

# Specifications of Polyurethanes as Prosthetic Heart Valves

Polymerization  
Quarterly, 2015  
Volume 5, Number 3  
Pages 48-60  
ISSN: 2252-0449

Rahim Dehghan<sup>1\*</sup> and Mojtaba Koosha<sup>2</sup>

1. Department of Chemical and Polymer Engineering, Yazd University, Yazd, Iran
2. Department of Polymer Engineering and color Technology, Amirkabir University of Technology, P.O. Box: 15875-4413, Tehran, Iran

Received: 18 August 2014, Accepted: 8 February 2015

## Abstract

**P**rosthetic heart valves or PHVs are devices used as heart valve substitution. PHVs are classified in two main groups: mechanical and bioprosthetics heart valves. Some problems like coagulation on mechanical heart valves and poor durability of bioprosthetics heart valves have attracted attention towards promotion of these materials. Nowadays, polymeric heart valves are presented as promising devices for elimination of some hazards related to metallic and bioprosthetics heart valves. Biocompatibility, hemocompatibility, resistance to calcification and degradation are the main characteristics needed for polymeric heart valves. Despite some problems, like calcification and degradation, polyurethanes due to their excellent mechanical properties seem to be favorable in studying the fabrication of PHVs. Calcification is an important challenge for biostability of polyurethanes in the prosthetics heart valves. Angioflex heart valve is made from commercial polyurethanes and due to calcification does not have a long service life. In this study, the effect of bisphosphonate as an anti-calcification agent on the performance of Angioflex PHVs is investigated.

## Keywords

**prosthetics heart valve,**  
**polyurethane,**  
**biostability,**  
**calcification,**  
**bisphosphonate**

(\*) To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: rahim.fp@live.com

# ویژگی‌های پلی‌یورتان‌های استفاده شده در دریچه‌های مصنوعی قلب

رحیم دهقان<sup>۱\*</sup>، مجتبی کوشایی<sup>۲</sup>

- ۱- یزد، دانشگاه یزد، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی شیمی پلیمر  
۲- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده مهندسی پلیمر و رنگ، صندوق پستی: ۱۵۸۷۵-۴۴۱۳

دریافت: ۱۳۹۳/۵/۲۷، پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۱۹

بسپارش  
فصلنامه علمی- ترویجی  
سال پنجم، شماره ۳،  
صفحه ۱۳۹۴، ۴۸-۶۰  
ISSN: 2252-0449

## چکیده

دریچه‌های مصنوعی قلب، موادی هستند که به طور عمده برای بیماران نیازمند تعویض دریچه قلب، به کار گرفته می‌شوند. دریچه‌های مصنوعی قلب به دو دسته اصلی مکانیکی و بیوپروستتیک تقسیم‌بندی می‌شوند. مشکلاتی نظیر لختگی روی دریچه‌های مکانیکی فلزی و پایداری کم دریچه‌های بیوپروستتیک، توجه را به سمت ارتقای این مواد معطوف کرده است. دریچه‌های پلیمری به عنوان یکی از مواد امیدبخش در ساخت دریچه‌های مصنوعی قلب مطرح شده و برای رفع مشکلات فعلی دریچه‌های مکانیکی فلزی و بیوپروستتیک مورد توجه قرار گرفته‌اند. زیست‌سازگاری، خون‌سازگاری و مقاومت در برابر آهکی شدن و تخریب، موادر کلیدی در دریچه‌های قلب پلیمری به شمار می‌آیند. پلی‌یورتان‌ها، به دلیل خواص مکانیکی خلی خوب، از محبوب‌ترین موادی هستند که با وجود مشکلاتی نظیر آهکی شدن و تخریب، همچنان مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار دارند. آهکی شدن از مهم‌ترین چالش‌های مطرح در زیست‌پایداری پلی‌یورتان‌ها در دریچه‌های مصنوعی قلب است. دریچه قلب آنژیوفلکس از دریچه‌های قلب پلی‌یورتانی تجاری است که به دلیل آهکی شدن از طول عمر زیادی برخوردار نیست. در این مطالعه، اثر بیس‌فسفونات به عنوان عامل ضدآهکی شدن بر دریچه پلیمری آنژیوفلکس نیز بررسی شده است.



رحیم دهقان



مجتبی کوشایی

## وازگان کلیدی

دریچه مصنوعی قلب،  
پلی‌یورتان،  
زیست‌پایداری،  
آهکی شدن،  
بیس‌فسفونات

## مقدمه

بروز لخته خون، دریافت کننده دریچه مکانیکی باید از داروهای ضدلخته (anticoagulant) مثل وارفارین در درازمدت استفاده کنند. این موضوع باعث می‌شود تا دریافت کنندگان تقریباً شیبیه بیماران هموفیلی شوند.

استفاده از ترکیبات ضدلخته در مادران، به ویژه در سه ماهه اول بارداری، می‌تواند باعث نقص‌های مادرزادی در نوزاد شود. دسته‌دیگر دریچه‌های مصنوعی، دریچه‌های بیوپروستیک (zisiti) هستند که به دو مجموعه بزرگ دریچه‌های انسانی و دریچه‌های حیوانی تقسیم‌بندی می‌شوند. هر دو دسته نسبت به دریچه‌های مکانیکی از مزایایی چون شباهت بیشتر در طراحی این دریچه‌ها نسبت به دریچه‌های طبیعی انسان، عدم نیاز به مصرف مادام‌العمر داروهای ضدلخته، همودینامیک بهتر (hemodynamics)، عدم ایجاد آسیب به سلول‌های خونی یا همولیز (hemolysis) و عدم تجربه بسیاری از مشکلات ساختاری که در دریچه‌های مکانیکی وجود دارد (تولید صدای خاص) برخوردارند.

شایع‌ترین بافت حیوانی از خوک، دریچه خوکی (porcine valve) یا پریکارد گاو (bovine pericardium) هستند. اما مهم‌ترین علت اختلال عملکرد دریچه‌های بیوپروستیک، ضخیم شدن آنها به دلیل رسوب کلسیم است، پدیده‌ای که آهکی شدن (calcification) نام دارد. در نهایت آهکی شدن، باعث محدودیت در عبور خون از آنها می‌شود که تنگی دریچه (stenosis) را سبب شده یا باعث پارگی برگچه‌های دریچه می‌شود. بنابراین، دریچه‌های بیوپروستیک در مقایسه با دریچه‌های مکانیکی از طول عمر بسیار کمتری برخوردار هستند. دریچه‌های قلب پلیمری از دسته دریچه‌های مکانیکی به حساب می‌آیند که از لحاظ ساختاری و هندسی، شبیه به دریچه‌های طبیعی قلب بوده و از زیست‌ماده‌های سنتزی و انعطاف‌پذیر تشکیل شده‌اند [۴].

### دیچه‌های قلب پلیمری

پلیمرهای زیست‌سازگار موادی هستند که مشخصه همودینامیکی مطلوب و مشابه با بافت‌های بدن دارند. این زیست‌سازگاری، پلیمرها را به ماده مناسبی برای کاربردهای طولانی‌مدت و بدون به کارگیری درمان ناشی از مشکلات سامانه ایمنی بدن تبدیل کرده است. از سال ۱۹۵۸ مطالعات در آزمایشگاه و داخل بطنی روی دریچه‌های قلب پلیمری انعطاف‌پذیر انجام گرفته است. این دریچه‌ها جزو اولین وسایل مصنوعی بودند که در بدن آزمایش شدند.

Roe اولین پژوهشگری بود که دریچه پلیمری لاستیک سیلیکون

قلب انسان از چهار دریچه تشکیل شده است. این صفحات بافتی نازک که به دیواره قلب متصل‌اند، با باز و بسته شدن مکرر خود، جریان منظم خون را فراهم می‌کنند. دریچه‌های قلب به طور یک‌طرفه فعالیت می‌کنند، یعنی تنها اجازه عبور خون را در یک جهت می‌دهند. دریچه‌های قلب شامل دریچه میترال (mitral) و دریچه سه‌لائی (tricuspid) است که وظیفه کنترل جریان خون از دهلیزها به بطن‌ها را دارند و دریچه‌های ریوی (pulmonary) و آئورت (aortic valve) که کنترل جریان خون را به خارج از بطن‌ها بر عهده دارند [۱،۲].

به طور عمده، دو انتخاب برای رفع مشکلات ناشی از دریچه‌های قلب وجود دارد:

۱- ترمیم دریچه قلب و

۲- تعویض دریچه قلب با یک دریچه مصنوعی.

به طور کلی، دریچه‌های مصنوعی قلب به دو دسته اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند. دسته اول، دریچه‌های مکانیکی و دسته دوم دریچه‌های بیوپروستیک (bioprosthetic) هستند. دریچه‌های مکانیکی از مواد کاملاً مصنوعی ساخته شده‌اند [۲،۳]. از گروه دریچه‌های مکانیکی می‌توان به شکل توپ در قفس (caged ball) اشاره کرد که شامل توپ کوچکی درون قفس فلزی است. این طرح از صنعت کپی شده است که در آنجا نیز به منظور یکسو کردن جریان مایعات استفاده می‌شده است.

در اواسط دهه ۱۹۶۰ شکل جدیدی از دریچه‌های مصنوعی طراحی شدند که در آنها به واسطه یک قرص مورب، از طرح اصلی جریان خون تقلید بهتری انجام پذیرفته بود. در دریچه‌های با قرص مورب (tilting disk)، قرص در جای خود با دو بسته به بدن متصل می‌شود و به‌گونه‌ای بین بسته‌ها در وضعیت شناور قرار می‌گیرد که هرگاه خون به طرف عقب برگردد، باعث انسداد معبر شده و هرگاه در مسیر صحیح حرکت کند، باز می‌شود. در سال ۱۹۷۹ میلادی دریچه مکانیکی قلب در بازار معرفی شد که به نام دودریچه‌ای یا دولتی (bileaflet) معروف شد. این نوع دریچه از دو نیم‌دایره تشکیل شده که محور آنها در لولا قرار می‌گرفت. مهم‌ترین مزیت دریچه‌های مکانیکی طول عمر خوب آنهاست. دریچه‌های مکانیکی معمولاً در بیماران جوان کار گذاشته می‌شود تا در تمام طول عمرشان باقی بماند [۴].

مشکل اصلی تمام دریچه‌های مکانیکی افزایش خطر انعقاد‌پذیری است. هنگامی که لخته خونی از هر نوع در قلب ایجاد می‌شود، احتمال حمله قلبی و سکته مغزی افزایش می‌یابد. به منظور کاهش



در حالتی که نتیجه آزمایش کشت سلولی مشتبه باشد، به معنای آن است که سلول‌ها زنده مانده و می‌توان عنوان زیست‌سازگار را به ماده مدنظر نسبت داد. در غیر این حالت، نمی‌توان واژه زیست‌سازگار را برای ماده به کار برد. زیست‌سازگاری نتیجه تنها یک پدیده نیست و مجموعه‌ای از فرایندها شامل سازوکارهای مستقل واکنش بین مواد و بافت میزان را شامل می‌شود و به طور خلاصه زیست‌سازگاری به پاسخ مناسب بافت میزان در برابر ماده مصنوعی گفته می‌شود [۶]. به محض کاشتن یک ماده مصنوعی در بافت زیستی و هنگام تماس با خون، سطح ماده بالافاصله با لایه‌ای از پروتئین پوشیده می‌شود. خواص این لایه پروتئینی سطحی اثر بسیار زیادی در زیست‌سازگاری ماده دارد، ویژگی‌های سطحی زیست‌مواد و برهم‌کنش‌های آنها با پروتئین‌های مربوط، پیشیدها و سایر عوامل زیست‌فعال می‌تواند زیست‌سازگاری ماده را معین کند [۷].

سلول‌های اندوتلیال (endothelial) در لایه داخلی رگ‌های خونی تشکیل می‌شوند و باعث تهیه یک مانع ضدلخته طبیعی بین دیواره رگ و خون می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال در گردش خون و تنظیم هموستانز (hemostasis)، کنترل رگ‌ها و پاسخ‌های ایمنی و التهابی (inflammatory and immune response) نقش عمده دارند [۸]. بنابراین، نزدیکی و برهم‌کنش مناسب با سلول‌های اندوتلیال از ضروریات یک دریچه مصنوعی قلب برای زیست‌سازگاری آن ماده است [۵].

عامل حیاتی دیگر برای دریچه‌های مصنوعی قلب خون‌سازگاری است، انعقاد خون به دو بخش عمله تقسیم‌بندی می‌شود. در ابتدا فعال شدن پلاکت‌ها و سپس تجمع آنها که به طور عمله ناشی از پلیمرشدن پروتئین فیبرینوژن (fibrinogen) و تبدیل آن به رشته‌های پلیمری فیبرین است [۹] و خون‌سازگاری به قابلیت یک ماده مصنوعی در جلوگیری از فعل شدن سامانه انعقاد ذاتی خون و مانع شدن از فعل شدن و تجمع پلاکت‌ها روی سطح مواد گفته می‌شود [۱۰].

زیست‌پایداری از دیگر مشخصه‌های دریچه مصنوعی قلب است و به قابلیت ماده در برابر سازوکارهای تخریب در محل مدنظر گفته می‌شود. تخریب پلیمرها می‌تواند ناشی از آبکافت، اکسایش یا حتی کاتالیزور آنزیمی باشد که خود موجب تسريع در فرایندهای آبکافت، اکسایش، جذب چربی، تورم و آهکی شدن می‌شود [۱۱]. زیست‌پایداری پلیمر، عامل بسیار مهمی برای به کارگیری درازمدت آن در بدن است. تماس درازمدت با خون و تجمع یون‌های کلسیم موجود در خون روی سطح دریچه که به پدیده آهکی شدن معروف

را در بدن انسان قرار داد. اما این پژوهش به دلیل سرعت زیاد بیماری و مرگ و میر ناشی از امبولیسم (embolism) با شکست مواجه شد.

در طول سال‌های ۱۹۶۱ تا ۱۹۶۳ Braunwald و همکاران دریچه قلب آئورتی را برپایه پلی‌ترافلۇئورواتیلن (تفلون) روی ۲۳ بیمار آزمایش کردند و مجددا نتایج، آمار زیاد مرگ و میر را نشان داد. پس از بررسی مشخص شد، برگچه‌های دریچه، کاملاً سفت و ضخیم شده و دچار پارگی و از هم‌گسیختگی شده‌اند.

Roe در ادامه این تلاش‌ها در سال ۱۹۶۶ دوباره تلاش خود را روی نوع دیگری از مواد پلیمری برای دریچه آئورت به کار برد. این دریچه‌ها از داکرون و سیلیکون ساخته شده بودند و از ۱۸ بیمار انتخابی تنها ۴ نفر بین ۳۳ تا ۶۱ ماه زنده ماندند. در سال ۱۹۷۷ هافنگل، داکرون را برای مواد پایه یک دریچه تکلتی آئورت به کار برد. بررسی‌ها از کارافتادگی دریچه‌ها را نشان دادند، اما بعضی از بیماران تا بیش از ۱۵ سال زنده ماندند.

پس از آن نیز پژوهش‌ها ادامه یافت، ولی اکثر آنها به دلایلی از قبیل امبولیسم، آهکی شدن و خستگی دریچه با شکست مواجه شدند [۵]. از زمان آغاز تعویض دریچه‌های قلب در دهه ۱۹۵۰ تاکنون از چند پلیمر سنتزی، مانند مواد سنتزی خشی از جمله لاستیک سیلیکون و پلی‌اولفین، به عنوان مواد مناسب برای لتهای دریچه قلب استفاده شده است. اما از آنجا که آنها از دوام قابل قبولی برخوردار نبودند، از فهرست خارج شدند. همچنین، تفلون به دلیل نداشتن دوام لازم و نیز خطر زیاد لختگی و آهکی شدن خود به خود در به کارگیری به عنوان دریچه قلب پذیرفته نشد [۵]. در زمینه دریچه‌های مصنوعی قلب، در میان همه مواد پلیمری به کار رفته در کاربردهای کلینیکی، پلی‌بورتان خودش را به عنوان بهترین گزینه برای کاشتن (implant) نشان داده است. زیست‌سازگاری، کرنش کششی زیاد، مقاومت سایشی خوب، سهولت در حمل و نقل، مقاومت در برابر ترومبوامبولیسم (thromboembolism) و مقاومت خستگی خوب از دلایلی است که توجه به پلی‌بورتان‌ها را در کاربردهای پزشکی افزایش داده است [۵].

### مشخصه‌های دریچه مصنوعی قلب

زیست‌سازگاری اولین مشخصه هر ماده سنتزی برای حضور در محیط بدن است. واژه زیست‌سازگاری اغلب همراه با آزمون کشت سلولی زیست‌مواد به کار برد می‌شود. برای این منظور از آزمون‌های آزمایشگاهی برای آزمودن نمونه‌ها استفاده می‌شود.

### ساختار و زیست پایداری پلی یورتان ها

پلی یورتان ها از دو بخش قطعه نرم و قطعه سخت تشکیل شده اند. دی ایزو سیانات ها همراه با زنجیرافزا، تشکیل دهنده قطعه های سخت و پلی ال ها تشکیل دهنده قطعه های نرم هستند. شکل ۱ ساختار قطعه پلی یورتان را از دیدگاه شیمیایی و فیزیکی نشان می دهد [۱۴].

از پلی یورتان های متنوع به کار رفته در کاربردهای قلبی و عروقی می توان به پلی استر یورتان ها، پلی اتر یورتان ها و پلی کربنات (PC) یورتان ها اشاره کرد. زیست تخریب پذیری پلی یورتان ها از چالش برانگیزترین مواد برای استفاده از این دسته از پلیمرها در دریچه های مصنوعی قلب است. پلی استر یورتان ها به دلیل داشتن گروه های استری، مستعد تخریب ناشی از آبکافت اند. با توجه به سرعت تخریب زیاد، این مواد به هیچ وجه مناسب دریچه های مصنوعی قلب نیستند.

این در حالی است که پلی اتر یورتان ها دچار تخریب آبکافی نمی شوند. اما تخریب اکسایشی مهم ترین عامل تخریب آن هاست که به دلیل روند کنترل و سازو کار متفاوت تخریب در مقایسه با پلی استر یورتان، در ساخت دریچه های مصنوعی قلب مورد توجه اند. پژوهش ها نشان می دهد، در گروه دی ایزو سیانات ها، دی ایزو سیانات های آروماتیک چون MDI از زیست پایداری بهتری نسبت به نوع آلیفاتیک برخوردارند. این موضوع می تواند به سبب ساختار بلوری ناشی از تقارن مولکولی و جاذبه مولکولی قوی در نوع آروماتیک باشد. برای مثال، پژوهش ها نشان داده اند، تکوفلکس (Tecoflex)، پلی یورتان برپایه دی ایزو سیانات آلیفاتیک حلقوی (MDI<sub>12</sub>H<sub>12</sub>), در محیط زیستی از مقاومت کمتری در برابر تنفس های محیطی نسبت به پلتان (Pelletane)، برپایه دی ایزو سیانات MDI آروماتیک، برخوردار است (جدول ۱).

در بخش پلی ال، پلی تترامیلن اکسید (PTMO) رایج ترین پلی ال به کار رفته در فرمول بندی پلی اتر یورتان های پزشکی تجاری است. PTMO به دلیل ماهیت اتری دچار تخریب آبکافی نمی شود، اما ترک های سطحی و عمقی ناشی از تشکیل ترک های محیطی (ESC) در اثر اکسایش، از موارد شایع در این دسته از پلی یورتان ها به حساب می آید.

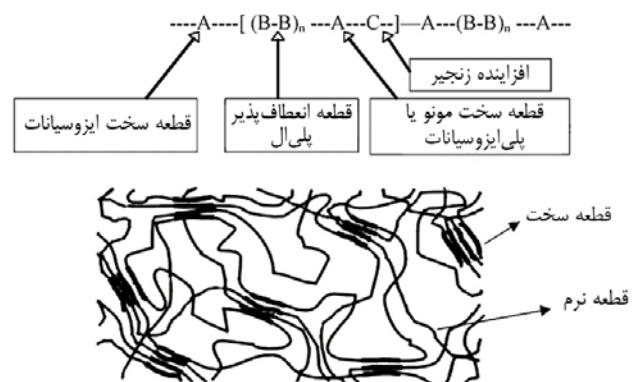
شکل ۲ تصویر SEM یک پلی یورتان تجاری بر پایه PTMO را پس از ۳ ماه کاشتن در بدن گوسفند نشان می دهد. در این تصویر، وقوع پدیده ESC و تشکیل ترک ها کاملا مشخص است. نتیجه مطالعه رفتار زیست تخریب پذیری پلی استر یورتان و پلی اتر یورتان برپایه PTMO نشان داد، عوامل مستعد تخریب در این پلیمرها

است، از مواردی است که مانع مطرح شدن پلیمر به عنوان یک کاشتنی زیست پایدار شده است [۱۲]. هر سه مورد زیست ساز گاری، خون ساز گاری و زیست پایداری از عوامل کلیدی برای انتخاب نوع ماده در دریچه های مصنوعی قلب مطرح می شود.

### پلی یورتان

پلی یورتان ها از دهه ۱۹۵۰ تاکنون که مطالعه شده اند، از موفق ترین و محبوب ترین مواد در کاربردهای پزشکی هستند. این موفقیت به دلیل چند خاصیت مطلوب از جمله میکرو ساختار دوفازی است که از قطعه های سخت بلوری و قطعه های الاستومری نرم تشکیل می شود. مقدار این دو نسبت به هم، منشأ خواص مهمی در پلیمر است که معین کننده خواص مکانیکی آن نیز به شمار می رود. خواص متنوع دیگری از جمله خون ساز گاری و رفتار همودینامیکی خوب، پلی یورتان را به ماده جذابی برای کاربردهای قلبی و عروقی تبدیل کرده است.

از مهم ترین ضعف های آن می توان به پایداری نه چندان خوب ناشی از تخریب این ماده اشاره کرد. تخریب پلی یورتان ها را می توان ناشی از اکسایش، آبکافت و تخریب آنزیمی دانست که باعث تحلیل خواص مکانیکی پلیمر و در نهایت تشکیل ترک و پارگی در آن می شود. از معایب دیگر پلی یورتان ها می توان به استعداد آهکی شدن آنها اشاره کرد که مانع از تبدیل پلی یورتان به کاشتنی دراز مدت، به ویژه در دریچه های مصنوعی قلب می شود [۱۳, ۱۴]. امروزه به کارگیری پلی یورتان ها در کاربردهای قلبی و عروقی بسیار رایج است که می توان به استفاده آنها در ساخت کاترها (catheter) و استنت های قلبی و عروقی، روکش دستگاه ضربان ساز (pacemaker) و نیز دریچه های مصنوعی قلب اشاره کرد [۱۴].



شکل ۱- ساختار قطعه پلی یورتان از دیدگاه شیمیایی و فیزیکی [۱۴]

جدول ۱- تعدادی از پلی‌یورتان‌های پزشکی تجاری در زمینه کاشتنی‌های قلبی و عروقی و دریچه مصنوعی قلب [۱۸، ۱۹].

خواص	ترکیبات شیمیایی	توصیف ساختاری	پلی‌یورtan
خون‌سازگاری خوب	MDI-PTMO-BD*-PDMS	کوپلیمر سیلیکون-یورtan	Angioflex
مقاوم به ESC	MDI-PC diol-BD	پلی‌کربنات یورtan آروماتیک گرمانر	Chronoflex AR
انعطاف‌پذیری خوب	MDI-PTMO-EDA**	کو(پلی اوره) آروماتیک	Biomer
بهبود مقاومت در برابر ESC در مقایسه با پلی‌یورtan بر پایه PTMO	MDI-PHMO-BD-PDMS	کوپلیمر سیلیکون-یورtan	Elasteon-2

\*: بوتان دی‌ال (زنجیرافزا) و \*\*: اتین دی‌آمین (زنجیرافزا)

توسعه پلی‌یورtan‌های زیست‌پایدار مطرح شده است. بخش پلی‌ال پلی‌یورtan تجاری بر پایه پلی‌اتر، آثیوفلکس (Angioflex) از Elas- PDMS و PTMO [۱۶] و پلی‌یورtan تجاری الاستئون-۲ (teon-2)، از دیگر پلی‌یورtan‌های تجاری تشکیل شده از PHMO و PDMS است [۱۵]. دریچه سه‌لتی آثرتک از الاستئون-۲ ساخته شده است [۱۷].

### خون‌سازگاری پلی‌یورtan‌ها

خون بافت زنده‌ای است که از بخش‌های مایع و جامد تشکیل می‌شود. بخش مایع که به آن پلاسمما می‌گویند، از آب، پروتئین‌ها و املاح معدنی تشکیل شده است. پلاسمما بیش از ۵۰ درصد خون را تشکیل می‌دهد و بالغ بر ۹۰ درصد پلاسمما هم آب است. بخش جامد خون را سلول‌های خونی تشکیل از سلول‌های قرمز و سفید و پلاکت‌ها تشکیل داده است [۱۹].

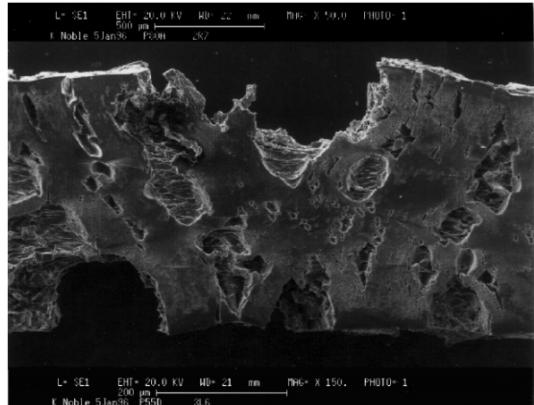
خون‌سازگاری یکی دیگر از موارد اساسی برای دریچه‌های مصنوعی قلب است. گفته شد، دریچه‌های قلب مکانیکی فلزی، به دلیل خطر زیاد ناشی از لختگی همواره بیماران را ملزم به مصرف داروهای ضدلخته برای تمام عمر می‌کند. اگرچه پلی‌یورtan‌ها نسبت به سایر پلیمرها از خون‌سازگاری نسبتاً خوبی برخوردارند، اما برای استفاده در دریچه‌های مصنوعی قلب به سطح خون‌سازگاری به مراتب بیشتر نیاز دارند.

بحث انعقاد خون بسیار پیچیده است، اما آنچه را که می‌توان به طور خلاصه در اینجا مطرح کرد، این است که در حالت طبیعی خون با لایه اندوتلیوم (endotellium) عروق (متشکل از سلول‌های اندوتلیال)، که یک سطح ضدلخته طبیعی است، برخورد می‌کند. ماده مصنوعی در حالت عدم خون‌سازگاری می‌تواند این فرایند را مختل کرده و باعث فعال شدن عوامل انقادی شود. فعال شدن

به ترتیب گروههای استری و اتری هستند. بر این اساس، پژوهش‌ها بر توسعه پلی‌ال‌های بدون گروههای مستعد تخریب متوجه شد.

استفاده از گروههای پلی‌ال با نسبت O<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub> بیشتر، از رویکردهای درباره پلی‌اتر یورtan‌ها بوده است. در همین راستا، پلی‌ال‌هایی چون PHMO، POMO و PMDO نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این میان، پلی‌هگزامتیلن اکسید (PHMO)، به دلیل نسبت بهینه از PHMO/N نقش برجسته‌تری دارد. به همین علت، استفاده از PHMO/O<sub>2</sub> نقش برجسته‌تری دارد. به همین نسبت به اکسیژن در مقایسه با پلی‌ترامتیلن اکسید، به منظور طولانی کردن روند تخریب مناسب‌تر است [۱۵].

پیشرفت‌های دیگری که در این زمینه انجام گرفته است، استفاده از پلی‌دی‌متیل سیلوکسان به عنوان اصلاح کننده سطح یا ترکیب با بخش پلی‌ال در پلی‌اتر یورtan است. پایداری عالی PDMS در برابر اکسایش و آبکافت و انعطاف‌پذیری خوب آن، از موارد مورد توجه در

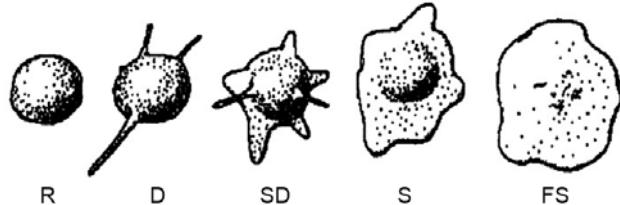


شکل ۲- تصویر SEM از پلی‌یورtan بر پایه PTMO پس از ۳ ماه کاشتن در بدن گوسفتند [۱۵].

شکل ۴ تصویر SEM با بزرگنمایی ۲۵۰۰ برابر از تماس محلول حاوی پلاکت با ظرف کشت بافت (کشت سلول) که از جنس پلی‌استیرن است و نمونه پلی‌پورتان اصلاح سطح شده با هیبارین با وزن مولکولی کم (PU-LMWH) را نشان می‌دهد. همان طور که مشخص است، پلاکت‌ها روی TCP حالت‌های پراکنش S و FS را اختیار کرده‌اند که نشان از فعل شدن پلاکت‌ها دارد. در حالی که نمونه PU-LMWH تقریباً در همان حالت گرد باقی‌مانده است که نشانگر عدم فعلیت پلاکت‌ها روی سطح نمونه و خون‌سازگاری ماده است [۱۴].

از آنجا که سطح ماده با خون در تماس است، شیمی سطح و خواص سطحی پلیمر به منظور خون‌سازگاری بسیار حائز اهمیت است. اصلاح سطحی پلی‌پورتان‌ها از قابل توجه‌ترین روش‌ها در بهبود خون‌سازگاری است. از موارد این اصلاح، استفاده از ماده آب‌دوستی مانند پلی‌اتیلن اکسید (PEO) است. PEO به دلیل انرژی آزاد بین‌سطحی کم با آب، تحرک زنجیر زیاد و پایداری فضایی، به طور ویژه در جلوگیری از جذب پروتئین و چسبندگی پلاکت‌ها موثر است.

هنگامی که PEO به سطح پلی‌پورتان پیوند زده شود، به سبب سازگاری با پروتئین‌های خون، می‌تواند در بهبود خون‌سازگاری ماده موثر واقع شود [۲۰]. در همین راستا روش دیگر، اصلاح سطحی پلی‌پورتان با پلی‌اتیلن اکسید و سولفورتری اکسید ( $\text{SO}_3$ ) است که اولین بار توسط Han و همکاران انجام شد. از آنجا که سلول‌های قرمز خون و پلاکت‌ها بار منفی هستند، سولفونات‌دار کردن پلی‌اتیلن اکسید (PEO- $\text{SO}_3$ ) می‌تواند باعث بهبود خون‌سازگاری پلی‌پورتان شود،  $\text{SO}_3$  به دلیل بار الکترونیکی منفی می‌تواند نقش مثبتی را در دفع سلول‌های قرمز و پلاکت‌ها داشته باشد.

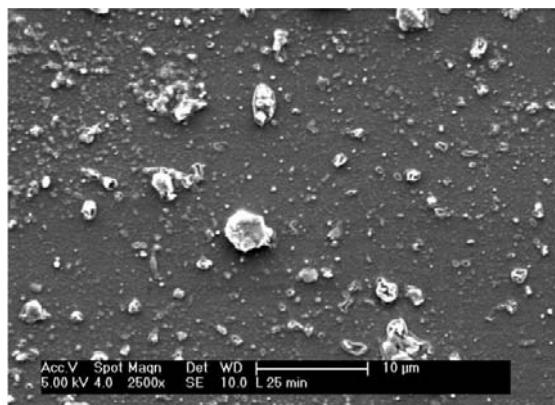


شکل ۳- نمایی از تغییر‌شکل و فعل شدن پلاکت‌ها [۱۴].

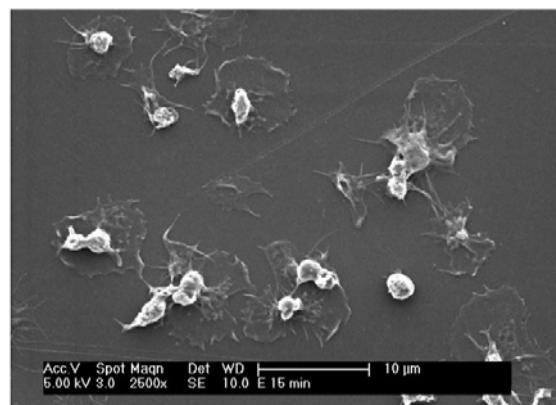
پشت سر هم عوامل انعقادی، در نهایت انعقاد خون و تشکیل لخته (clot) را سبب می‌شود. فعل شدن پروتئین‌هایی چون فیبرینوژن و پروترومبین (prothrombin) و تشکیل رشته‌های فیبرین و در نهایت فعل شدن و تجمع پلاکت‌ها و تغییر شکل‌شناسی آنها از موارد اساسی انعقاد خون هستند. پس از چسبندگی پلاکت‌ها، تغییر شکل آنها نشان از فعل شدن پلاکت‌هاست که در نهایت انعقاد خون را سبب می‌شود.

شکل ۳ روند تکاملی فعل شدن پلاکت‌ها را روی سطح زیست‌ماده نشان می‌دهد. وقتی که پلاکت‌ها به سطح بچسبند، تغییر شکل‌شناسی پلاکت‌ها راهنمای مناسب‌تری نسبت به تعداد پلاکت‌های چسبیده برای قضاوت درباره خون‌سازگاری مواد به حساب می‌آید. فعلیت پلاکت‌ها با تغییرات شکل‌شناسی از حالت قرصی شکل به درجه متفاوتی از پراکنش آنها مشخص می‌شود. اندازه یا وسعت پلاکت‌های پراکنده می‌تواند در ۵ حالت طبقه‌بندی شود که توصیف کننده روند فعلیتی پلاکت‌هاست:

- گرد (R)،
- درختوار (D)،
- درختوار پراکنده (SD)،
- در حال پراکنش (S) و
- پراکنش کامل (FS) [۱۴].



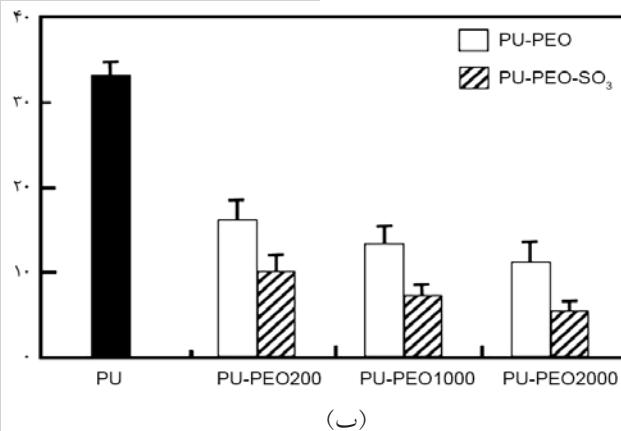
(ب)



(الف)

شکل ۴- عکس SEM از تماس پلاکت‌ها با: (الف) ظرف TCP و (ب) پلی‌پورتان اصلاح سطحی شده با LMWH [۱۴].

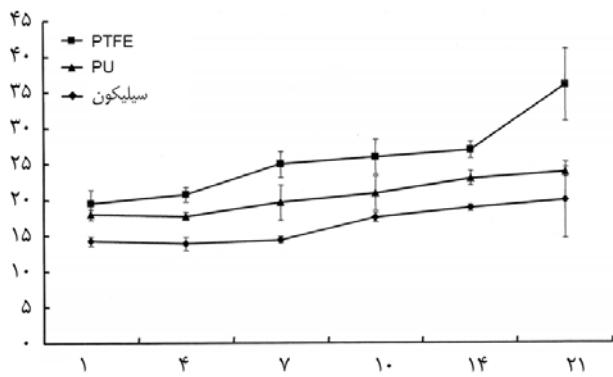
## دیاکت میانی



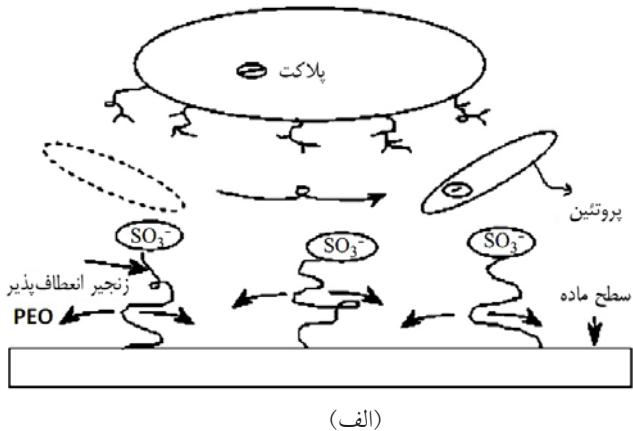
(ب)

شکل ۵-(ب) نمایی از سامانه PU-PEO-SO<sub>3</sub> و (ب) چسبندگی پلاکت روی سطوح PU و PU اصلاح سطحی شده با PEO و سولفونات دار (پیوند یافته با SO<sub>3</sub>) [۲۱].

وجود، هنوز سازوکار دقیقی که سبب آهکی شدن می‌شود، شناخته نشده است. مشخص شده است، مقدار آهکی شدن به نوع مواد و زبری سطح و همچنین به سرعت برش جریان سیال وابسته است. نتایج نشان داده است، آهکی شدن پلی‌یورتان‌ها به طور عمده پدیده سطحی بوده و کلسیم به درون قسمت‌های زیر سطح نفوذ نمی‌کند. سطح‌های زیر و دارای ترک باعث افزایش آهکی شدن می‌شوند که این اثر در سرعت‌های برش کم بر جسته‌تر است. استحکام پیوندی بین لایه‌ای کلسیم و سطح پلی‌یورتان بهشت ضعیف بوده که احتمالاً نیروی تشکیل شده بین اتصال آنها از نوع واندروالسی است. آهکی شدن زمانی اتفاق می‌افتد که توده‌ای از کلسیم فسفات یا سایر مشتقان کلسیم روی دستگاه‌های قلبی و عروقی بنشیند. سه دلیل عمده را می‌توان برای آهکی شدن دریچه‌های قلب پیشنهاد داد:



شکل ۶- مقدار رسوب کلسیم روی تفلون، پلی‌یورتان و لاستیک سیلیکون که با روش طیفسنجی نشري اتمی با پلاسمای جفت شده القایی (ICP-AES) معین شده است [۲۲].



(الف)

شکل ۵-الف، نمایی از عملکرد سامانه یاد شده در بالا را نشان می‌دهد.

همچنین، شکل ۵-ب، مقدار چسبندگی پلاکت را از راه تماس محلول پلاسمای سرشار از پلاکت با سطوح نمونه‌های پلی‌یورتان، پلی‌یورتان اصلاح شده با PEO و پلی‌یورتان اصلاح شده با PU-SO<sub>3</sub> نشان می‌دهد. دیده می‌شود، نمونه‌های PU-PEO-SO<sub>3</sub> از چسبندگی پلاکت کمتر در مقایسه با سایر نمونه‌ها برخوردار است. همچنین، نتایج حاکی از آن است، افزایش وزن مولکولی پلی‌اتیلن اکسید هم نقش مثبتی در بهبود خون‌سازگاری دارد [۲۱].

## آهکی شدن دریچه‌های قلب پلی‌یورتانی

به کارگیری دریچه‌های قلب پلی‌یورتانی در زمینه تعویض دریچه‌های قلب بسیار مورد توجه است. اما پلی‌یورتان‌ها ممکن است، دچار پدیده آهکی شدن شوند که باعث سفت شدن لتهای دریچه و از کارافتادگی آن می‌شود. سرعت آهکی شدن تحت تاثیر پدیده‌هایی مثل تمرکز تنش محلی، جذب سطحی کلسیم متصل به پروتئین‌های پلاسمما، وجود نقص‌های سطحی و خرددهای سلولی یا معدنی چسبیده به سطح، قرار دارد.

Golomb و Wagner اثر ضخامت پلیمر، تخلخل و کرنش را روی فیلم‌های پلی‌یورتانی مطالعه کردند. آنها متوجه شدن، افزایش ضخامت و خلل و فرج‌های سطحی فیلم‌ها (لتهای دریچه)، سطح آهکی شدن را به طور چشم‌گیری افزایش می‌دهد. همچنین پیشنهاد دادند، رابطه نزدیکی بین تنش‌های مکانیکی، که باعث باز و بسته شدن دریچه می‌شوند و آهکی شدن دریچه وجود دارد. با این



(الف)

(ب)

شکل ۷- دریچه آنژیوفلکس: (الف) پیش از آزمون و (ب) پس از آزمون [۲۴].

در مقایسه با پلی‌پورتان و لاستیک سیلیکون بوده است. همچنین دیده شد، پس از ۲۱ روز تماس نمونه‌ها با محلول حاوی یون کلسیم، سرعت رسوب کلسیم روی تفلون  $35/89 \mu\text{g/cm}^2$  بوده که به مراتب بیشتر از لاستیک سیلیکون و PU است. شکل ۶ نمودار رسوب کلسیم روی سطح نمونه‌های یاد شده را نشان می‌دهد که نتیجه آزمایش پلاسمای جفت شده القایی با طیف‌سنج نشری اتمی (induced coupled plasma-atomic emission spectrometer, ICP-AES) به‌دست آمده است [۲۳].

روش‌های متفاوتی برای مقابله با آهکی شدن دریچه‌های بیوپروستاتیک پیشنهاد شده است که شامل مراقبت دریچه با نمک‌های فلزی، پاک کننده‌ها، بیس‌فسفونات یا اتصال کووالانسی با سایر عوامل ضدآهکی شدن است. به طور مشابه، برای افزایش مقاومت پلی‌پورتان در برابر آهکی شدن، عوامل ضدآهکی شدن مثل بیس‌فسفونات، از افزودنی‌های مورد توجه مواد پلیمری هستند. بیس‌فسفونات از هسته‌گذاری و رشد کلسیم فسفات

۱- عوامل مربوط به فرد میزبان،  
۲- شرایط مربوط به تثیت محلی دریچه و  
۳- آثار مکانیکی.  
عمولاً نشستن کلسیم روی مناطقی که تحت تمرکز تنش هستند، راحت‌تر اتفاق می‌افتد، چراکه آهکی شدن عمدتاً در مناطقی که چهار تغییرات مکانیکی زیاد هستند، مثل نقاط خمیدگی لتهای دریچه مصنوعی قلب رخ می‌دهد. همچنین، آهکی شدن می‌تواند روی سطوح کاشتنی که مورد هجوم بافت و سلول‌ها هستند، نیز اتفاق بیفتد. اما مطالعات نشان داده است، درز و گوشه‌های لتهای بیشتر در معرض آهکی شدن هستند که می‌تواند به دلیل تغییرات خمشی زیاد و کرنش‌های خمشی رخ داده در این منطقه باشد [۲۲].

در پژوهشی، اثر آهکی شدن روی پلی‌پورتان پایه اتری (pelletane)، لاستیک سیلیکون و پلی‌ترافلورواتیلن (تفلون) به طور خارج بطنی ارزیابی شد. نتایج نشانگر رسوب کلسیم بیشتر روی تفلون

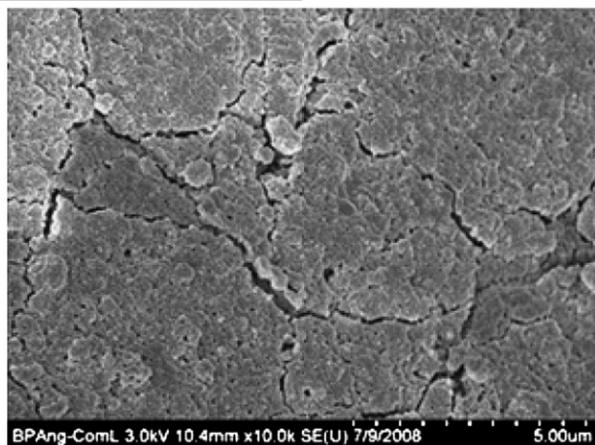


(الف)

(ب)

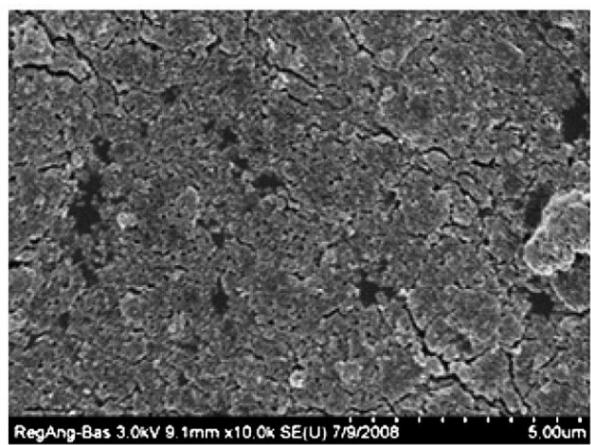


شکل ۸- دریچه آنژیوفلکس اصلاح شده با بیس‌فسفونات: (الف) پیش از آزمون و (ب) پس از آزمون [۲۴].



(ب)

شکل ۹- عکس SEM: (الف) از سطح آنژیوفلکس، (ب) سطح آنژیوفلکس اصلاح شده با بیس فسفونات [۲۴].

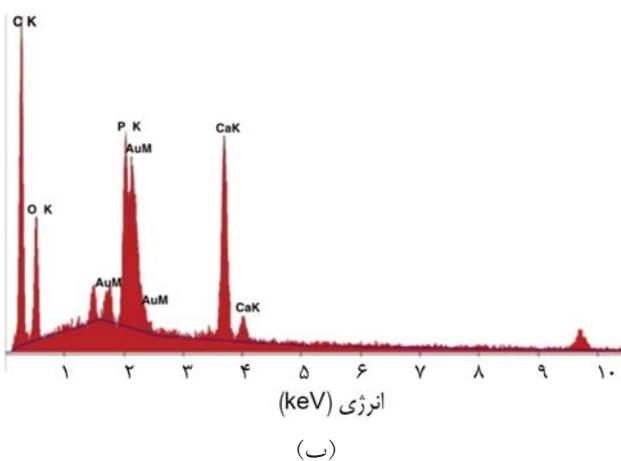


(الف)

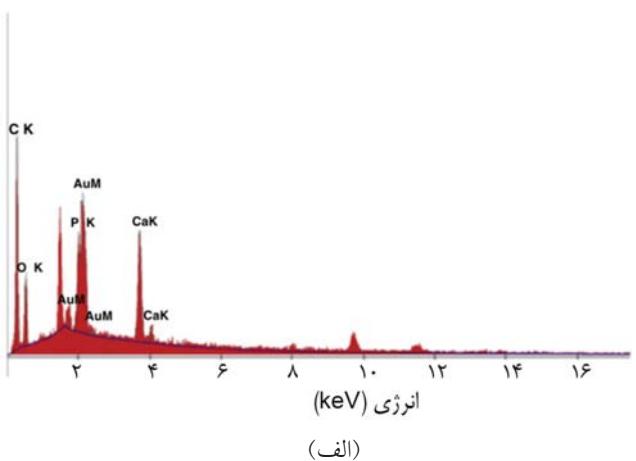
دوره تنش قرار می‌گیرد، شفافیت خود را از دست می‌دهد و لتهای آن به حالت کدری میل پیدا می‌کنند. در حالی که شکل ۸ گویای آن است، دریچه آنژیوفلکس اصلاح شده با بیس فسفونات ظاهر کدر بیشتری نسبت به آنژیوفلکس مراقبت نشان می‌دهد که نمایانگر شدت آهکی شدن بیشتر است. بدین ترتیب مشخص شد، دریچه آنژیوفلکس اصلاح شده با بیس فسفونات، مقاومت آهکی شدن کمتری در برابر دریچه آنژیوفلکس مراقبت نشده دارد. به طور کلی، هر دو نوع مراقبت شده با بیس فسفونات و نوع مراقبت نشده از مقاومت خوبی در برابر آهکی شدن برخوردار نیستند، که نتایج حاصل خلاف نتایج Alferiev و همکاران را نشان داد. مطالعه SEM نمونه‌ها نیز مشخص کرد، سطح لتها دچار ترک شده است که مقدار ترک‌های تشکیل شده روی سطح لتها اصلاح شده با بیس فسفونات از شدت بیشتری برخوردار است [۲۴].

جلوگیری می‌کند. بنابراین انتظار می‌رود، پلیمرهای اصلاح شده با بیس فسفونات مواد مقاومتی را در برابر آهکی شدن ایجاد کنند. بلوری زاده و همکاران در پژوهشی پیرامون آهکی شدن دریچه قلب پلی‌بورتانی، اثر بیس فسفونات را روی دریچه مصنوعی قلب پلیمری بر پایه پلی‌اتریورتان با نام آنژیوفلکس مطالعه کردند. در این پژوهش، از روش‌هایی نظیر طیف‌سنجی پلاسمای جفت شده القابی (ICP)، پراش انرژی پرتو ایکس (energy dispersive X-ray) و میکروسکوپ الکترونی پویشی استفاده شد و نتایج جالبی به دست آمد. دریچه‌ها پس از تماس با محلول به شدت آهکی شده آزمون شدند.

شکل ۷ دریچه مصنوعی قلب پلی‌اتریورتانی آنژیوفلکس را پیش و پس از آزمایش آهکی شدن نشان می‌دهد. نتیجه حاکی از آن است، دریچه پس از اینکه در یک محلول آهکی شده تحت ۵۰ میلیون



شکل ۱۰- نتایج EDX: (الف) لتا آنژیوفلکس و (ب) لتا آنژیوفلکس اصلاح شده با بیس فسفونات [۲۴].



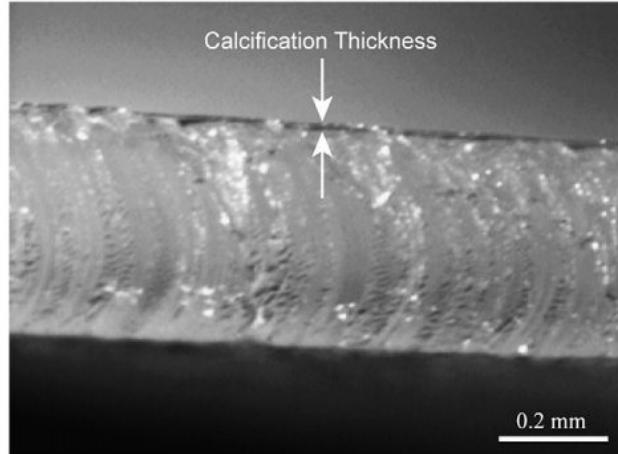
کلسیم بیشتری روی دریچه آئریوفلکس اصلاح سطحی شده با بیس‌فسفونات گزارش شد. با مطالعه SEM مقطع عرضی نمونه آهکی شده مشخص شد، آهکی شدن دریچه آئریوفلکس فقط به سطح محدود شده است [۲۴].

### روش‌های ساخت دریچه‌های قلب پلیمری

چند روش در ساخت دریچه‌های قلب پلیمری به کار گرفته می‌شود که از آنها می‌توان روش‌های ریخته‌گری غوطه‌ور (dip casting) ریخته‌گری فیلم و قالب‌گیری‌های حفره‌ای و تزریقی را نام برد. از میان روش‌های گفته شده، روش تولید فیلم کنترل بهتری را بر اساس هندسه مورد نظر تامین می‌کند. طراحی و هندسه لتهاي دریچه مصنوعی، عملکرد آن را در باز و بسته شدن، مساحت موثر سوراخ دریچه، نشتی و توزیع تنش در هر سیکل قلب تحت تاثیر قرار می‌دهد. شکل ۱۲ طرح‌های مختلف دریچه‌های سه‌لتی پلیمری را نشان می‌دهد [۲۵].

### نتیجه‌گیری

دریچه‌های قلب پلیمری به دلیل انعطاف‌پذیری بسیار زیادی که دارند، نسبت به دریچه‌های مکانیکی فلزی به فیزیولوژی دریچه‌های طبیعی قلب نزدیک‌ترند. دریچه قلب پلیمری باید دوام خوب دریچه مکانیکی را داشته باشد و هم از خون‌سازگاری خوبی همچون دریچه بیوپروستاتیک برخوردار باشد. خون‌سازگاری و زیست‌سازگاری از موارد اساسی دریچه‌های قلب پلیمری هستند. به‌طور کلی، خون‌سازگاری، مقاومت در برابر آهکی شدن و تخریب، مهم‌ترین چالش‌ها در ساخت دریچه‌های قلب پلیمری است. اگرچه تاکنون

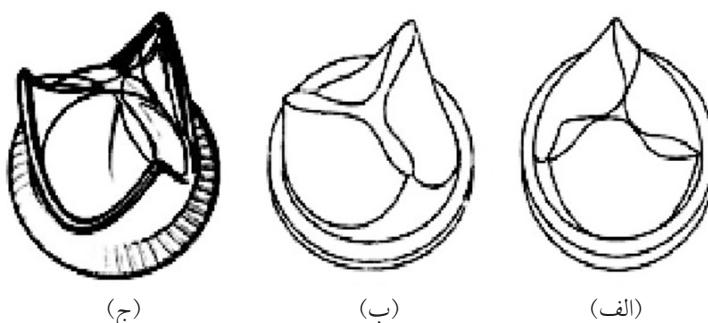


شکل ۱۱- عکس SEM از نمای عرضی لت دریچه قلب پلی‌یورتانی آئریوفلکس که لایه نازکی از کلسیم روی سطح خارجی پلیمر نمایان است [۲۴].

همان‌طور که از تصاویر SEM شکل ۹ از دو لت آئریوفلکس مشخص شده است، نمونه اصلاح شده با بیس‌فسفونات دچار ترک‌های سطحی بیشتری در مقایسه با لت آئریوفلکس شده است. همچنین، نتایج EDX حاصل از دو لت آئریوفلکس نیز جذب کلسیم و فسفر بیشتری را روی سطح آئریوفلکس اصلاح شده با بیس‌فسفونات نشان داده است (شکل ۱۰-ب)، که نشانگر آهکی شدن سطح بیشتر نمونه یاد شده است [۲۴].

به منظور پی‌بردن به اینکه آیا این ترک‌ها به درون لایه زیرسطح نفوذ کرده است یا نه، مقاطع عرضی نمونه‌ها به کمک SEM مطالعه شدند. نتایج حاصل هیچ ترک نفوذی به درون لایه را نشان نداد. به نظر می‌رسد، ترک‌های تشکیل شده مربوط به زمانی است که نمونه تحت تنش‌های دوره‌ای قرار گرفته است [۲۴].

بنابر نتایج حاصل از این پژوهش، برخلاف انتظار رسوب



شکل ۱۲- طرح‌های مختلف دریچه قلب مصنوعی سه‌لتی: (الف) طرح نامتقارن از دریچه مصنوعی پلیمری، (ب) طرح متقارن دریچه مصنوعی پلیمری و (ج) طرح (دارای استنت) دریچه مصنوعی پلیمری [۲۵].

خوبی برخوردار نیستند. هم‌اکنون پلی‌بورتان‌ها، کاربرد زیادی در دستگاه‌های قلبی و عروقی دارند. اما برای دریچه‌های مصنوعی قلب، به منظور به حداقل رساندن جراحی‌های ناشی از تعویض مجدد دریچه مصنوعی، نیاز به توسعه دریچه‌های بادوام‌تر است. با توجه به چگالی کم پلی‌بورتان و انعطاف و خواص مکانیکی خیلی خوب آن، در حالت رفع شدن مشکل آهکی شدن و بهبود هر چه بیشتر خون‌سازگاری آن امید می‌رود، تبدیل به یکی از محبوب‌ترین مواد در ساخت قلب و دریچه‌های مصنوعی قلب شود.

پلی‌بورتان‌ها نتوانسته‌اند خود را به عنوان یک دریچه قلب مصنوعی کاملاً خون‌سازگار و بادوام طولانی مطرح کنند، اما خواص مکانیکی بسیار خوب این دسته از پلیمرها باعث شده است، توجه زیادی به این زمینه پژوهشی جلب شود. در حال حاضر، آهکی شدن و تخریب پلی‌بورتان از موارد بسیار جدی در راستای معرفی این ماده به عنوان دریچه قلب مصنوعی بادوام مطرح می‌شود. قلب و دریچه قلب پلی‌بورتانی آنتی‌فولکس که انعطاف و پایداری مکانیکی بسیار خوبی دارند، به دلیل مشکل آهکی شدن از زیست‌پایداری خیلی

## مراجع

- Edwards Life Sciences, <http://www.yourheartvalve.com/>, available in 2 May 2014.
- Mohammadi H. and Mequanint K., Prosthetic Aortic Heart Valves: Modeling and Design, *Med. Eng. Phys.*, **33**, 131-147, 2011.
- Boloorizadeh P., Corbett S., and Nayebhashemi H., Effects of Fluid Flow Shear Rate and Surface Roughness on the Calcification of Polymeric Heart Valve Leaflet, *Mater. Sci. Eng. C*, **33**, 2770-2775, 2013.
- Noorizadeh P. and Langaroodi M., *A Guide to Prevention of Bacterial Endocarditis Specially in Prosthetic Heart Valve (Persian)*, Negarineh, Tehran, 10-14, 2001.
- Boloorizadeh P., *Calcification of Polyurethane Heart Valve Prosthesis*, MSc Thesis, North Eastern University, January 2009.
- Narayan R., *Biomedical Materials*, Springer, New York, 210-211, 2009.
- Leung B.O., Brash J.L., and Hitchcock A.P., Characterization of Biomaterials by Soft X-ray Spectromicroscopy, *Materials*, **3**, 3911-3938, 2010.
- Sumpio B.E., Riley J.T., and Dardik A., Cells in Focus: Endothelial Cell, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **34**, 1508-1512, 2002.
- Moiseyev G., Givli S., and Bar-Yoseph P.Z., Fibrin Polymerization in Blood Coagulation-a Statistical Model, *J. Biomech.*, **46**, 26-30, 2013.
- Taubert A., Mano J.F., and Rodríguez-Cabello J.C., *Biomaterials Surface Science*, Wiley-VCH, Weinheim, Chap. 5, 2013.
- Helmus M.N., Gibbons D.F., and Cebon D., Biocompatibility: Meeting a Key Functional Requirement of Next-generation Medical Devices, *Toxicol. Pathol.*, **36**, 70-80, 2008.
- Imachi K., Chinzei T., Abe Y., Mabuchi K., Matsuura H., Kariata T., Iwasaki K., Mochizuki S., Son Y.P., Satio I., Kouno A., and Ono T., A New Hypothesis on the Mechanism of Calcification Formed on a Blood-contacted Polymer Surface, *Int. J. Artif. Organs.*, **4**, 74-82, 2001.
- Dean I.V.H., *Development of Biopoly Materials for Use in Prosthetic Heart Valve Replacements*, MSc Thesis, Colorado State University, Spring 2012.
- Aksoy E.A., *Synthesis and Surface Modification Studies of Biomedical Polyurethanes to Improve Long-term Biocompatibility*, Ph.D Thesis, Middle East Technical University, July 2008.
- Vermette P., Griesser J.H., Laroche G., and Guidoin R., *Biomedical Applications of Polyurethanes*, Landes Bioscience, Georgetown, 160-168, 2001.
- Martin D.J., Warren L.A.P., Gunatillake P.A., McCarthy S.J., Meijis G.F., and Schindhelm K., Polydimethylsiloxane/Polyether-mixed Macrodiol-Based Polyurethane Elastomers: Biostability, *Biomaterials*, **21**, 1021-1029, 2000.
- Aortech Polymers and Medical Devices, <http://www.aortech.com/business/device-development/>, available in 28 May 2014.
- Saltzman W.M., *Tissue Engineering: Engineering Principles for the Design of Replacement Organs and Tissues*, Oxford University, New York, 461-462, 2004.
- National Institute of Health, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/blood.html>, Available in 26 September 2014.
- Zhou X., Zhang T., Guo D., and Gu N., A Facile Preparation of Poly(ethylene oxide)-Modified Medical Polyurethane to Im-

prove Hemocompatibility, *Colloids Surf A*, **441**, 34-42, 2014.

21. Kim Y.H., Han D.K., Park K.D., and Kim S.H., Enhanced Blood Compatibility of Polymers Grafted by Sulfonated PEO via a Negative Cilia Concept, *Biomaterials*, **24**, 2213-2223, 2003.
22. Han Y., Kuan., Dasi P., Lakshmi., Ajit P., Yoganathan A., Liang H., and Leo H.L., Recent Advances in Polymeric Heart Valves Research, *Int. J. Biomater. Res. Eng.*, **1**, 1-17, 2011.
23. Park J.C., Song M.J., Hwang Y.S., and Suh H., Calcification

Comparison of Polymers for Vascular Graft, *Yonsei Med. J.*,

**42**, 304-310, 2001.

24. Boloorizadeh P., Corbett S., and Nayebhashemi H., In-vitro Calcification Study of Polyurethane Heart Valves, *Mat. Sci. Eng. C*, **35**, 335-340, 2014.
25. Ghanbari H., Viatge H., Kidane A.G., Burriesci G., Tavakoli M., and Seifalian A.M., Polymeric Heart Valves: New Materials, Emerging Hopes, *Trends Biotechnol.*, **27**, 359-367, 2009.