

Fabrication of Polyurethane-based Artificial Blood Vessel Implants

Zahra Zaredar, Fahimeh Askari*, Parvin Shokrolahi
Department of Biomaterials, Iran Polymer and Petrochemical Institute,
P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

Received: 7 November 2016, Accepted: 30 April 2017

Abstract

In patients suffering from peripheral arterial disease; where vessels narrow and/or lose their efficiency and kidney failure; where hemodialysis is performed through an arteriovenous (AV) fistula that connects an artery to a vein, to purify blood, three types of surgical treatment; namely angioplasty, endarterectomy, and bypass grafting are vigorously considered. In cases like acute artery stenosis and multi-focal stenosis, a bypass is generally used. In addition, burns can damage blood vessels and cause fluid loss. This may result in low blood volume (hypovolemia) and in this case a bypass graft surgery is inevitable. However, in some cases, patients lack appropriate vessels for autologous grafting (autologous grafting includes grafting of a tissue from one site to another site of the same body). Furthermore, in autologous transplantation, a patient undergoes two surgeries simultaneously. In this respect, researchers have focused on designing artificial blood vessels as vascular implants. A class of materials that is highly regarded promising is polyurethanes, due to a number of outstanding properties including blood compatibility, biocompatibility, and most importantly, capability to tailor desirable properties. This report focuses on application of polyurethanes as artificial blood vessels while the impact of key parameters such as design of the polyurethane backbone, surface modification, and bulk modification, on the polymer key properties including: toxicity, endothelialization, and platelets adhesion are reviewed.

Key Words

artificial vessel,
polyurethane,
biocompatibility,
surface modification,
bulk modification

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: f.askari@ippi.ac.ir

ساخت کاشتینه‌های رگ مصنوعی بر پایه پلی‌یورتان

زهرا زارع‌دار، فهیمه عسکری*، پروین شکرالهی

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه پلیمرهای زیست‌سازگار، صندوق پستی: ۱۴۹۷۵-۱۱۲

دریافت: ۱۳۹۵/۸/۱۷، پذیرش: ۱۳۹۶/۲/۱۰

در بیمارانی که به دلایل مختلف از جمله بیماری شریان محیطی و بیماری‌های کلیوی، دچار گرفتگی رگ شده و کارایی رگ خود را از دست می‌دهند، عموماً سه نوع درمان آنژیوپلاستی (balloon angioplasty)، اندارترکتومی (endarterectomy) و پیوند بای‌پس (bypass grafting) بررسی می‌شوند. در مواردی که گرفتگی رگ شدید است یا در چند ناحیه از رگ گرفتگی وجود داشته باشد، عموماً از پیوند بای‌پس استفاده می‌شود. همچنین، در برخی سوختگی‌های شدید رگ‌های بیمار از دست رفته و به جایگزینی مناسب برای آن‌ها نیاز است. در برخی موارد، بیمار فاقد رگ مناسب برای خودپیوندینه (تأمین پیوند از بدن خود بیمار) و انجام جراحی بای‌پس است. از طرفی، نیاز به انجام دو جراحی روی بیمار در بیمارانی که خودپیوندینه انجام می‌دهند، از نقاط ضعف این نوع درمان محسوب می‌شود. در نتیجه، پژوهشگران برای ساخت کاشتینه رگ مصنوعی تلاش می‌کنند. دسته‌ای از مواد مورد توجه برای این هدف، پلی‌یورتان‌ها هستند. دلیل این مسئله ویژگی‌هایی از جمله خون‌سازگاری، زیست‌سازگاری و از همه مهم‌تر قابلیت این مواد در طراحی خواص مدنظر است. در کار حاضر، روند تحقیقات پژوهشگران برای ساخت کاشتینه رگ مصنوعی بر پایه پلی‌یورتان بررسی و بر اساس اصلاح ساختار شیمیایی زنجیر اصلی، اصلاح سطح یا اصلاح توده دسته‌بندی شده‌اند. اثرگذاری این روش‌ها بر پارامترهای مهمی از جمله سمیت، چسبندگی اندوتلیال، چسبندگی پلاکت و پارامترهایی از این دست نیز مرور می‌شود.

چکیده



زهرا زارع‌دار



فهیمه عسکری



پروین شکرالهی

واژگان کلیدی

رگ مصنوعی،
پلی‌یورتان،
زیست‌سازگاری،
اصلاح سطح،
اصلاح توده

مقدمه

راه‌حل استفاده شده برای درمان بیماران نیازمند این نوع رگ است [۱،۴،۵].

به تازگی پژوهشگران، پلی‌یورتانی بر پایه پلی‌کربنات و دارای نانوذرات پلی‌هیدرال اولیگو مریک سیلسزکیوکسان-پلی (کربنات-اوره) یورتان (POSS-PCU) را برای کاشتینه رگ مصنوعی اندازه کوچک پیشنهاد داده‌اند. آن‌ها در آزمون درون تنی حیوانی مشاهده کردند، پس از گذشت نه ماه از انجام پیوند، در ۶۴٪ از رگ‌های پیوند یافته علائم گرفتگی، رگ‌برآمدگی (aneurysm)، آهکی شدن (calcifications) و ضخیم‌شدگی (intimal hyperplasia) وجود ندارد. در شکل ۱، تصویر الف پس از انجام پیوند انتهابه‌انتها (end-to-end) روی رگ گوسفند بالغ و تصویر ب پس از نه ماه، از رگ پیوند شده تهیه شده است [۶].

ویژگی‌های رگ مصنوعی ایده‌آل

توجه به تعریف مشترکی از زیست‌مواد بین پژوهشگران مهندسی بافت و پزشکان جراح، اولین لازمه پژوهش در زمینه هر کاشتینه، از جمله رگ مصنوعی است. از نظر پزشکان جراح، زیست‌مواد به موادی اطلاق می‌شود که چهار ویژگی زیست‌سازگاری و عدم سمیت، مقاومت در برابر عفونت، حفظ خواص مکانیکی و قابلیت تأمین خواص ویژه‌ای را دارا باشند که با توجه به محل کاربرد آن‌ها در بدن لازم است. زیست‌سازگاری و عدم سمیت از این جهت مورد توجه است که اگر بدن کاشتینه را جسم خارجی تلقی کند، فعل و انفعالاتی از سوی گلبول‌های سفید و فیبروبلاست فعال شده و به تخریب، تغییر ابعاد و خواص فیزیکی کاشتینه منجر می‌شود. موضوع درخور توجه دیگر این است که برخی از مواد، اگرچه برای کاربردهای کوتاه‌مدت در بدن مناسب‌اند، اما در صورتی که برای مدت طولانی در بدن قرار گیرند، یون‌های سمی آزاد می‌کنند. برای جلوگیری از چنین پیامدهای ناخواسته، زیست‌سازگاری کاشتینه و عدم سمیت آن از ضرورت‌ها به‌شمار می‌رود.

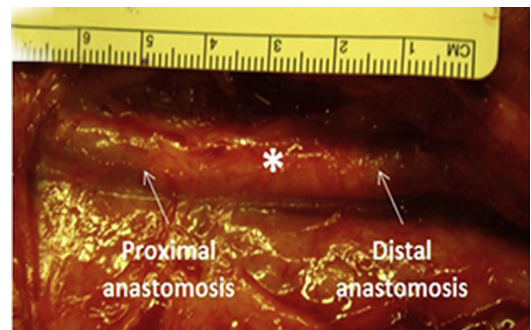
ویژگی مورد توجه دیگر، مقاومت در برابر عفونت است. این ویژگی از آن جهت اهمیت دارد که اگر کاشتینه عفونی شود، تقریباً هیچ راهی به‌جز خارج کردن آن از بدن وجود ندارد. بنابراین، اغلب جراحان از مقدار زیادی آنتی‌بیوتیک نظیر جتتامایسین و تری‌کلوزان (triclosan) در حین جراحی و پس از آن استفاده می‌کنند. در حالی که استفاده زیاد از آنتی‌بیوتیک و تری‌کلوزان ممکن است باعث ایجاد آثار نامطلوب از جمله مقاومت در برابر باکتری، بروز حساسیت، اختلالات متابولیک و سایر آثار جانبی شود [۳]. از سوی دیگر به خوبی معلوم شده است، اگر در ساختار کاشتینه

از سال ۱۹۵۰، تلاش‌های جدی برای ساخت و به‌کارگیری پروتزهای عروقی از جنس پلی‌متیل‌آکریلات و پلی‌اتیلن در بدن نمونه‌های حیوانی سگ و خرگوش را Donavan, Hufnagel, Moore و انجام دادند. در سال ۱۹۵۲ پلی‌اتیلن ترفتالات (داکرون) پارچه بافته‌ای از جنس Vinyon N (الیافی از جنس پلی‌وینیل‌کلرید) و در سال ۱۹۷۶ پلی‌تترافلوئورواتیلن برای کاربرد پروتز آئورت معرفی شدند [۱،۲]. از آن زمان تاکنون، تلاش‌های مستمر برای ساخت ماده مناسبی برای کاشتینه (implant) رگ مصنوعی ادامه دارد. از جمله پلیمرهایی که تاکنون برای این منظور مورد پژوهش قرار گرفته‌اند، پلی‌آمید (نایلون)، پلی‌پروپیلن، پلی‌تترافلوئورواتیلن (تفلون)، پلی‌تترافلوئورواتیلن انبساط‌یافته (ePTFE) و پلی‌اتیلن ترفتالات (داکرون) هستند [۳].

امروزه دو ماده پلی‌تترافلوئورواتیلن انبساط‌یافته و داکرون، به‌عنوان دو ماده استاندارد برای تولید رگ مصنوعی اندازه‌بزرگ در بدن انسان کاربرد دارند و بیشتر الزامات رگ مصنوعی اندازه‌بزرگ را تأمین می‌کنند. اما برای رگ مصنوعی اندازه کوچک (رگی با قطر کمتر از ۶ mm)، هنوز هم پیوند خودپیوندینه (autologous) تنها

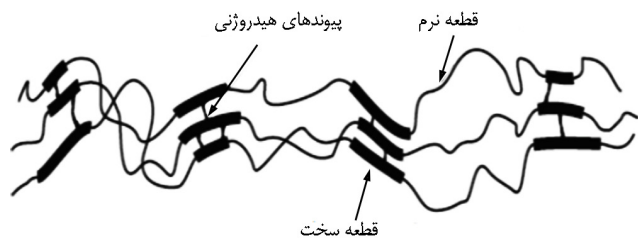


(الف)



(ب)

شکل ۱- تصویر رگ مصنوعی از جنس POSS-PCU پیوند یافته به‌روش انتهابه‌انتها: (الف) بلافاصله پس از انجام پیوند و (ب) نه ماه پس از انجام پیوند [۶].



شکل ۲- نمایش قطعه‌های نرم و سخت در پلی‌یورتان و محل تشکیل پیوندهای هیدروژنی در قطعه سخت [۱۱].

پژوهشگرانی که پلی‌یورتان را موضوع پژوهش خود قرار می‌دهند، اغلب تحقیقات خود را در قالب سه موضوع سامان‌دهی می‌کنند:

- موضوع اول، انتخاب نوع قطعه‌های نرم و سخت است. منظور از قطعه نرم، پلی‌ال استفاده‌شده در سنتز و منظور از قطعه سخت، مجموعه ایزوسیانات و زنجیرافزای به‌کار برده شده (ماده‌ای از جنس الکل یا آمین) در سنتز است. در صورت استفاده از الکل به‌عنوان زنجیرافزا، پلی‌یورتان و در حالت استفاده از آمین، پلی‌یورتان-اوره حاصل می‌شود.

قطعه نرم، بخش بی‌شکل زنجیرها را تشکیل می‌دهد. بنابراین، وظیفه تأمین خواصی چون انعطاف‌پذیری را برعهده دارد. قطعه سخت، شکل‌دهنده بخش بلوری زنجیرهاست. پیوندهای یورتانی (NHCOO) یا اوره‌ای (NHCONH) در این بخش قرار می‌گیرند. وجود چگالی زیادی از پیوندهای هیدروژنی در این ناحیه، دلیل خواص ویژه پلی‌یورتان‌ها از جمله زیادبودن دمای انتقال شیشه‌ای و نیز پایداری گرمایی آن‌هاست. شکل ۲ برای توضیح بهتر قطعه‌های نرم و سخت ارائه شده است [۱۱].

- موضوع دوم، انتخاب نسبت‌های وزنی مناسب از مواد اولیه به‌کار رفته در سنتز پلی‌یورتان است. در این موضوع، مسئله انتخاب نسبت‌های وزنی مناسب قطعه‌های نرم و سخت است. مسئله دیگر، انتخاب مناسب نسبت‌های وزنی مواد تشکیل‌دهنده قطعه نرم است. اگرچه مهم‌ترین مسئله در سنتز پلی‌یورتان انتخاب نوع مواد است، اما اهمیت در نظر گرفتن نسبت‌های وزنی مناسب از این مواد، کمتر از انتخاب نوع مواد نیست. به‌طوری‌که پژوهش برای یافتن نسبت وزنی مواد به‌کار رفته در سنتز پلی‌یورتان که به بهترین خواص منجر می‌شود، موضوع بسیاری از مقالات است.

گاهی پژوهشگران تنها یک نسبت وزنی را به‌عنوان نسبت بهینه برای کاربرد خاصی گزارش می‌کنند، اما گاهی با ثابت نگه‌داشتن نوع مواد به‌کار رفته در سنتز و تنها با تغییر نسبت وزنی آن‌ها در فرمول‌بندی، می‌توان خانواده گسترده‌ای از نوعی پلی‌یورتان سنتز

از موادی نظیر نانوذرات نقره [۷]، کیتوسان [۸] یا نیتریک اکسید [۹] استفاده شده باشد، احتمال بروز عفونت و نیاز به استفاده زیاد از آنتی‌بیوتیک کاهش می‌یابد. بنابراین، مهندسان بافت به خوبی می‌توانند جراحان را در این مسئله یاری کنند [۳].

ویژگی دیگر برای پذیرفته‌شدن کاشتینه، تأمین خواص فیزیکی مورد انتظار و پایداری خواص در طول زمان است. از آنجا که بدن انسان پیوسته در حال حرکت است، کاشتینه باید قابلیت تحمل تنش برشی، گشتاور و خمش مکرر وارد شده بر آن را داشته باشد، به‌گونه‌ای که در تمام مدت استفاده بیمار، از استحکام، زیست‌پایداری، انعطاف‌پذیری و کشسانی کاشتینه کاسته نشود و نیز شرایط سطحی مناسب برای چسبندگی و تکثیر سلول‌های اندوتلیال را داشته باشد [۳].

نکته حائز اهمیت دیگر این است که هر کاشتینه با توجه به عملکرد خاص خود نیازمند شرایط ویژه‌ای است. برای رگ مصنوعی، این ویژگی‌ها شامل ضدترومبوز بودن سطح، مقاومت در برابر رگ‌برآمدگی و نداشتن عوارض بعدی از جمله ضخیم‌شدگی و آهکی‌شدن است [۳،۵].

مروری بر پژوهش‌های انجام شده

گام اول برای ساخت رگ مصنوعی انتخاب ماده مناسبی است که بیشتر ویژگی‌های لازم را تأمین کند. گام دوم، بهبود قابلیت‌های ماده انتخاب شده است. از سال‌های گذشته تا به حال، گام اول به‌طور گسترده در علم پلیمر مورد پژوهش قرار گرفته است. انتخاب ماده پایه بر اساس خواص مکانیکی و خون‌سازگاری و نیز زیست‌سازگاری انجام می‌گیرد، به‌گونه‌ای که پژوهشگران در انتخاب ماده مناسب برای کاشتینه مد نظر خود، می‌توانند کلیاتی از خانواده‌های مختلف مواد را بشناسند [۱۰].

کاربرد پلی‌یورتان‌ها در ساخت رگ مصنوعی

از مواد پلیمری استفاده شده در کاربردهای پزشکی، پلی‌یورتان‌ها هستند که به‌دلیل امکان طراحی ساختار با توجه به ویژگی‌های کاربردی لازم، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۱]. پلی‌یورتان‌ها خانواده بزرگی از پلیمرها هستند که از سال ۱۹۶۷ Boretos و Pierce، آن‌ها را به‌عنوان زیست‌مواد معرفی کردند. از آن پس، این مواد به‌دلیل داشتن ویژگی‌های مطلوبی چون زیست‌سازگاری، مقاومت آبکافتی و اکسایشی خوب، خواص مکانیکی مناسب و فرایندپذیری خوب در کاربردهای پزشکی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۲].

جدول ۱- خواص فیزیکی و مکانیکی پلی‌یورتان‌های خانواده Elast-Eon [۱۳].

E5-130	E5-325	E-2A	E2-945	E2-852	E2-860	E2-862	E4	خواص
۷۷ A	۸۲ A	۹۰ A	۵۰ D	۵۵ D	۶۵ D	۶۸ D	۸۰ D	سختی (شور)
۲۱	۲۳	۲۶	۲۸	۳۰	۳۴	۳۴	۶۰	استحکام کششی (MPa)
> ۷۰۰	> ۵۰۰	> ۴۵۰	> ۴۰۰	> ۳۰۰	> ۲۰۰	> ۲۰۰	۲۵	ازدیاد طول تا پارگی (%)
۴	۵	۸	۱۲	۱۵	۲۳	-	-	تنش کششی در: ۱۰۰٪ ازدیاد طول (MPa)
۵	۷	۱۰	۱۵	۱۸	-	-	-	۲۰۰٪ ازدیاد طول (MPa)
۶	۹	۱۳	۱۸	۲۳	-	-	-	۳۰۰٪ ازدیاد طول (MPa)
۱۱	۱۵	۳۵	۱۱۵	۳۶۰	۶۵۰	۶۵۰	-	مدول کشسانی (MPa)
۴۵	۶۰	۸۰	۹۷	۱۲۹	-	-	-	استحکام پارگی (kN/m)
۱۷۵-۱۸۵	۱۸۰-۱۸۵	۱۹۵-۲۰۰	۲۲۰	۲۱۰-۲۱۵	۲۱۰-۲۱۵	۲۱۰-۲۱۵	۱۸۵	دمای ذوب (°C)

انجام اصلاحات برای بهبود خواص موردنیاز رگ مصنوعی

هدف از اصلاح ماده استفاده شده در ساخت کاشتیه رگ مصنوعی بهبود خواصی از جمله ضدترومبوز بودن، بهبود شرایط برای نشستن، تکثیر سلول‌های اندوتلیال، کاهش جذب پروتئین و چسبندگی پلاکت‌هاست. برای بهبود این ویژگی‌ها، می‌توان پلی‌یورتان را از توده یا از سطح اصلاح کرد. در ادامه، نمونه‌هایی از انواع اصلاحات توضیح داده می‌شوند.

اصلاح سطح پلی‌یورتان

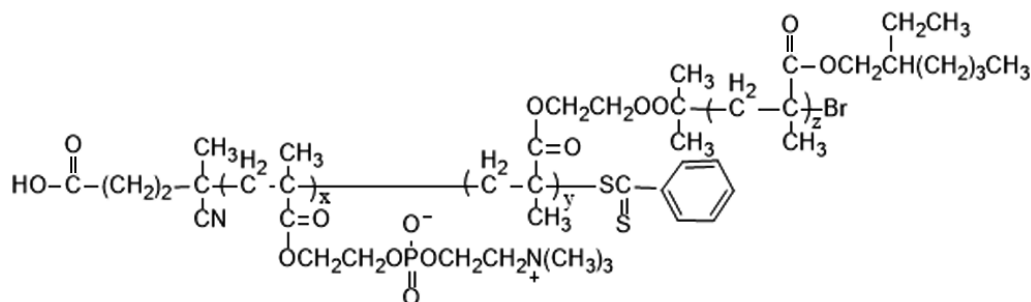
اصلاح سطحی اولین بار در سال ۱۹۸۶ توسط Weinberg و Bell انجام گرفت. آن‌ها رگ خونی از جنس داکرون را با پوششی از سلول‌های اندوتلیال گاوی اصلاح کردند [۱۶]. از آن زمان تاکنون پژوهش‌های متعددی در این زمینه انجام گرفته است. برای ایجاد سطح مناسب عموماً ماده‌ای بر پلی‌یورتان پیوند زده می‌شود که بتواند خواص لازم را تأمین کند [۱۷-۲۲] یا اینکه پوششی روی پلی‌یورتان داده می‌شود [۲۳].

در سال ۲۰۰۹، Chuang و Masters با هدف اصلاح سطح پلی‌یورتان، ابتدا روی پلی‌یورتان شاخه‌هایی از جنس پلی‌اتیلن‌ایمید (PEI) قرار دادند. سپس روی این شاخه‌ها، یک‌بار هپارین، یک‌بار پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) و یک‌بار هیالورونیک اسید نشان‌دادند. نتیجه این بود که نمونه‌ای که در آن هیالورونیک اسید با پیوند کووالانسی به پلی‌یورتان متصل شده بود، جذب پروتئین و چسبندگی پلاکت کمتری از دو نمونه دیگر نشان داد [۱۷].

کرد که هر یک از اعضای این خانواده می‌توانند کاربرد ویژه‌ای داشته باشند. برای مثال، Elast-Eon نام تجاری یکی از این خانواده‌هاست که به‌طور گسترده در سطح دنیا برای کاربردهای پزشکی استفاده می‌شود. تمام اعضای این خانواده از مواد یکسانی ساخته شده‌اند و تنها تفاوت آن‌ها در نسبت وزنی قطعه‌های نرم و سخت است. بدین ترتیب، این خانواده طیف گسترده‌ای از خواص را پوشش می‌دهند. شرکت تولیدکننده Elast-Eon جدول ۱ را ارائه داده است که خواص فیزیکی و مکانیکی اعضای این خانواده را مقایسه می‌کند [۱۳].

پژوهشگران مختلف درباره نسبت‌های وزنی متفاوت مواد به‌کار رفته در قطعه نرم نیز پژوهش کرده‌اند. به‌عنوان مثال، Martin و همکاران در سال ۲۰۰۰، دو پلی‌الی پلی‌هگزامتیلن‌اکسید (PHMO) و پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان (PDMS) را در کنار هم به‌عنوان قطعه نرم به‌کار بردند و نسبت بهینه آن دو را از نظر زیست‌سازگاری و انعطاف‌پذیری تعیین کردند [۱۴].

- موضوع سوم، اصلاح و بهبود خواص پلیمر است. در سال‌های اخیر، این موضوع بیشتر از طراحی فرمول‌بندی‌های جدید بررسی شده است. پژوهشگران اغلب پس از اینکه پلی‌یورتان را برای کاربرد مدنظر خود طراحی کردند، برای بهبود ویژگی‌های لازم، اصلاحاتی از جمله پیوندزنی ماده زیست‌سازگار بر پلی‌یورتان، پوشش‌دهی با پلیمر زیست‌سازگار و شبکه‌ای شده، اصلاح شیمیایی با گروه‌های عاملی زیست‌سازگار یا تثبیت ماده زیست‌سازگارکننده بر پلی‌یورتان را انجام می‌دهند [۱۵].

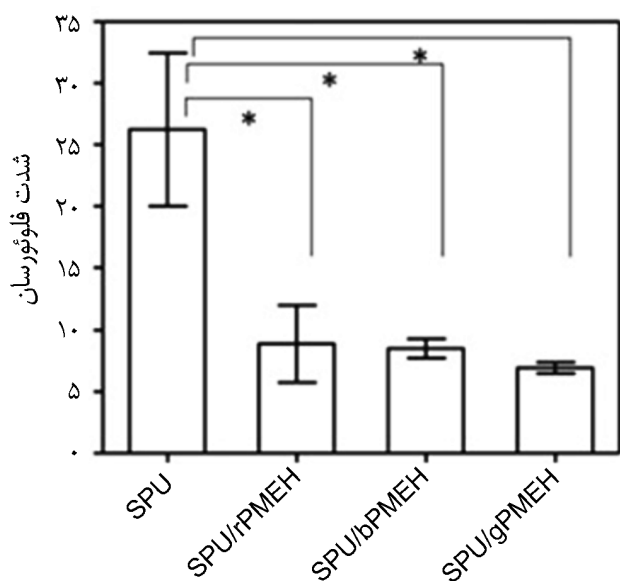


شکل ۳- ساختار شیمیایی اصلاح‌کننده نوع پیوندی gPMEH [۱۷].

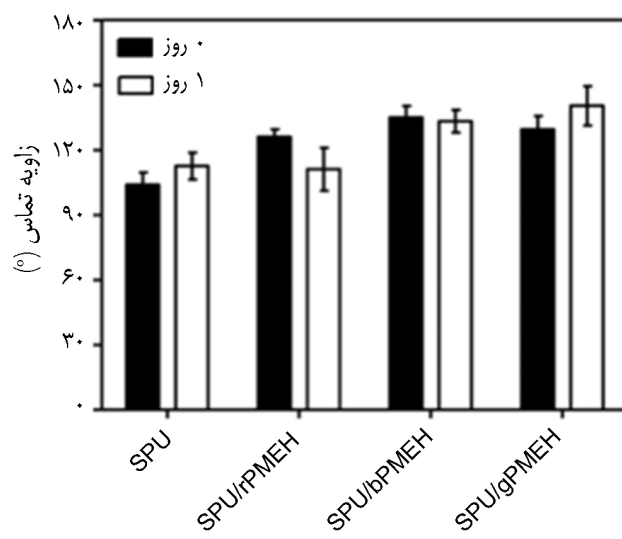
تماس با خون مفیدتر باشد. شکل ۳ ساختار شیمیایی نوع پیوندی (gPMEH) را نشان می‌دهد.

نمودار تغییرات زاویه تماس با قطره آب پلی‌یورتان‌های اصلاح‌شده با فسفوریل‌کولین در سه حالت تصادفی (rPMEH)، قطعه‌ای (bPMEH) و پیوندی (gPMEH) در شکل ۴ و جذب پروتئین آن‌ها در شکل ۵ آمده است. همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، پلی‌یورتان‌های اصلاح‌شده با فسفوریل‌کولین، زاویه تماس بیشتری نسبت به پلی‌یورتان اصلاح‌نشده داشته و در نتیجه آب‌گریزی بیشتری دارند. از طرفی آن‌گونه که در شکل ۵ نشان داده شده است، جذب پروتئین در هر سه نوع پلی‌یورتان اصلاح‌شده، کمتر از پلی‌یورتان اصلاح‌نشده است [۱۸]. همچنین، این گروه به این نتیجه رسیدند، ماده دارای ۳۰٪ از MPC، خاصیت ضدترومبوز درخور توجه و مطلوبی دارد. با افزایش درصد MPC

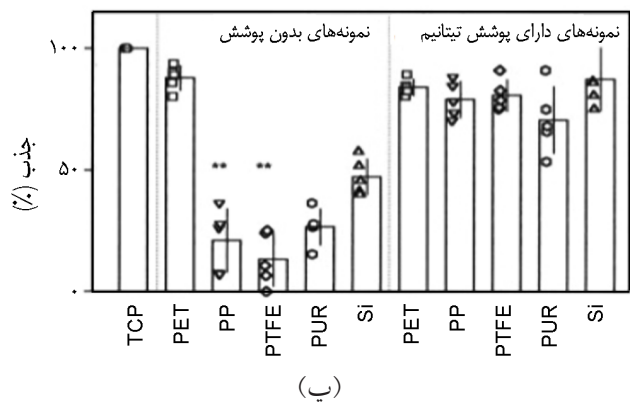
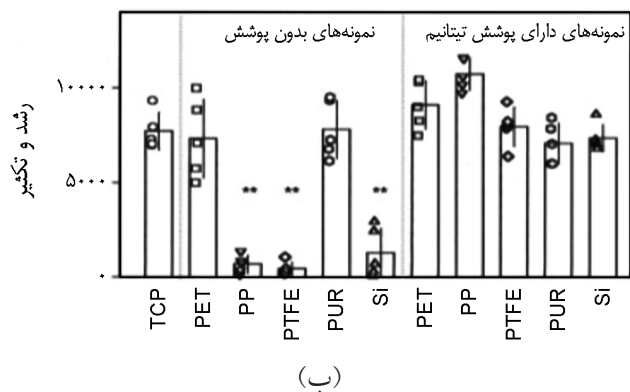
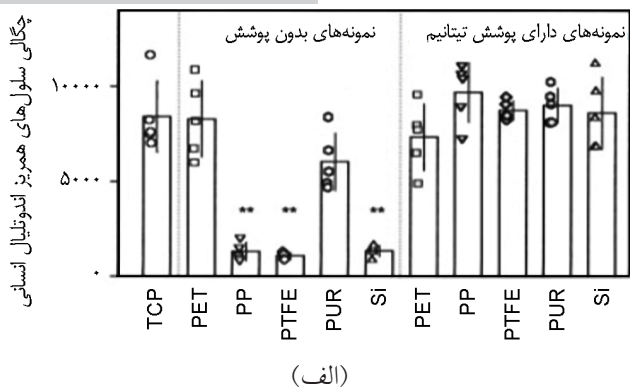
نمونه دیگری از پیوندزنی ماده زیست‌سازگارکننده روی پلی‌یورتان، کاری است که در سال ۲۰۱۴، Liu و همکاران انجام دادند. آن‌ها نوعی پلی‌یورتان شبکه‌ای شده با نام تکوفلکس (Tecoflex) را با پلیمرهایی از جنس فسفوریل‌کولین (متاکریلوکسی‌اتیل فسفوریل‌کولین، MPC) به روش پیوندزنی اصلاح کردند و تغییر آب‌گریزی و جذب پروتئین پلیمر اصلاح‌شده را بررسی کردند. آن‌ها برای این کار، با استفاده از فسفوریل‌کولین و پلی (۲-اتیل‌هگزیل متاکریلات) (EHMA)، سه پلیمر تصادفی پلی (EHMA-r-MPC) (rPMEH)، قطعه‌ای پلی (bPMEH) (MPC-b-EHMA) و پیوندی پلی (gPMEH) (MPC-g-EHMA) ساختند و با استفاده از آن‌ها، سطح پلی‌یورتان را اصلاح کردند. نتایج نشان داد، این سه نوع اصلاح به افزایش آب‌گریزی و کاهش جذب پروتئین (عامل مهمی در ایجاد ترومبوز) پلی‌یورتان پایه منجر شده است. همچنین، اصلاح با gPMEH می‌تواند برای کاربردهای پزشکی در



شکل ۵- مقدار جذب پروتئین پلی‌یورتان‌های اصلاح‌شده با فسفوریل‌کولین در سه حالت تصادفی (rPMEH)، قطعه‌ای (bPMEH) و پیوندی (gPMEH) [۱۷].



شکل ۴- مقدار آب‌گریزی پلی‌یورتان‌های اصلاح‌شده با فسفوریل‌کولین در سه حالت تصادفی (rPMEH)، قطعه‌ای (bPMEH) و پیوندی (gPMEH) [۱۷].



شکل ۶- رشد و تکثیر سلول‌های اندوتلیال انسانی کشت شده روی سطح چند پلیمر مختلف: (الف) چگالی سلول‌های اندوتلیالی پس از ۴ روز کشت هم‌زمان، (ب) مقدار تکثیر سلول‌های اندوتلیال کشت شده و (پ) بررسی سمیت از طریق روش MTT (TCP صفحه پلی‌استیرنی کشت سلول است) [۲۳].

پلی‌یورتان دارای پوشش را در مقایسه با پلی‌یورتان بدون پوشش نشان می‌دهد. شکل مزبور، رشد محدود نشان داده شده در شکل ۳-الف را نیز تأیید می‌کند [۲۳].

اصلاح توده پلی‌یورتان

حالت دیگری از اصلاح پلی‌یورتان‌ها اصلاح توده پلیمر است. بدین منظور، ماده اصلاح‌کننده را یا با پلی‌یورتان مدنظر برای

این خاصیت مطلوب بیشتر نیز می‌شود [۱۹].

مثالی دیگر از اصلاح سطحی از راه پیوند ماده زیست‌سازگارکننده بر سطح، پژوهش Khan و همکاران در سال ۲۰۱۵ است. آن‌ها پژوهش خود را با هدف بهبود شرایط برای نشاندن سلول‌های اندوتلیال و نیز جلوگیری از چسبندگی پلاکت‌ها انجام دادند. آن‌ها سطح پلی‌یورتان بر پایه پلی‌کربنات را با پلی‌اتیلن‌گلیکول و پروتئین سطحی (CAG) Cys-Ala-Gly-peptide اصلاح کرده و نشان دادند، در نتیجه این اصلاح، چسبندگی سلول‌های اندوتلیال بهبود و چسبندگی پلاکت‌ها کاهش می‌یابد [۲۰]. همچنین در سال ۲۰۱۶، Choi و همکاران نشان دادند، نشاندن هپارین و دو نوع پپتید بر سطح پلی‌یورتان باعث کاهش چسبندگی پلاکت و فیبرینوژن و همچنین افزایش چسبندگی و تکثیر سلول‌های اندوتلیال شده است [۲۱].

روش پلازما از روش‌های پر استفاده توسط پژوهشگران برای اصلاح سطحی است. برای مثال در سال ۲۰۱۶، Lukas و همکاران با استفاده از روش پلازما، بر نوعی پلی‌کربنات‌یورتان ۳۵ اصلاح سطحی انجام دادند و خون‌سازگاری و چسبندگی پلاکت را بررسی کردند. بررسی چسبندگی پلاکت و سلول‌های اندوتلیال در شرایط ایستا نشان داد، ۹ مورد از ۳۵ مورد اصلاح رضایت‌بخش بوده است. افزون بر این مشخص شد، افزایش تنش برشی به شرایط آزمون، امید اولیه برای مساعد بودن این اصلاحات را خنثی می‌کند. بر این اساس نشان داده شد، برای سنجش زیست‌سازگاری افزون بر آزمون‌های ایستا، استفاده از شرایط فیزیولوژیکی مانند تنش برشی وارد شده بر عروق لازم است [۲۲].

مثالی از پوشش‌دهی روی پلی‌یورتان پژوهشی است که Lehle و همکاران در سال ۲۰۰۲ انجام داده‌اند. آن‌ها تیتانیم-کربوکسونتریید را روی چند پلیمر مختلف، از جمله پلی‌یورتان پوشش دادند و نتایج مثبتی در رشد و تکثیر سلول‌های اندوتلیال روی پلیمرهای پوشش یافته، از جمله پلی‌یورتان به دست آوردند. شکل ۶ رفتار سلول‌های اندوتلیال انسانی گرفته شده از رگ صافن (HSVEC) را پس از گذشت چهار روز از کشت روی سطح این پلیمرها نشان می‌دهد.

همان‌طور که در شکل ۶-الف نشان داده شده است، پس از گذشت ۴ روز از کشت سلول‌های اندوتلیال، تعداد این سلول‌ها روی پلی‌یورتان دارای پوشش تیتانیم بیش از تعداد سلول‌ها بر پلی‌یورتان بدون پوشش است. در شکل ۶-ب دیده می‌شود، تکثیر سلول‌های اندوتلیال روی پلی‌یورتان بدون پوشش بیش از پلی‌یورتان دارای پوشش است. شکل ۶-پ کمتر بودن سمیت سطح

جدول ۲- مقایسه خواص مکانیکی چند پلی‌یورتان تجاری موجود و POSS-PCU [۲۴].

نام تجاری	ازدیاد طول تا پارگی (%)	استحکام کششی (N/mm ²)	استحکام پارگی (N/mm)	سختی (Shore A)
Estane (PEU)	۵۷۰	۴۸/۳	۵۵	۸۵
Chronoflex ^C	۴۰۰-۴۹۰	۴۵/۵- ۳۷/۹	۴۵	۸۰
Elasteon TM	۵۰۰-۵۷۰	۲۰-۳۰	۵۰-۸۰	۷۵-۹۰
POSS-PCU	۷۰۴/۸±۳۸	۵۳/۶±۳/۴	۵۰ ±۱/۲	۸۴

همچنین در سال ۲۰۱۴، سیف‌علیان و همکاران POSS-PCU را که در سال ۲۰۰۹ سنتز کرده بودند، به‌عنوان کاشتینه رگ مصنوعی درون‌تنی، در بدن چند گوسفند بررسی کردند و نتایج مطلوبی به‌دست آوردند [۶].

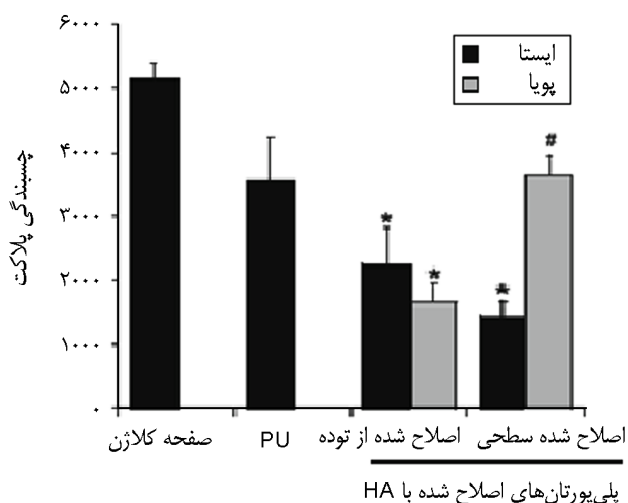
در سال ۲۰۱۴، Zhou و همکاران فیبرون ابریشم را با پلی‌یورتان مخلوط کردند. آن‌ها مشاهده کردند، زیست‌سازگاری ماده افزایش یافته و در همه نمونه‌های پلی‌یورتانی که فیبرون در آن‌ها به‌کار رفته است، به‌جز نمونه دارای ۱۰٪ وزنی فیبرون، سمیت کاهش یافته و زیست‌سازگاری بهبود پیدا کرده است. همچنین، پلی‌یورتان‌های ساخته‌شده در مقایسه با پلی‌تترافلوئورواتیلن زیست‌سازگاری و عدم سمیت درخور توجه و پذیرفته‌شده‌ای دارند [۲۵]. همچنین در سال ۲۰۱۶، Everett و همکاران با هدف بهبود خون‌سازگاری ترکیب L-آرژنین‌متیل استر (L-AME) را در بستر PCU قرار دادند. پژوهش آن‌ها با این فرضیه بود که این ماده می‌تواند روی سطح نواحی فعالی ایجاد کند که در تماس با آنزیم‌های اندوتلیال

جدول ۳- مقایسه درصد چسبندگی پلاکت روی PCU و POSS-PCU [۲۴].

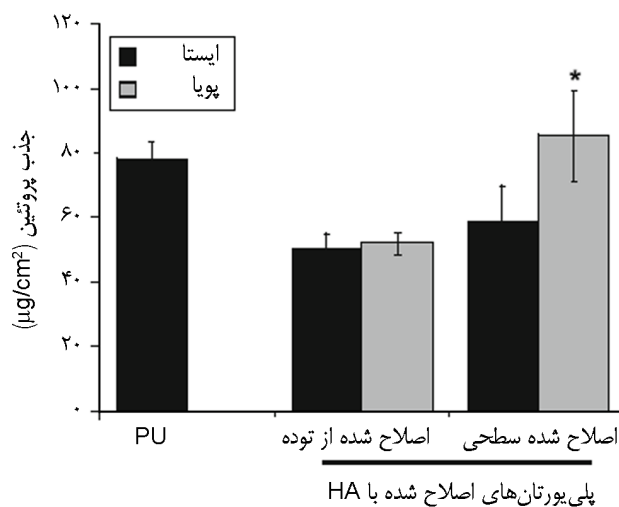
چسبندگی پلاکت (%)	PCU	POSS-PCU
	۲/۸±۰/۵	۲/۱±۰/۵

اصلاح، مخلوط می‌کنند [۲۴-۲۶] یا اینکه ماده اصلاح‌کننده را در حین پلیمرشدن پلی‌یورتان [۲۷] وارد ساختار آن می‌کنند.

در سال ۲۰۰۹، Seifalian و همکاران از نانوذره‌ای از نوع پلی‌هدرال اولیگوامریک سیلسزکیوکسان در بستر پلی‌کربنات یورتان (PCU) استفاده کردند. آن‌ها مشاهده کردند، ماده حاصل، نسبت به پلی‌کربنات یورتان بدون نانوذره، خواص مطلوب‌تری چه از نظر خواص مکانیکی و چه از نظر خون‌سازگاری و زیست‌سازگاری داراست. جدول ۲ مقایسه خواص مکانیکی POSS-PCU و برخی از پلی‌یورتان‌های تجاری را نشان می‌دهد و در جدول ۳ چسبندگی پلاکت روی PCU و POSS-PCU مقایسه شده است [۲۴].



شکل ۸- مقدار چسبندگی پلاکت روی پلی‌یورتان اصلاح‌نشده و اصلاح‌شده با هیالورونیک اسید در توده و در سطح [۲۷].



شکل ۷- جذب پروتئین روی پلی‌یورتان اصلاح‌نشده و اصلاح‌شده با هیالورونیک اسید در توده و در سطح [۲۷].



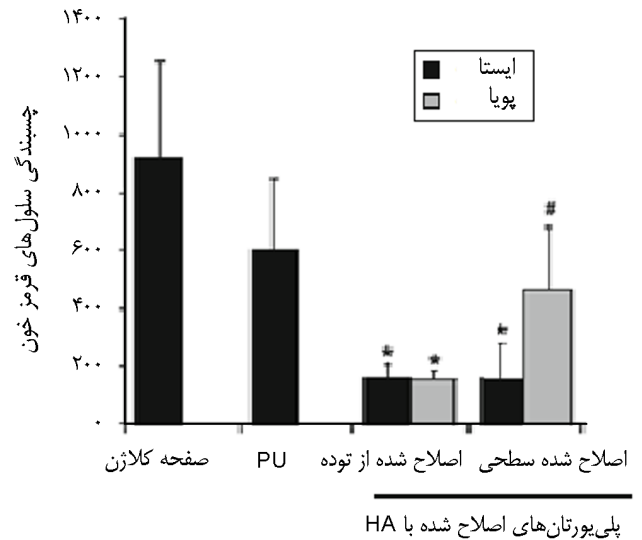
پیوند کووالانسی و توده و به‌کارگیری روش کولیمیشن توده اصلاح کردند. این پژوهشگران مشاهده کردند، به‌کارگیری این ماده در توده پلی‌یورتان، نسبت به زمانی که آن را در سطح ماده قرار می‌دهند، به کاهش بیشتری در جذب پروتئین، چسبندگی پلاکت و چسبندگی گلبول‌های قرمز خون منجر می‌شود که در شکل‌های ۷ تا ۹ نشان داده شده است. در این سه نمودار، نمونه‌ها در دو حالت ایستا و پویا بررسی شده‌اند. منظور از پویا این است که نمونه‌ها به مدت ۴ h تحت تنش برشی 12 dynes/cm^2 قرار گرفته‌اند [۲۷].

نتیجه‌گیری

کاشتینه رگ مصنوعی باید قابلیت تأمین ویژگی‌های زیست‌سازگاری و عدم سمیت، مقاومت در برابر عفونت، حفظ خواص مکانیکی و خون‌سازگاری را داشته باشد. پلی‌یورتان‌ها موادی هستند که قابلیت تأمین این موارد را تا حد زیادی دارند، اما نیازمند اصلاحاتی برای بهبود برخی از این خواص هستند. اگرچه تاکنون تلاش‌های بسیاری برای سنتز پلی‌یورتان‌هایی با ویژگی‌های قابل قبول و همچنین بهبود خواص آن‌ها با اصلاحات شیمیایی در سطح یا توده انجام شده است، اما این تلاش‌ها همچنان ادامه دارد. اگر اصلاحات مناسب برای بهبود خواص روی پلی‌یورتان‌ها اعمال شود، پلی‌یورتان‌ها از کاربردی‌ترین مواد برای ساخت کاشتینه رگ مصنوعی خواهند بود.

مراجع

1. Kapadia M.R., Popowich D.A., and Kibbe M.R., Modified Prosthetic Vascular Conduits, *Circulation*, **117**, 1873–1882, 2008.
2. Hess F., History of (MICRO) Vascular Surgery and the Development of Small-caliber Blood Vessel Prostheses (with Some Notes on Patency Rates and Re-endothelialization), *Microsurgery*, **6**, 59–69, 1985.
3. Grundfest-Broniatowski S., What Would Surgeons Like from Materials Scientists?, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **5**, 299–319, 2013.
4. Ravi S. and Chaikof E.L., Biomaterials for Vascular Tissue Engineering, *Regener. Med.*, **5**, 107–120, 2010.
5. Xue L. and Greisler H.P., Biomaterials in the Development



شکل ۹- مقدار چسبندگی سلول‌های قرمز خون روی پلی‌یورتان اصلاح‌نشده و اصلاح‌شده با هیالورونیک‌اسید در توده و در سطح [۲۷].

نیتریک اکسید سنتاز (eNOS) موجود در خون، به تولید نیتریک اکسید منجر می‌شود که نتیجه آن ایجاد خاصیت ضدترومبوز است. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد، این اصلاح مؤثر است و PCU اصلاح شده برای استفاده به‌عنوان کاشتینه یا پوشش وسایل در تماس با خون می‌تواند کاربرد داشته باشد [۲۶].
در سال ۲۰۱۴، Ruiz و همکار از هیالورونیک اسید برای اصلاح پلی‌یورتان استفاده کردند. آن‌ها سطح پلی‌یورتان را با برقراری

and Future of Vascular Grafts, *J. Vasc. Surg.*, **37**, 472–480, 2003.

6. Ahmed M., Hamilton G., and Seifalian A.M., The Performance of a Small-calibre Graft for Vascular Reconstructions in a Senescent Sheep Model, *Biomaterials*, **35**, 9033–9040, 2014.
7. Franci G., Falanga A., Galdiero S., Palomba L., Rai M., Morelli G., and Galdiero M., Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents, *Molecules*, **20**, 8856–8874, 2015.
8. Greene A.H., Bumgardner J.D., Yang Y., Moseley J., and Haggard W.O., Chitosan-coated Stainless Steel Screws for Fixation in Contaminated Fractures, *Clin. Orthop. Related Res.*, **466**, 1699–1704, 2008.

9. Goudie M.J., Brainard B.M., Schmiedt C.W., and Handa H., Characterization and In vivo Performance of Nitric Oxide-Releasing Extracorporeal Circuits in a Feline Model of Thrombogenicity, *J. Biomed. Mater. Res.*, **105**, 539–546, 2017.
10. Jaganathan S.K., Supriyanto E., Murugesan S., Balaji A., and Asokan, M.K., Biomaterials in Cardiovascular Research: Applications and Clinical Implications, *BioMed Res. Int.*, 2014, DOI: 10.1155/2014/459465.
11. Priscariu C., *Polyurethane Elastomers from Morphology to Mechanical Aspects*, Springer-Verlag, New York, 5, 2011.
12. Boretos J.W and Pierce W.S., Segmented Polyurethane: A New Elastomer for Biomedical Applications, *Science*, **158**, 1481-1482, 1967.
13. Aortec Polymers and Medical Devices, <http://www.aortech.net>, available in 2 May 2016.
14. Martin D.J., Warren L.A.P., Gunatillake P.A., Mccarthy S.J., Meijs G.F., and Schindhelm K., Polydimethylsiloxane/Polyether-Mixed Macrodiol-Based Polyurethane Elastomers: Biostability, *Biomaterials*, **21**, 1021-1029, 2000.
15. Clarson J.M., Kuppurathanam S.S.V., Parker F.T., Todd R.S., Woven Fabric with Shape Memory Element Strands, *US Pat. 8652284 B2*, 2014.
16. Boland E.D., Matthews J.M., Pawlowski K.J., Simpson D.G., Wnek G.E., and Bowlin G.L., Electrospinning Collagen and Elastin: Preliminary Vascular Tissue Engineering, *Front. Biosci.*, **9**, 1422-1432, 2004.
17. Chuang T.W. and Masters K.S., Regulation of Polyurethane Hemocompatibility and Endothelialization by Tethered Hyaluronic Acid Oligosaccharides, *Biomaterials*, **30**, 5341–5351, 2009.
18. Liu Y., Inoue Y., Sakata S., Kakinoki S., Yamaoka T., and Ishihara K., Effects of Molecular Architecture of Phospholipid Polymers on Surface Modification of Segmented Polyurethanes, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **25**, 474-486, 2014.
19. Liu Y., Inoue Y., Mahara A., and Kakinoki S., Durable Modification of Segmented Polyurethane for Elastic Blood-contacting Devices by Graft-type 2- Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Copolymer, *Biomater. Sci.*, **25**, 1514–1529, 2014.
20. Khan M., Yang J., Shi C., Lv J., Feng Y., and Zhang W., Surface Tailoring for Selective Endothelialization and Platelet Inhibition via a Combination of SI-ATRP and Click Chemistry using Cys-Ala-Gly-Peptide, *Acta Biomater.*, **20**, 69–81, 2015.
21. Choi W.S., Joung Y.K., Lee Y., Bae J.W., Park H.K., Park Y.H., Park J.-Ch., and Park K.D., Enhanced Patency and Endothelialization of Small-caliber Vascular Grafts Fabricated by Co-immobilization of Heparin and Cell-adhesive Peptides, *ACS Appl. Mater.*, **8**, 4336–4346, 2016.
22. Lukas K., Thomas U., Gessner A., Wehner D., Schmid T., Schmid C., and Lehle K., Plasma Functionalization of Polycarbonurethane to Improve Endothelialization-Effect of Shear Stress as a Critical Factor for Biocompatibility Control, *J. Biomater. Appl.*, **30**, 1417–1428, 2016.
23. Lehle K., Buttstaedt J., and Birnbaum D.E., Expression of Adhesion Molecules and Cytokines in Vitro by Endothelial Cells Seeded on Various Polymer Surfaces Coated with Titanium-carboxonitride, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **65**, 393–401, 2003.
24. Kidane A.G., Burriesci G., Edirisinghe M., Ghanbari H., Bonhoeffer P., and Seifalian A.M., A Novel Nanocomposite Polymer for Development of Synthetic Heart Valve Leaflets, *Acta Biomater.*, **5**, 2409–2417, 2009.
25. Zhou M., Wang W.-C., Liao Y.-G., Liu W.-Q., Yu M., and Ouyang C.-X., In vitro Biocompatibility Evaluation of Silk-fibroin/Polyurethane Membrane with Cultivation of HUVECs, *Front. Mater. Sci.*, **8**, 1–9, 2014.
26. Everett W., Scurr D.J., Rammou A., Darbyshire A., Hamilton G., and Mel A., A Material Conferring Hemocompatibility, *Sci. Rep.*, 2016, DOI: 10.1038/srep26848.
27. Ruiz A., Rathnam K.R., and Masters K.S., Effect of Hyaluronic Acid Incorporation Method on the Stability and Biological Properties of Polyurethane-hyaluronic Acid Biomaterials, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **25**, 487–498, 2014.