

۱۳۷۴۹/۱۰
۹۴/۱۱/۱۰

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

کاربردهای زیستی نانومواد

مبانی، شیمی و ساختار نانومواد

جلد اول

علی اکبر صبوری

حسین درخشان خواه

لقمان علایی



شماره مسلسل ۸۶۳۶

شماره انتشار ۳۶۷۶

انتشارات دانشگاه تهران

سرشناسه	صوری، علی اکبر، ۱۳۳۹-
عنوان و نام پدیدآور	کاربردهای زیستی نانومواد / علی اکبر صوری؛ حسین درخشان خواه، لقمان علایی.
مشخصات نشر	تهران: دانشگاه تهران، مؤسسه انتشارات، ۱۳۹۴.
مشخصات ظاهری	۳ ج.: مصور، جدول، نمودار.
برسخت	انتشارات دانشگاه تهران؛ شماره انتشار ۳۶۷۶.
شابک جلد اول	978-964-03-6868-8
شابک دوره	978-964-03-6869-5
وضعیت فهرست نویسی	فیا.
یادداشت	کتابنامه.
مندرجات	ج. ۱، مبانی، شیمی و ساختار نانومواد. ج. ۲، دارورسانی، ژن درمانی و تصویربرداری پزشکی. ج. ۳، ایمپلنت‌ها، مهندسی بافت و زیست سازگاری.
موضوع	نانوتکنولوژی زیستی.
موضوع	تکنیک‌های زیست پزشکی
موضوع	تئوری زیست دارویی
موضوع	مواد سازگار - - مصارف درمانی
موضوع	مواد نانومواد، خواص، کاربردها.
شناسه افزوده	درخشان خواه، حسین، ۱۳۳۳-
شناسه افزوده	علایی، لقمان، ۱۳۳۳-
شناسه افزوده	دانشگاه تهران، مؤسسه انتشارات
رده‌بندی کنگره	۱۳۹۴ ص ۲ / ن ۲۵ / ۲۲ TP
رده‌بندی دیویی	۶۶۰/۶
شماره کتابشناسی ملی	۴۰۳۷۵۷۲

این کتاب مشمول قانون حمایت از حقوق مؤلفان و مصنفان است. کتاب به هر روش اعم از فتوکپی، ریسوگرافی، تهیه فایل‌های pdf، لوح فشرده، بازنویسی در وبلاگ‌ها، سایت‌ها، مجله‌ها و کتاب، بدون اجازه کتبی ناشر مجاز نیست و موجب پیگرد قانونی می‌شود.

ISBN: 978-964-03-6868-8



9 789640 368688

عنوان: کاربردهای زیستی نانومواد؛ جلد اول: مبانی، شیمی و ساختار نانومواد

تألیف: علی اکبر صوری - حسین درخشان خواه - لقمان علایی

نوبت چاپ: اول

تاریخ انتشار: ۱۳۹۴

شمارگان: ۵۰۰ نسخه

ناشر: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران

چاپ و صحافی: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران

«مسئولیت صحت مطالب کتاب یا مؤلفان است»

«کلیه حقوق برای ناشر محفوظ است»

بها: ۱۶۰۰۰۰ ریال

خیابان کارگر شمالی - خیابان شهید فرش مقدم - مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران

پست الکترونیک: press@ut.ac.ir - تارنما: <http://press.ut.ac.ir>

پخش و فروش: تلفکس ۸۸۳۳۸۷۱۲

فهرست مطالب

پیش‌گفتار	خ
فصل اول: نانوزیستم‌مواد: جایگاه کنونی و چشم‌اندازهای آینده	۱
۱-۱ مقدمه	۱
۱-۲ انواع نانوزیستم‌مواد	۲
۱-۳ موانع موجود در طراحی، ساخت و بررسی نانوزیستم‌مواد (تولید دستگاه‌های مورد نیاز و کاربرد آنها)	۱۲
۱-۴ تعیین ویژگی برهمکنش نانوزیستم‌مواد با سیستم‌های زنده	۱۷
۱-۵ ارزیابی نانوزیست‌مواد از دیدگاه زیست‌سازگاری و پاسخ‌های زیستی	۱۸
۱-۶ چشم‌انداز تجاری و پزشکی نانوزیست‌مواد	۱۹
فصل دوم: نانوذرات طلای دارا چندین عملکرد و کاربرد در درمان سرطان	۲۹
۲-۱ مقدمه	۲۹
۲-۲ جذابیت نانوذرات طلا	۳۰
۲-۳ سنتز نانوذرات طلا	۳۷
۲-۴ درمان سرطان با استفاده از نانوذرات	۴۲
۲-۵ تکنیک‌های شناسایی و تشخیص	۴۹
۲-۶ چشم‌انداز	۵۱
۲-۷ جمع‌بندی	۵۲
فصل سوم: سنتز، پردازش و شناسایی نانوزیستم‌مواد سرامیکی با مصارف پزشکی	۵۷
۳-۱ مقدمه	۵۷
۳-۲ نانوزیستم‌مواد سرامیکی	۵۸
۳-۳ ساخت نانوذرات سرامیکی	۶۷
۳-۴ کاربردهای نانوزیستم‌مواد سرامیکی	۷۳
۳-۵ شناسایی خصوصیات نانوزیستم‌مواد سرامیکی	۹۳
۳-۶ جمع‌بندی و چشم‌انداز	۱۰۰

فصل چهارم: سنتز، ویژگی‌ها، شناسایی و فراوری نانوزیستم‌های پلیمری با کاربرد پزشکی ۱۰۷

۴-۱ ویژگی‌های ساختاری پلیمرها: شکل و اندازه.....	۱۰۷
۴-۲ سنتز.....	۱۱۳
۴-۳ ویژگی‌ها.....	۱۱۴
۴-۴ تعیین ویژگی‌ها.....	۱۲۰
۴-۵ فراوری.....	۱۲۸
۴-۶ کاربرد های زیستی.....	۱۲۹
۴-۷ نتیجه گیری.....	۱۳۷

فصل پنجم: نانوذرات روغنی بر پایه کربن..... ۱۴۱

۵-۱ مقدمه‌ای بر نانوذرات روغنی.....	۱۴۱
۵-۲ مقدمه‌ای بر نانوذرات کربنی تک دیواره.....	۱۴۸
۵-۳ نانوذرات الماس.....	۱۵۹
۵-۴ نتیجه‌گیری.....	۱۶۰

فصل ششم: ویژگی‌های سنتزی و سم‌شناسی نانومواد سیلیکا برای کاربردهای تصویربرداری ۱۶۵

۶-۱ مقدمه.....	۱۶۵
۶-۲ سنتز نانوذرات سیلیکای بی‌شکل.....	۱۶۶
۶-۳ تعیین ویژگی‌های نانوذرات سیلیکا.....	۱۷۷
۶-۴ آماده‌سازی نانوذرات سیلیکا برای ارزیابی‌های زیستی.....	۱۸۰
۶-۵ سمیت نانوذرات سیلیکا.....	۱۸۱
۶-۶ کاربرد نانوذرات سیلیکا در دارورسانی و تصویربرداری.....	۱۸۸
۶-۷ موضوعات حل نشده و دیدگاه‌های آتی.....	۱۹۳
۶-۸ نتیجه‌گیری.....	۱۹۵

فصل هفتم: نانوفیبرهای پیتیدی خودمجمع و کاربرد در زیست پزشکی..... ۱۹۹

۷-۱ مقدمه.....	۱۹۹
۷-۲ خودتجمعی فسفولیپیدها.....	۲۰۰
۷-۳ پیتیدهای دارای نقش خودمجمع.....	۲۰۲

۷-۴	پتیدهای دوگانه دوست	۲۰۹
۷-۵	نتیجه گیری	۲۲۵

فصل هشتم: نانو مواد خودتجمع یافته بر پایه نیروهای الکتروستاتیک ۲۲۹

۸-۱	ته نشینی لایه به لایه	۲۳۰
۸-۲	کمپلکس های مشکل از سورفکتانت و پلی الکترولیت	۲۳۱
۸-۳	کمپلکس های لیپید و DNA	۲۳۴
۸-۴	کمپلکس های پی کاتیون و DNA	۲۳۵
۸-۵	نتیجه گیری	۲۳۵

فصل نهم: نانومواد بر پایه پتید برای رسانش siRNA طراحی، ارزیابی و چالش ها ۲۳۹

۹-۱	مقدمه	۲۳۹
۹-۲	RNA تداخلی	۲۴۰
۹-۳	انتقال siRNA	۲۴۲
۹-۴	حامل های پتیدی جهت رسانش siRNA	۲۴۵
۹-۵	روش های ارزیابی وکتورهای پتیدی	۲۵۸
۹-۶	نتیجه گیری	۲۶۰

فصل دهم: نانوزیستمواد اسیدهای نوکلئیکی ۲۶۵

۱۰-۱	نانو ساختارهای ایستای برپایه DNA	۲۶۶
۱۰-۲	نانو ساختارهای ایستای برپایه RNA	۲۷۲
۱۰-۳	نانوماشین های متحرک بر پایه اسیدهای نوکلئیک	۲۷۵
۱۰-۴	نتیجه گیری و چشم اندازهای آتی	۲۸۰

پیش‌گفتار

حوزه زیستمواد، از زمان ظهور و پرورش در دهه ۱۹۵۰، به‌مره انگیزه بالا، تلاش، خلاقیت و همکاری رشته‌های متنوعی به بلوغ رسیده است. در این حوزه به قلمروهایی اندیشیده می‌شود که در آن ایده‌های جدیدی از دانش، فناوری و پزشکی مطرح می‌گردند. مهم‌تر این که، تلاش برای بقا و افزایش کیفیت زندگی افراد بشر از طریق طراحی و ساخت وسایل پزشکی و مهندسی بافت بر مبنای زیستمواد با شتاب روز افزونی ادامه دارد. امید می‌رود که کتاب زیستمواد که اکنون در پیش رو دارید برای شما به اندازه جذاب باشد و در خواننده ایجاد انگیزه و علاقه نماید.

در اواخر دهه ۱۹۰۰، علم زیست‌مواد^۱ از یک رشته در حال ظهور به یک رشته علمی در برگیرنده (ادغام تجربه‌ها و تخصص‌ها) مختلف، از جمله مهندسی، زیست‌پزشکی، پزشکی و... تبدیل شد. علم زیستمواد به عنوان یک ابزار آمرزشی رایج ایجاد سازگاری بین زبان عمومی و اصول بنیادین تعدادی از انجمن‌های مستقل (علوم پایه، مهندسی پزشکی، دندانپزشکی، صنعت، کسب مجوز قانونی، و غیره) مطرح و بنا نهاده شد.

پیشرفت‌های بنیادین در حوزه زیستمواد مستلزم یک چارچوب مفاهیم و ابزارهای حاصل از علوم مختلف همچون فیزیک، مهندسی، زیست‌شناسی و... است. در واقع، این رشته از همگرایی عناصر بین رشته‌ای برای توانا ساختن توسعه وسایل تشخیصی و درمانی و به‌کارگیری دانش و فن آوری برای ایجاد و بهبود وسایل درمانی و محصولات دیگری بهره می‌گیرد که مسائل بالینی را حل نموده و درمان بیماران را ارتقا می‌بخشد. با این وجود، یک پزشک بایستی قادر به گرفتن دانش‌های پایه علم، مهندسی و جنبه‌های تجاری‌سازی زیستمواد باشد. یک شیمیدان می‌تواند از این کتاب برای درک زیست‌شناسی ماورای زیستمواد، جنبه فیزیولوژیک مربوط به وسایل بالینی و کاربردهای آن در پزشکی استفاده نماید. یک مهندس مشغول به کار در یک شرکت وسایل پزشکی می‌تواند علم پایه‌ای متضمن توسعه فنی و جزئیات مربوط به کاربردهای درمانی را فرا بگیرد. به‌طور مشابه، برای رشته‌های دیگری که دارای وجوه مشترکی با زیستمواد هستند، این کتاب می‌تواند خواننده را از طریق آشنایی با موضوعات گوناگون اما مرتبط که معمولاً در یک کتاب یافت نمی‌شوند، هدایت نماید.

حوزه زیستمواد موضوعی بسیار گسترده است به‌طوری که نمی‌توان همه مطالب و جنبه‌ها را در یک کتاب خاص مطرح نمود.

کتاب حاضر، بعنوان مقدمه‌ای برای مواد مورد استفاده در پزشکی به بخش‌های مختلفی تقسیم می‌شود (علم و مهندسی مواد، جنبه‌های زیست‌شناسی و پزشکی زیستمواد، جنبه‌های کاربردی زیستمواد و ...). بخش‌هایی که هر یک از آنها به زیر مجموعه خود تقسیم می‌شوند. هر بخش با مقدمه‌ای آغاز می‌شود که خواننده از طریق آن، به بخش‌ها و مسائل اصلی راهنمایی خواهد شد. امید آن می‌رود که سازماندهی، انتخاب و نگارش کتاب حاضر و همچنین ویرایش دقیق مطالب، مولفین را به اهداف مورد نظرشان نزدیک گردانیده باشد.

علم زیست مواد (راحی، ساخت، آزمایش، کاربردها و عملکرد مواد سنتزی و طبیعی را سازماندهی می‌کند که در ایمپلنت‌ها، وسایل و تجهیزات پزشکی که سیستم‌های زیست شناختی را به یکدیگر پیوند می‌دهند، بکار می‌روند. حوزه زیستمواد حدوداً ۶۰-۷۰ سال قدمت دارد، که به‌طور قابل ملاحظه‌ای بر سلامتی انسان، اقتصاد، و بسیاری از رشته‌های علمی دیگر تاثیرگذار بوده است. زیستمواد و وسایل پزشکی تشکیل شده از آنها هم اکنون به‌طور تجاری به‌عنوان اندام‌های مصنوعی در درمان اختلالات قلب و عروق، ارتوپدی، دندان پزشکی، چشم پزشکی و جراحی ترمیمی و به شکل ابزارهای درمانی دیگر مانند بخیه‌های جراحی، حس‌های زیستی و وسایل رهایش کنترل شده دارو مورد استفاده‌اند. دلیل استفاده اجباری انسان از زیستمواد این است که براساس وسایل ساخته شده از زیستمواد جان میلیون‌ها انسان حفظ شده و کیفیت زندگی برای میلیون‌ها نفر دیگر ارتقا می‌یابد. حوزه زیستمواد رشد پرشتابی را از اولین وسایل پزشکی که رهنمای اصول پزشکی پذیرفته شده و علمی بودند، داشته است و استفاده انسان از این مواد به اواخر دهه ۱۹۴۰ و اوایل دهه ۱۹۵۰ برمی‌گردد. رشد بیشتر این حوزه با بروز پدیده پیری جمعیت در برخی کشورها، انتقای استانداردهای زندگی در کشورهای در حال توسعه و نوآوری‌هایی در بیماری‌های غیرقابل درمان گذشته، تضمین می‌شود.

این علم هم درمان و هم تشخیص بیماری‌ها را پوشش می‌دهد. استفاد به از علم زیستمواد در تولید وسایل درمانی مهم از لحاظ بالینی بدین صورت است: (۱) طراحی و مهندسی دقیق (۲) آزمایش خارج از بدن، در حیوانات و در انسان (۳) یافته‌های بالینی و (۴) توسعه و تجاری‌سازی محصول مجاز از لحاظ صنعتی. نه تنها زیستمواد، بلکه بیوافورماتیک، زیست‌شناسی سنتزی، زیست‌شناسی محاسباتی، نانوزیست‌شناسی، زیست‌شناسی سیستم‌ها و رشته‌های طلایه‌دار دیگر، بر همگرایی با هم به‌منظور پیشرفت مداومشان تکیه دارند. هدف این کتاب معرفی این عناصر گسترده چند رشته‌ای، مخصوصاً تمرکز بر روی روابط بینابینی به جای تعیین حدود رشته‌ها برای ایجاد ارتباط بین موضوعات زیستمواد در یک برنامه آموزشی پیوسته و صحیح می‌باشد.

اگرچه زیستمواد اصولاً برای کاربردهای پزشکی استفاده می‌شوند، اما از آنها برای رشد سلول‌ها در محیط کشت، ارزیابی پروتئین‌های خون در آزمایشگاه‌های بالینی، در تهیه تجهیزات مربوط به

کاربردهای فناوری زیستی، برای ایمپلنت‌ها به‌منظور تنظیم باروری دام‌ها، در آرایه‌های ژنی تشخیصی، و برای کامپیوترهای نورونی (سلول - سیلیسیوم) پژوهشی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در کاربردهای پزشکی، زیستمواد به ندرت به صورت مواد مجزا استفاده می‌شوند، بلکه بیشتر درون وسایل یا ایمپلنت‌ها قرار می‌گیرند. تیتانیوم خالص از لحاظ شیمیایی می‌تواند یک زیست ماده نامیده شود، اما تیتانیوم تغییر شکل داده (مدیفای شده) در اتصال با پلی اوره تان دارای وزن ملکولی بالا به یک وسیله، اندام مصنوعی ران، تبدیل می‌شود. اگرچه این کتاب در مورد زیستمواد است، اما پر واضح است که موضوع نمی‌تواند بدون وسایل زیست پزشکی قابل ملاحظه و پاسخ زیست‌شناختی به آنها مورد کاوش قرار گیرد. درواقع، هر دوی ماده و وسیله بر روی پذیرنده (بیمار) اثر می‌گذارند و همان‌طور که خواهیم دید بافت میزبان بر روی وسیله اثر می‌گذارد. این برهمکنش‌ها می‌توانند منجر به موفقیت‌آمیز بودن انجام ایمپلنت شوند، یا جایی که انتخاب نامناسبی از زیستمواد یا طراحی ضعیف وسیله باشد، وسیله با شکل نواچه می‌شود.

بعلاوه، یک زیست ماده باید همیشه در شکل ساخته شده استریلیزه خودش در نظر گرفته شود. برای مثال، زمانی که یک الاستومر پلی اوره تان در یک حلال روی یک قالب برای تشکیل یک کیسه پمپی مربوط به یک جسم کمکی قلب ساخته می‌شود، می‌تواند واکنش‌های خونی مختلفی را نسبت به زمانی که قالبگیری تزریقی برای تشکیل این وسیله استفاده می‌شود، ایجاد کند.

یک سیستم همودیالیز به کار گرفته شده به عنوان کلیه مصنوعی نیاز به موادی دارد که باید در تماس با خون بیمار عمل نمایند و همچنین نفوذپذیری غشایی و ویژگی‌های انتقال جرم مناسبی نشان دهند. فناوری‌های ساخت بسیاری برای تبدیل زیستمواد سنتتیک همودیالیز (پلی سولفون، لاستیک سیلیسیومی، پلی اوره تان) درون دستگاه‌های پیچیده به کار می‌رود به دای خالص‌سازی خون استفاده می‌شود. به‌دلیل محدودیت حجم و مطالب مورد توجه این کار، جنبه‌های مهندسی و طراحی از طراحی وسایل پزشکی در این کتاب بیان نمی‌شوند. کتاب‌ها و مقالات دیگر این موضوعات را به‌طور مفصل پوشش داده و مراجع مفیدی برای مطالعه بیشتر در مورد موضوعات پوشش داده شده در این کتاب فراهم می‌نمایند.

واژه‌های زیست ماده و زیست سازگاری قبلاً در این مقدمه بدون تعریفی رسمی استفاده شده‌اند. یک زیست ماده ماده‌ای غیرقابل رشد سریع مورد استفاده در یک وسیله پزشکی به منظور برهمکنش با سیستم‌های زیستی است. اگرچه زیستمواد اغلب در ارتباط با یک نیاز درمانی یا تشخیصی به کار می‌روند، اما اگر واژه درمان حذف شود، این تعریف گسترده‌تر شده و می‌تواند محدوده وسیعی از کاربردهای پیشنهاد شده در فوق را در برگیرد. اگر عبارت غیرقابل رشد، حذف شود آنگاه تعریف

جامع‌تر نیز می‌شود و می‌تواند بسیاری از کاربردهای اندام مصنوعی هیبرید و مهندسی بافت را که در آنجا سلول‌های زنده استفاده می‌شوند، دربرگیرد.

علم زیستمواد مطالعه (از چشم انداز فیزیکی و یا زیست شناختی مربوطه) مواد دارای ویژگی خاص مربوط به برهمکنششان با محیط زیست شناختی می‌باشد. به طور رایج، در حوزه زیستمواد بر روی سنتز، تعیین ویژگی، و زیست‌شناسی برهمکنش‌های میزبان ماده تأکید شده است. اکثر زیستمواد که با معیارهای خاصی از زیست سازگاری مواجهند یک واکنش زیست‌شناختی غیراختصاصی را القا می‌کنند. این باعث می‌شود که تعریف به‌طور گسترده مورد استفاده از زیست سازگاری^۱ را در نظر بگیریم. زیست سازگاری اغلب ماده برای انجام عمل با پاسخ مناسب میزبان در یک کاربرد خاص است.

مثال‌هایی از پاسخ مناسب مناسب میزبان شامل مقاومت در برابر لخته شدن خون، مقاومت در مقابل تشکیل کلونی باکتری و درمان طبیعی ساده می‌باشند. نمونه‌های کاربردهای خاص شامل یک غشای همودیالیز یا یک اندام مصنوعی، ایمپلنت مفصل ران می‌باشند. باید توجه داشت که غشای همودیالیز ممکن است به مدت پنج ساعت در تماس با خون بیمار باشد و یا یک مفصل ران ممکن است در کل زندگی در بدن بیمار کار گذاشته شود. فواید کلی زیست سازگاری به مهندسی بافت گسترش یافت که در آن فرآورده‌های خارج از بدن و درون بدن با انتخاب دقیق سلول‌ها، مواد، و شرایط متابولیکی و زیست مکانیکی برای بازسازی بافت‌های عملکردی مناسب می‌کنند.

در بحث این تعاریف، ملاحظات زیر وارد می‌شود که زیستمواد را جدا از اکثر مواد جستجو شده در علم زیستمواد تنظیم می‌کنند. جدول ۱ تعدادی از کاربردهای مواد سنتزی مورد استفاده در بدن را فهرست نموده است که شامل گروه‌های بسیاری از مواد مورد استفاده به عنوان زیستمواد می‌باشند. فلزات، سرامیک‌ها، پلیمرها، شیشه‌ها، کربن‌ها و مواد کامپوزیت (ترکیبات گوناگونی از مواد مختلف) فهرست شده‌اند. چنین موادی به‌صورت اجزای ریخته‌گری یا ماشینکاری شده، پوشش‌ها، الیاف، فیلم‌ها، غشاهای فوم‌ها، پارچه‌ها و نانوذرات مورد استفاده قرار می‌گیرند. جدول ۱ تخمین‌هایی از تعدادی وسایل پزشکی حاوی زیستمواد را نیز در اختیار قرار می‌دهد که هر ساله در بدن انسان ایمپلنت می‌شوند. بازخورد انسانی، و حجم بازار تجاری برای زیستمواد و وسایل پزشکی نیز قابل توجه است (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱- کاربردهای کلیدی مواد سنتزی و مواد طبیعی اصلاح شده در پزشکی*

کاربرد	زیستمواد مورد استفاده	تعداد بر سال - در جهان (یا بازار جهانی با واحد دلار ایالات متحده)
سیستم استخوان		
جایگزین های مفاصل (ران، زانو، شانه)	تیتانیوم، فولاد ضدزنگ، پلی اتیلن	۲,۵۰۰,۰۰۰
صفحات و پیچ های تثبیت استخوان	فلزات، پلی (لاکتیک اسید) (PLA)	۱,۵۰۰,۰۰۰
دیسک های ستون مهره ها و سخت افزار جوش		۸۰۰,۰۰۰
سیمان استخوان	پلی (متیل متاکریلات)	(۶۰۰ میلیون دلار)
ترمیم نقص استخوان	کلسیم فسفات ها	-
زردپی یا رباط مصنوعی	الیاف پلی استر	-
ایمپلنت دندان - تثبیت دندان	تیتانیوم	(۴ میلیارد دلار)
سیستم قلبی عروقی		
اندام های مصنوعی رگ های خون	داکرون، تفلون انبساط یافته	۲۰۰,۰۰۰
دریچه های قلب	داکرون، کربن، فلز، بافت طبیعی عمل آوری شده	۴۰۰,۰۰۰
دستگاه تنظیم کننده ضربان قلب	تیتانیوم، پلی اوره تان	۶۰۰,۰۰۰
از بین برنده انقباض می نظم رگ های رگ	تیتانیوم، پلی اوره تان	۳۰۰,۰۰۰
استنت	فولاد ضدزنگ، فلزات دیگر، PLA	۱,۵۰۰,۰۰۰
کمک دهنده ادرار	تفلون، سیلیسیوم، پلی اوره تان	۱ میلیارد
اندام ها		
وسیله کمک کننده قلب	پلی اوره تان، تیتانیوم، فولاد ضدزنگ	۴,۰۰۰
همودیالیز	پلی سولفون، سیلیسیوم	۱,۸۰۰,۰۰۰ بیمار (۷۰ میلیارد دلار)
اکسیژن ساز خون	سیلیسیوم	۱,۰۰۰,۰۰۰
جایگزین پوست	کلاژن، پوست افراد مرده، نایلون، سیلیسیوم	(۱ میلیارد دلار)
چشم پزشکی		
لنزهای تماسی	پلیمرهای آکریلات/متاکریلات/سیلیسیوم	۱۵۰,۰۰۰,۰۰۰
لنزهای درون چشمی	پلیمرهای آکریلات/متاکریلات	۷,۰۰۰,۰۰۰
لنزهای نواریندی قرنیه ای	هیدروژل	
تخلیه آب مروارید	سیلیسیوم، پلی پروپیلن	(میلیون دلار)
موارد دیگر		
اندام مصنوعی حلزونی	پلاتین، پلاتین - ایریدیوم، سیلیسیوم	۲۵۰,۰۰۰ تعداد کل کاربران
ایمپلنت سینه	سیلیسیوم	۷۰۰,۰۰۰
شبکه فتن	سیلیسیوم، پلی پروپیلن، تفلون	۲۰,۰۰۰ (۴ میلیارد دلار)
نخ های بخیه	PLA، پلی دی اکسانون، پلی پروپیلن، تفلون	(۲ میلیارد دلار)
کیسه های خون	پلی (وینیل کلرید)	-
لوله های گوش (تیمپانوستومی)	سیلیسیوم، تفلون	۱,۵۰۰,۰۰۰
وسیله درون رحمی (IUD)	سیلیسیوم، مس	۱,۰۰۰,۰۰۰

* جمع آوری داده ها از منابع مختلف - این اعداد با رشد بازارها و فن آوری های جدید در حال تغییرند.

جدول ۲- بازار زیستمواد و مراقبت از سلامتی (در هر سال)

هزینه‌های کلی مراقبت از سلامتی در آمریکا (۱۹۹۰)	۷۱۴ میلیارد دلار
هزینه‌های کلی مراقبت از سلامتی در آمریکا (۲۰۰۹)	۲/۵ تریلیارد دلار
هزینه‌های کلی تحقیق و توسعه در آمریکا (۱۹۹۰)	۱۳۹ میلیارد دلار
تعداد شرکت‌های وسایل پزشکی در آمریکا	۱۲۰۰۰
مشاغل فعال در صنعت وسایل پزشکی آمریکا (۲۰۰۸)	۴۲۵۰۰۰
سود فروش صنعت وسایل پزشکی آمریکا (۲۰۰۸)	۱۳۶ میلیارد دلار
پیش‌بینی بازار وسایل پزشکی جهان برای ۲۰۱۳*	۲۸۶ میلیارد دلار

*منبع: ۳ ب واقعیات بازار پزشکی ۲۰۰۸.

تکامل حوزه زیستمواد

تحقیق و توسعه زیستمواد با پیشرفت‌های موجود در زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، علم مهندسی زیستمواد در سال‌های اخیر به سرعت در حال تکامل می‌باشد. انجمن زیستمواد سهم اصلی را در کمک به درک برهمکنش‌های مواد با محیط فیزیولوژیکی (اغلب با نام حدواسط زیستی) داشته است. توسعه زیستمواد برای کاربردهای پزشکی در ادب‌شناسی از طریق سه نسل تکامل یافته است که هر یک تا حدی دارای همپوشانی موقتی بوده و بدون هر یک دارای هدف مشخصی بوده‌اند.

هدف زیستمواد اولیه (نسل اول) دستیابی به ترکیب مناسبی از ویژگی‌های عملکردی برای انطباق کافی با ویژگی‌های بافت جایگزین شده بدون پاسخ زنده، توسط میزبان است. نسل اول زیستمواد (آغاز در دهه ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰) به‌طور گسترده‌ای از مواد صنعتی و دسترس تشکیل می‌شدند که به‌طور خاص برای استفاده پزشکی توسعه نیافته بودند. آنها به‌دلیل خاصیت بی‌زیستی اختصاصی برای استفاده بالینی مورد نظر و بی‌اثر بودن از دیدگاه زیستی (یعنی باعث کمتر زیست‌سازگاری از سمت بافت‌های میزبان می‌شدند)، انتخاب شدند و بنابراین زیست‌سازگار در نظر گرفته شدند. با استفاده از استراتژی‌های گسترده در آغاز توسعه یافته، در دهه ۱۹۶۰ به‌عنوان یک ماده پوشش‌دهنده کامپوزیتی برای اصلاح شده برای پوشاندن اجزای دریچه‌های مکانیکی قلب، یک نمونه از اولین زیستمواد بود که ترکیب‌بندی و ویژگی‌های آن مطالعه، مطابق با اصول مهندسی کنترل و برای کاربرد پزشکی خاص تنظیم شد.

نسل دوم زیستمواد از زیستمواد نسل اول تکامل یافت و هدف آنها راه‌اندازی یک واکنش کنترل شده با بافت‌هایی بود که برای اعمال یک اثر درمانی مطلوب درون آن بافت‌ها ایمپلنت شدند. در دهه ۱۹۸۰، این مواد زیست فعال مورد استفاده بالینی در اعمال جراحی ارتوپدی و دندانپزشکی به صورت ترکیبات گوناگونی از شیشه‌ها و سرامیک‌های زیست فعال، در کاربردهای رهایش داروی موضعی کنترل شده مانند فرمولاسیون‌های ضد بارداری بارگذاری شده با هورمون نورایمپلنت و در وسایلی مانند وسیله کمکی بطن چپ برای بیماران دارای نقص تپش قلب قرار گرفتند. این وسیله کمک قلبی دارای یک

سطح کاملاً بافته شده پلی اوره تانی بود که یک واکنش ترومبوتیک (ایجاد لخته خون) سطحی کنترل شده را برای به حداقل رساندن خطر تکه‌های جدا شده لخته خون درون جریان خون ایجاد می‌کند. مثال دیگری از زیستمواد نسل دوم مورد استفاده در وسایل پزشکی استنت‌های درون رگی رقیق‌کننده دارو می‌باشند که نشان داده‌اند به‌طور قابل ملاحظه‌ای انقباض مجدد رگ (قطع جریان خون در رگ) را پس از آنژیوپلاستی بالونی محدود می‌سازند.

نسل دوم زیستمواد نیز شامل توسعه زیستمواد قابل جذب با سرعت‌های تجزیه‌ای که می‌توانستند متناسب با نیازهای کاربردی مورد نظر طراحی شوند. بنابراین، حدواسط مجزای بین محل ایمپلنت بافت میزبان می‌توانست در طولانی مدت حذف شود، زیرا ماده خارجی در نهایت توسط میزبان به محصولات غرسمی قابل انحلال تجزیه می‌شد. یک نخ بخیه زیست تخریب‌پذیر^۱ تشکیل شده از پلی گلیکولیک اسید (PGA) از سال ۱۹۶۰ مورد استفاده بالینی بوده است. گروه‌های بسیاری به کار تحقیقاتی در زمینه پلیمرهای زیست تجزیه‌پذیر دارای ویژگی‌های مورد نیاز مانند استحکام، انعطاف‌پذیری، و یک سرعت تخریب به‌سازگار با کاربرد خاص ادامه می‌دهند. مواد پلیمری دارای ویژگی‌های جدید دیگر مانند هر قابلیت برنامه‌ریزی و ایجاد سطوح برهمکنش‌پذیر که میکرومحیط سلولی را کنترل می‌کنند نیز تحت بررسی هستند.

نیاز به رژیم‌های تعیین دوز دارو شناخته‌شده دارای بیشترین تأثیر و به حداقل رساندن سمیت‌های سیستمی، توسعه پلیمرهای قابل ایمپلنت شدن جدید و سیستم‌های ابتکاری را برای تحویل داروی کنترل شده و ژن درمانی تحریک نموده است. همچنین، داروهای بر مبنای پروتئین و اسیدهای نوکلئیک (که نمی‌توانند به شکل قرص‌های رایج به کار گرفته شوند) نیز فناوری‌های جدیدی برای تحویل این عوامل درمانی با ارزش را به وجود آوردند.

سیستم‌های زیستمواد می‌توانند امکان تحویل داروها، پروتئین‌های فعال و درشت مولکول‌های دیگر مستقر در مکانی که دارو مورد نیاز است را فراهم کنند. این حوزه متراکم زیستمواد تحویل داروی کنترل شده، اکنون قادر به هدف یابی دامنه گسترده‌ای از داروها برای ترمیم بافت، برای رگ‌های خونی معیوب، برای حفرات ربوی و غیره بر یک مبنای سریع یا طولانی مدت با دوز بسیار تنظیم شده می‌باشد. مکانیسم‌های رهایش آهسته بر مبنای زیست ماده برای تحویل فاکتورهای رشد به منظور التقای پاسخ‌های عروقی و زیست‌شناختی دیگر توسعه یافته‌اند. بعلاوه، سیستم‌های تحویل دارو و توسعه سیستم‌های میکروالکترومکانیکی قابلیت‌های جدید را برای کنترل مقدار دوز کم، ایجاد نموده‌اند. فرمول‌بندی‌های دیگر می‌توانند پاسخ‌های سلولی و بافت را از طریق تحویل فاکتورهای رشد، ژن‌ها یا RNA های تداخلی کوچک^۲ (siRNA) تنظیم نمایند.

1- Biodegradable

2- Small interfering RNA (siRNA)

نسل سوم زیستمواد، گسترش جدیدترین فناوری‌های در حال پیشرفت می‌باشد. در تمام تاریخ بشر، یک پزشک یا شفادهنده توانایی احیای واقعی بافت‌ها و اندام‌های از دست رفته به دلیل بیماری یا ضربه را نداشت؛ نقش پزشک یک تسکین موقت یا رفع علائم بدون درمان بود. اکنون، با پیشرفت‌های موجود در مهندسی بافت و پزشکی احیاکننده، به نظر می‌رسد که جایگزینی صحیح بافت زنده امکان‌پذیر خواهد بود. زیستمواد نقشی کلیدی را در توسعه سریع حوزه مهندسی بافت و درمان احیاکننده بازی می‌کنند. مهندسی بافت یک واژه گسترده توضیح دهنده مجموعه‌ای از ابزارهای واسطه بین علوم درمان زیستی و مهندسی است که از سلول‌های زنده (یا جذب سلول‌های درونی) برای کمک به تشکیل بافت یا احیا استفاده می‌کنند و از این رو مزیت درمانی یا تشخیصی را فراهم می‌سازند. در اکثر الگوها، سلول‌ها در یک داربست متشکل از پلیمر سنتزی یا ماده طبیعی (کلاژن یا بافت سنتزی شیمیایی) کشت داده می‌شوند، بافت خارج از بدن بالغ می‌شود، و سازه حاصل در مکان مناسبی به عنوان یک اندام مصنوعی، اِمپلنت می‌شود.

یک داربست معمولی، یک پلیمر قابل جذب زیستی در یک پیکربندی متخلخل، اصلاح شده به صورت یک چسب برای سلول‌ها، در برگیرنده الالات به صورت انتخابی برای یک جمعیت سلول خاص، یا کاربردهای اختصاصی و یا سلول‌های تمایز شده و سلول‌های غیرمتمايز (سلول‌های بنیادی) استفاده می‌شوند. مهندسی بافت توانسته است مثلاً، با پوست، اپیتلیوم قرنیه‌ای و غضروف آسیب دیده در انسان را جایگزین کند. چشم‌اندازهای آینده در زیستمواد، مهندسی بافت، و درمان‌های احیا کننده درواقع جالب توجه هستند.

نمونه‌هایی از کاربردهای امروزی زیستمواد

پنج نمونه از کاربردهای زیستمواد برای نشان دادن ایده‌های مهم معرفی می‌شوند. وسایل خاصی انتخاب شده‌اند زیرا به‌طور گسترده‌ای در انسان با موفقیت خوبی استفاده می‌شوند. هرچند، این ابزارهای زیستموادی نیز با محدودیت‌های زیادی مواجه هستند.

دریچه‌های قلب مصنوعی

بیماری‌های تخریب‌کننده دریچه‌های قلب اغلب نیازمند ترمیم یا جایگزینی توسط عمل جراحی می‌باشند. دریچه قلب طبیعی بیش از ۴۰ میلیون بار در سال باز و بسته می‌شود و می‌تواند به دلیل بیماری یا فرسودگی نیاز به جایگزینی پیدا کند. تقریباً ۲۵۰,۰۰۰ دریچه جایگزین هر ساله در سراسر دنیا به دلیل آسیب ایجاد شده برای دریچه طبیعی و ناهنجاری‌های مادرزادی قلب ایمپلنت می‌شوند. انواع بسیاری از دریچه‌های مصنوعی قلب وجود دارند که از کربن، فلزات، الاستومرها، پلاستیک‌ها،

پارچه‌ها و بافت‌های انسانی یا حیوانی به‌طور شیمیایی مدیفای شده برای کاهش پاسخ ایمنی و برای ارتقای دوام‌پذیری ساخته می‌شوند. معمولاً به محض این که دریچه ایمپلنت می‌شود، فعالیت قلبی به حالت نرمال برگردانده می‌شود و بیمار بهبودی سریعی را نشان می‌دهد. با وجود موفقیت کلی مشاهده شده با جایگزینی دریچه‌های قلب، مشکلاتی نیز وجود دارند، بسیاری از آنها برای نوع خاصی از دریچه اختصاصی هستند، از جمله آسیب‌ها، شامل القاء لخته‌های خون (گهگاه درون جریان خون به صورت آمبولی جاری می‌شوند)، از بین رفتن بافت دریچه، نقص مکانیکی (مثلاً در مکان‌های اتصال) و ایجاد عفونت هستند.

جایگزین‌های ران مصنوعی

مفصل ران انسان در معرض علوح بالایی از تنش مکانیکی است و در شرایط نرمال و غیر نرمال در معرض فشارهای زیادی قرار دارد. تعجب‌آور نیست که در نتیجه ۵۰ سال یا بیشتر تنش مکانیکی یا بیماری‌های تخریبی و یا ران‌سختی، مفصل طبیعی ساییده شده و منجر به افت تحرک و گهگاه به استفاده از ویلچر ختم شود. مرس مجموعه زانو از مواد گوناگونی، شامل تیتانیوم، فولاد ضدزنگ، آلیاژهای بسیار مستحکم ویژه، سرامیک‌ها، کامپوزیت‌ها و پلی اتیلن با وزن بالا ساخته می‌شود. مفاصل ران جایگزین در بیش از ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال فقط در ایالات متحده ایمپلنت می‌شوند. با برخی از انواع مفاصل ران جایگزین و شیوه‌های جراحی که از یک سیمان پلیمری استفاده می‌کنند، عملکرد تحرکی در طول چند روز پس از عمل جراحی حفظ می‌شود. برای انواع دیگر، یک دوره درمان برای یکی شدن استخوان و ایمپلنت قبل از این که مفصل بتواند کل وزن بدن را تحمل کند، لازم است. در اکثر حالات، عملکرد عضو خوب احیا می‌شود. حتی فعالیت‌های ورزشی امکان‌پذیر می‌شوند، اگرچه فعالیت‌هایی که مفصل ترمیم شده را در معرض فشار بالایی قرار می‌دهند معمولاً توصیه نمی‌شوند. پس از ۱۵-۱۰ سال، بسیاری از این ایمپلنت‌ها با شل شدن از کار می‌افتند، که معمولاً منجر به عمل جراحی دیگری است. ایمپلنت‌های فلز روی فلز نیز با مشکلات خوردگی و پاسخ‌های ناسازگار با یون‌های فلزی رها شده مواجه هستند.

ایمپلنت‌های دندان

اخیراً انقلاب مهمی در توسعه ریشه از طرح‌های ایمپلنت‌های تیتانیومی ایجاد شده است. این وسایل یک دندان مصنوعی ایمپلنت شده را تشکیل می‌دهند که حاوی یک تاج چسبیده شده بر سطح آن‌ها می‌باشند و دو میلیون نفر در هر سال فقط در آمریکا مطابق با اطلاع‌رسانی انجمن دندانپزشکی آمریکا ایمپلنت می‌شوند. یک ماده که قابلیت تشکیل یک سپر قوی در برابر تهاجم باکتریایی را داشته

باشد در این عملکرد مورد نیاز است، یعنی جایی که ایمپلنت از لثه عبور می‌کند. مسائل دیگر مربوط به رشد سریع اپیتلیوم مفصلی است که بازدارنده رشد مجدد استخوان‌های با رشد آهسته می‌باشد. همچنین، در فیزیولوژی طبیعی، دندان از طریق پیوند دندانی به فک متصل شده و مستقیماً به استخوان فک متصل نمی‌شود. یکی از مزایای مهم ذکر شده برای ایمپلنت تیتانیوم، یکپارچه‌سازی استخوانی آن با استخوان فک بود. عدم حمایت از طرف بافت منجر به سست شدن و مشکلات همراه یا عفونت و مسائل مربوط به خواص مکانیکی تیتانیوم غیر آلیاژی می‌شود.

لنزهای چشمی

ایمپلنت‌هایی که به منظور جایگزینی با عدسی‌های چشمی که به علت آب مروارید تار شده است، استفاده می‌شوند، لنزهای رزون چشمی^۱ نامیده می‌شوند. آنها از مواد شفاف گوناگونی شامل پلی (متیل متاکریلات)، الاستومر سیلیکون، لایمرهای آکریلیکی نرم، و هیدروژل‌ها ساخته شده‌اند. در طول عمر ۷۰ ساله، بیش از ۵۰٪ جمعیت از آب مروارید به اندازه‌ای رنج می‌برند که مستعد انجام ایمپلنت IOL می‌باشند. این به معنای انجام سالانه بیش از سه میلیون ایمپلنت فقط در آمریکا و بیش از دو برابر این تعداد در سراسر دنیا می‌باشد. بینایی افراد بلا صله پس از تعبیه لنزها بازیابی شده و میزان موفقیت با این وسیله بالاست.

شیوه‌های جراحی IOL به خوبی توسعه یافته‌اند و انجام ایمپلنت اغلب به صورت یک عمل سرپایی بیمار صورت می‌گیرد. مشاهدات لنزهای ایمپلنت شده در رتینه با استفاده از یک میکروسکوپ برای بررسی مستقیم ایمپلنت‌ها نشان می‌دهد که سلول‌های ماهیچه‌ای در ماکروفازها پس از انجام ایمپلنت به سطح لنزها مهاجرت می‌کنند. بنابراین، مسیر درمان متداول با این لنزها همانند مسیر مشاهده شده با مواد ایمپلنت در مکان‌های دیگر بدن می‌باشند. رشد بیرونی سلول‌های IOL از کیسول لنز خلفی که با حضور IOL تحریک می‌شود، می‌تواند دید را تار کند و این یک مشکل مهم است.

وسایل کمکی بطن چپ (LVAD)^۲

تقریباً پنج میلیون آمریکایی با قلب‌های دارای نقص جدی (نقص ایست قلب) زندگی می‌کنند و ۳۰۰,۰۰۰ نفر سالانه از این بیماری می‌میرند. طبق اطلاع‌رسانی انجمن قلب آمریکا، پنجاه تا صد هزار نفر از این افراد می‌توانند از پیوند قلب یا کمک مکانیکی بهره ببرند. چون ذخیره در دسترس قلب‌های اهدایی برای پیوند عضو تنها ۳,۰۰۰-۲,۰۰۰ مورد در سال است، حمایت مکانیکی قلب و جایگزینی

1- Intraocular lens (IOL)

2- Left Ventricular Assist Devices

قلب یک گزینه مطلوب به نظر می‌رسد. تعدادی از این وسایل تأییدیه FDA را کسب نموده‌اند. این وسایل در حال حاضر برای حفظ جان بیماران با قلب معیوب استفاده می‌شوند، هنگامی که بیمار منتظر دستیابی به یک قلب اهدایی است. LVAD ها را به عنوان یک درمان همیشگی دریافت می‌کنند. هنگامی که حمایت قلبی توسط وسیله فراهم می‌شود، دریافت‌کنندگان LVAD می‌توانند دارای تحرک و آزادی عمل قابل ملاحظه‌ای باشند. بیماران استفاده کننده از LVAD بیش از چهار سال زنده مانده‌اند. اما یک بیمار با LVAD همیشه در معرض خطر عفونت و لخته‌های خونی ایجاد شده توسط وسیله است. این وسایل می‌توانند جریان خون را قطع نموده (آمبولی) و احتمالاً باعث مسدود شدن مسیر جریان خون به درون یک اندام حیاتی شوند. بعلاوه، LVAD ها قیمتی بیش از ۱۰۰,۰۰۰ دلار غیر از هزینه‌های مربوط به عمل جراحی، دارو و بیمارستان دارند. این موارد تنها کسر کوچکی از وسایل پزشکی مهم هستند که مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

بنابراین علم زیست‌مواد با دارای درکی از علوم مختلف از جمله پلیمرها، فلزات، سرامیک‌ها، شیشه‌ها، کامپوزیت‌ها و زیست‌پلاستیک‌ها، محدوده گسترده‌ای از مواد به‌طور معمول در وسایل پزشکی استفاده می‌شوند و هیچ محقق و مهندس یک رشته خاص، به‌تنهایی قادر به سنتز، تعیین ویژگی، طراحی و ساخت همه این مواد نخواهد بود. بنابراین، یک ویژگی و کاربردهای این مواد نیازمند تخصص‌های مختلف از گرایش‌های متفاوت می‌باشد.

هدف از تهیه این کتاب مروری جامع بر نانو زیست‌مواد، معرفی و کاربرد این نانومواد، که مقدمه‌ای برای تحقیقات وسیع و استفاده حرفه‌ای و کاربردی از این نانومواد می‌باشد. نانوزیستمواد بعنوان یک اصل نقش اساسی را در تحقیقات نانوبیوتکنولوژی ایفا می‌کنند و به همین مهمی در تحقیقات زیست پزشکی و مراقبت‌های بهداشتی دارند. این اظهارات براساس مشاهدات بی‌شک است که بیان می‌دارد نانوزیستمواد می‌توانند دارای مشخصه و ویژگی‌های منحصر به فردی در مقیاس نانو داشته باشند (به عنوان مثال دارای ویژگی مکانیکی، الکتریکی، نوری، ...) که برای طیف وسیعی از کاربردهای زیستی مفید هستند. پیشرفت در زمینه نانوزیستمواد مستلزم پیشرفت و گسترش این زمینه به‌صورت چند رشته‌ای از جمله علوم فیزیکی، علوم زیستی، مهندسی و پزشکی با در نظر گرفتن ارتباطات و همکاری این علوم با زمینه‌های اخلاق، علوم پزشکی و صنعت می‌باشد.

در مقدمه، نانوزیستمواد و میدان دید آن و همچنین وضعیت کنونی و چشم‌انداز آینده این حوزه تعریف شده است، سپس یک بررسی عمقی از نانوزیستمواد انجام شده است. همچنین یک دیدگاه جامع و کاملی از روش‌های مختلف سنتز و تکنیک‌های پردازش که برای توسعه و تکامل نانوزیستمواد مهم هستند ارائه شده است. سپس ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی این نانوزیستمواد مورد بحث قرار گرفته است. در ادامه یک بررسی جزئی از کاربردهای نانوزیستمواد مطرح شده است. تاکید این بخش

بیشتر بر طراحی و ارزیابی این نانومواد برای کاربردهای خاص می‌باشد. این اطلاعات می‌توانند نقش مهمی در شناسایی پارامترهای کلیدی جهت توسعه و تکامل نانوزیستم‌ها برای کاربردهای خاص ایفا کنند. در نهایت متن حاضر اطلاعات جزئی و کاملی از برهمکنش‌های نانوزیستم‌ها با سیستم‌های بیولوژیکی و سازگاری زیستی این مواد را ارائه می‌دهد.

در پایان، لازم می‌دانم از اعضای محترم هیئت علمی دانشگاه‌ها و مراکز آموزشی و پژوهشی، دانشجویان و دانش‌پژوهان عزیز، پژوهشگران ارجمند و دیگر خوانندگان عزیز، بخاطر همه کاستی‌هایی که در تدوین این مجموعه چند جلدی پیرامون زیست‌مواد ممکن است ایجاد شده باشد، عذرخواهی نموده و انتقادات و پیشنهادات آنها را به دیده منت در ویرایش‌های بعدی اعمال خواهم نمود.