharmaceuticals, *Int. J. Pharm. Life Sci.*, **4**, 2756-2765, 2013.
- Maiti S., Ranjit S., and Sa B., Polysaccharide-Based Graft Copolymers in Controlled Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Technol. Res.*, **2**, 1350-1358, 2010.
- Kiani A., Shahbazi M., and Asempour H., Hydrogel Membranes Based on Gum Tragacanth With Tunable Structure and Properties. I. Preparation Method Using Taguchi Experimental Design, *J. Appl. Polym. Sci.*, **124**, 99-108, 2012.
- Ghayempour S., Montazer M., and Mahmoudi Rad M., Tragacanth Gum As a Natural Polymeric Wall for Producing Antimicrobial Nanocapsules Loaded With Plant Extract, *Int. J. Biol. Macromol.*, **81**, 514-520, 2015.
- Bahrami S.H., Ranjbar M., and Joghataei M.T., Fabrication of Novel Nanofiber Scaffolds from Gum Tragacanth PVA for Wound Dressing Application: In vitro Evaluation and Antibacterial Properties, *Mater. Sci. Eng., C*, **33**, 4935-4943, 2013.
- Khajavi R., Hajmalaki M., Ashtiyani F., Toliati T., Sattari M., and Mirjalili M., Anti Bacterial Scaffolds Based on Gum Tragacanth for Wound Caring Under Moist Conditions, *Med. Sci. (Persian)*, **23**, 206-211, 2013.
- Moghbel A., Hemmati A., Agheli H., Amraei K., and Rashidi I., The Effect of Tragacanth Mucilage on the Healing of Full-Thickness Wound in Rabbit, *Arch. Iran. Med.*, **8**, 257-262, 2005.
- Kaffashi B., Zandieh A., and Khadiv-Parsi P., Drug Release Study of Systems Containing the Tragacanth and Collagen Composite: Release Characterization and Viscoelastic Measurements, *Macromol. Symp.*, **239**, 120-129, 2006.
- Ranjbar M., Prabhakaran P., Bahrami S.H., and Ramakrishna S., Gum Tragacanth/Poly(L-lactic acid) Nanofibrous Scaffolds for Application in Regeneration of Peripheral Nerve Damage, *Carbohydr. Polym.*, **140**, 104-112, 2016.
- Lu T., Li Y., and Chen T., Techniques for Fabrication and Construction of Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering, *Int. J. Nanomed.*, **8**, 337-350, 2013.
- Chou S.F., Carson D., and Woodrow K.A., Current Strategies for Sustaining Drug Release from Electrospun Nanofibers, *J. Controlled Release*, **220**, 584-591, 2015.
- Son Y.J., Kim W.J., and Yoo H.S., Therapeutic Applications of Electrospun Nanofibers for Drug Delivery Systems, *Arch. Pharmacol. Res.*, **37**, 69-78, 2014.
- Williams G.R., Chatterton N.P., Nazir T., Yu D.G., Zhu L.M., and Branford-White C.J., Electrospun Nanofibers in Drug Delivery: Recent Developments and Perspectives, *Ther. Deliv.*, **4**,

- 515-533, 2012.
17. Bahrami S.H. and Ranjbar M., Development of Nanofibrous Scaffolds Containing Gum Tragacanth Poly(ϵ -caprolactone) for Application as Skin Scaffolds, *Mater. Sci. Eng., C*, **48**, 71-79, 2015.
18. Bahrami S.H. and Ranjbar M., Electrospun Curcumin Loaded Poly(ϵ -caprolactone) Gum Tragacanth Nanofibers for Bio-medical Application, *Int. J. Biol. Macromol.*, **84**, 448-456, 2015.
19. Ranjbar M., Kargozar S., Bahrami S.H., and Joghataei M., Fabrication of Curcumin-Loaded Gum Tragacanth/Poly(vinyl alcohol) Nanofibers with Optimized Electrospinning Parameters, *J. Ind. Text*, **46**, 1170-1192, 2015.
20. Salamian N., Irani S., Atyabi S.M., Zandi M., and Saeed S.M., Fabrication of PLGA Polymeric Substrates with Electrospinning and Freez Drying Methods for Tissue Engineering, *J. Cell. Tissue (Persian)*, **4**, 251-260, 2013.
21. Zamani M., Ranjbar M., Prabhakaran M.P., Bahrami S.H., and Ramakrishna S., Electrospinning of PLGA/Gum Tragacanth Nanofibers Containing Tetracycline, *Mater. Sci. Eng., C*, **58**, 521-531, 2015.
22. Shan Y.H., Peng L.H., Liu X., Chen X., Xiong J., and Gao J.Q, Silk Fibrion Gelatin Electrospun Nanofibrous Dressing Functionalized, *Int. J. Polym. Pharm.*, **479**, 291-301, 2015.
23. Di Silvio L., Courteny-Harris R.G., and Downes S., The Use of Gelatin as a Vehicle for Drug and Peptide Delivery, *J. Mater. Sci*, **5**, 819-823, 1994.
24. Um-i-Zahra S. and Zhu L., Novel Drug Delivery Duplicate Nanofibers and Their In vitro Drug Release Profiles, *Am. Res. Thoughts*, **1**, 1683-1698, 2015.
25. Park J.H., Ye M., and Park K., Biodegradable Polymers for Microencapsulation of Drugs, *Molecules*, **10**, 146-161, 2005.
26. Ranjbar M., Rabbani S., Joghataei M., Bahrami S.H., and Moayer F., Antibacterial Performance and Invivo Diabetic Wound Healing of Curcumin Loaded Gum Tragacanth/Poly(ϵ -caprolactone) Electrospun Nanofibers, *Mater. Sci. Eng., C, Mater. Biol. Appl.*, **69**, 1183-1191, 2016.
27. Langer R. and Tirrell D.A., Designing Materials for Biology and Medicine, *Nature*, **428**, 487-492, 2004.
28. Dhandayuthapani B., Yoshida Y., Maekawa T., and Kumar D.S., Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review, *Int. J. Polym. Sci.*, **2011**, 1-19, 2011.