

دلایل شکست ایمپلنت‌های استخوانی و راه حل‌های مبتنی بر فناوری پوشش‌ها جهت رفع آن‌ها

خلاصه

عفونت و ایجاد بیوفیلیم بر روی سطح کاشتنی‌های استخوانی (Orthopaedic Implant) (ایمپلنت‌های استخوانی) و افزایش مقاومت به آنتی-بیوتیک، عدم تطابق و هم‌بندی مناسب بین ایمپلنت‌ها و بافت استخوان، ایجاد جابجایی‌های خیلی کوچک در مواقع بارگذاری و در نتیجه لق‌شدگی، دلایل اصلی شکست ایمپلنت‌های استخوانی هستند. در این مقاله، انواع پوشش‌های برطرف‌کننده مشکلات ایمپلنت‌ها مورد بحث قرار گرفته و نهایتاً جهت‌گیری پژوهش‌ها در آینده مشخص شده است. استفاده از پوشش‌های حاصل از بیومولکول‌های حاوی فاکتورهای رشد استخوانی (BMPs) و پوشش‌هایی با قابلیت رهایش کنترل شده دارو از جمله فناوری‌های جدیدی هستند که در این زمینه در حال توسعه هستند. پیش‌بینی می‌شود آینده متعلق به پوشش‌هایی خواهد بود که قابلیت درمان موضعی عفونت، کنترل لق‌شدگی و عدم هم‌بندی را همزمان محقق کنند.

واژه‌های کلیدی: ایمپلنت‌های استخوانی، لق‌شدگی، عدم هم‌بندی، عفونت، پوشش‌ها

دریافت مقاله: ۴ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۱ بار؛ پذیرش مقاله: ۲۰ روز قبل از چاپ

*دکتر وحید ضرغامی، **دکتر محمد قربانی، ***دکتر محمدعلی شکرگزار، ****دکتر کامران پوشنگ باقری

مقدمه

امروزه، با پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه علوم و فناوری‌های پزشکی و به‌طور ویژه تعویض مفاصل مانند عمل جراحی تعویض مفصل زانو، به موفقیت‌های چشم‌گیری دست یافته است. این عمل جراحی، سالانه برای بیش از یک میلیون نفر از بیماران مبتلا به آرتروز در جهان انجام شده و نقش مهمی در کاهش درد و محدودیت‌های حرکتی آنها ایفا می‌کند^(۱-۲). ریسک ابتلاء به آرتروز به دلیل پیری جمعیت جهان و افزایش وزن در حال افزایش است که این موضوع اهمیت پرداختن به ایمپلنت‌های استخوانی را بیش از پیش می‌کند^(۳-۴).

در کنار موفقیت ایمپلنت‌های استخوانی و عمل جراحی تعویض زانو، چندین مشکل و چالش اصلی در استفاده از این ایمپلنت‌ها نمود پیدا کرده است که در مواردی باعث عمل جراحی مجدد و تعویض ایمپلنت شده‌اند. سه دلیل اصلی برای شکست در ایمپلنت‌گذاری و نیاز به عمل جراحی مجدد مطرح است که عبارتند از^(۵-۶):

- ۱- عفونت و ایجاد بیوفیلیم بر روی سطح ایمپلنت‌ها و افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک
 - ۲- عدم تطابق و هم‌بندی^۱ مناسب بین ایمپلنت‌ها و بافت استخوان
 - ۳- ایجاد جابجایی‌های خیلی کوچک در مواقع بارگذاری و در نتیجه لق‌شدگی ایمپلنت‌های استخوانی
- در این مقاله هر کدام از دلایل شکست ایمپلنت‌های استخوانی بررسی و راه حل‌های توسعه یافته برای مقابله با آنها تشریح می‌گردد.

* دانشجوی دکتری علوم و فناوری نانو، پژوهشکده علوم و فناوری نانو دانشگاه صنعتی شریف
**استاد تمام دانشکده مهندسی و علم مواد و پژوهشکده علوم و فناوری نانو دانشگاه صنعتی شریف
***استاد تمام بانک سلولی ایران- انستیتو پاستور ایران
****استادیار بخش بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران

نویسنده مسئول:
دکتر محمد قربانی

Email:
Ghorbani@sharif.edu

چالش‌ها و راه‌حل‌ها

این عفونت‌های می‌تواند از طریق پوست و بافت‌های نرم، دندان و لثه و عفونت‌های سیستم ادراری منتقل گردد^(۱۱).

زمانی که ایمپلنت در بدن بیمار گذاشته می‌شود، میان سلول‌های بافت میزبان و باکتری‌ها برای اتصال به سطح زیست‌ماده رقابت ایجاد می‌شود. اگر سلول‌های بافت مجاور موفق به اتصال به سطح ایمپلنت گردند، به علت قابلیت غشای سلول‌ها و پلی-ساکاریدهای خارج سلولی نسبت به آلودگی باکتریایی مقاوم می‌شوند. اما در صورتی که کلونی‌های باکتریایی روی سطح زیست‌ماده تثبیت گردند، بافت مجاور ایمپلنت را تخریب کرده و نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها و مکانیسم‌های دفاعی بدن میزبان مقاوم می‌شوند^(۱۲-۱۳). باکتری‌های شناور موجود در بدن توسط مکانیسم‌های دفاعی بدن از بین می‌روند و نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس‌ترند. اما اتصال باکتری‌ها به سطح زیست‌ماده با تغییراتی در عملکرد آن‌ها از جمله تغییر در بیان ژن و سرعت رشد و تکثیر آن‌ها همراه است که این امر موجب می‌شود تا مکانیسم‌های دفاعی بدن قادر به مقابله با آن‌ها نباشد و در نتیجه لایه بیوفیلم مقاوم به آنتی‌بیوتیک روی سطح ایمپلنت تشکیل می‌شود. بیوفیلم تجمع میکروارگانیسم‌ها و محصولات خارج سلولی آن‌هاست که شبکه‌ای به هم پیوسته روی سطح تشکیل می‌دهد^(۱۴). توسعه‌ی این لایه روی سطح زیست‌مواد مسئول آلودگی‌های مزمن باکتریایی است که می‌تواند منجر به قطع عضو و یا حتی مرگ بیمار شود. در ساده‌ترین حالت بیوفیلم ممکن است از برقراری ارتباط مناسب بین ایمپلنت و بافت مجاور ممانعت به عمل آورد و سبب شل شدن ایمپلنت و عدم موفقیت کاشت آن شود. تشکیل بیوفیلم شامل چند مرحله است که عبارتند از چسبندگی باکتری‌ها به سطح ایمپلنت (معمولاً در ۱-۲ ساعت اول رخ می‌دهد)، ساخت ماده خارج سلولی پلیمری توسط باکتری‌های چسبیده به سطح و تجمع در میکروکلونی‌ها و در نهایت رشد میکروکلونی‌ها و تشکیل بیوفیلم^(۱۴).

ماده خارج سلولی پلیمری، باکتری‌ها را از ضد میکروب‌ها و همچنین سامانه ایمنی بدن محافظت می‌کند. از این رو زمانی که بیوفیلم روی سطح ایمپلنت تشکیل می‌شود، از بین بردن آن بسیار مشکل است. به علاوه امکان جدا شدن باکتری‌های منفرد از بیوفیلم و وارد شدن آن‌ها به بافت‌های اطراف و سامانه گردش خون وجود ندارد. از این رو پیشگیری از چسبیدن باکتری‌ها به سطح ایمپلنت از مهمترین عوامل موفقیت کاشت ایمپلنت در بدن و یکپارچگی آن با بافت استخوانی است. در موفقیت ایمپلنت در زمان طولانی، بازه‌ی زمانی ۶ ساعت پس از کاشت

۱- مسائل مرتبط با عفونت و راه‌های مقابله با آنها
باکتری‌های ایجاد کننده عفونت ممکن است از وسایل و لباس‌های جراحان، اتاق عمل و یا از پوست و بدن خود بیمار به محل جراحی سرایت کنند. با اینکه ضد عفونی کردن کامل محیط و وسایل به مقدار قابل توجهی میزان باکتری‌های موجود در محیط را کاهش می‌دهد، ولی میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا در محل ایمپلنت‌ها تا حدود ۹۰ درصد یافت می‌شوند^(۷). سهم بزرگی از عفونت‌های ایمپلنت‌های استخوانی از استافیلوکوکوسی‌ها^۱ ناشی می‌شود که از این میان دو نوع استافیلوکوکوس ارئوس^۲ و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس^۳ گرم مثبت^۴ حدود دو سوم عفونت‌ها را سبب می‌شوند. عفونت ناشی از باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس به سرعت پیشرفت می‌کند و عموماً حادتر از عفونت ناشی از باکتری‌های اپیدرمیدیس است^(۸). انواع دیگری از باکتری‌ها مانند باکتری‌های گرم منفی^۵ اشرشیا کلی^۶ سهم کمتری در عفونی شدن ایمپلنت‌های استخوانی دارند^(۸).
عفونت در ایمپلنت‌های استخوانی با توجه به زمان ایجاد، می‌تواند به سه دسته کلی تقسیم شود^(۹):

- ۱- عفونت اولیه
 - ۲- عفونت با تاخیر (میان مدت)
 - ۳- عفونت در بلند مدت
- عفونت اولیه، عفونتی است که تا یک ماه پس از جراحی و ایمپلنت‌گذاری رخ می‌دهد. این عفونت به طور عمده توسط باکتری‌های استافیلوکوکوس ارئوس و یا باکتری‌های باسیل گرم منفی رخ می‌دهد^(۹). عفونت با تاخیر در بازه زمانی ۱ الی ۲۴ ماه رخ می‌دهد که این عفونت معمولاً پس از جراحی شروع شده ولی بعد از ۱ ماه نمود پیدا می‌کند^(۹). این عفونت بیشتر توسط باکتری‌های استافیلوکوکی کواگولاز منفی^۷ و پروپیونی باکتریوم آکنه^۸ ایجاد می‌شود^(۱۰). عفونت در بلند مدت که در هر زمانی پس از دو سال ممکن است رخ دهد، اغلب به دلیل عفونت‌های هماتوژن ناشی از باکتری‌های استافیلوکوکی ایجاد می‌شود. منبع

- 1Staphylococci
- 2Staphylococcus aureus
- 3Staphylococcus epidermidis
- 4Gram-positive
- 5Gram-negative
- 6Escherichia coli (E. coli)
- 7-Coagulase-negative staphylococci
- 8- Propionibacterium acnes

باکتری جلوگیری شود. ادامه رهایش پس از این مدت زمان کوتاه مطلوب است زیرا تشکیل کپسول الیافوز محافظ و تجمع بافت در مدت زمان طولانی‌تری (هفته‌ها تا ماه‌ها) رخ می‌دهد. مشاهده شده است که این سامانه‌های فعال قابلیت کاهش تشکیل کلونی‌های باکتری روی سطح ایمپلنت در محیط آزمایشگاهی^۵ و جلوگیری از تشکیل بیوفیلم در داخل بدن^۶ را دارند^(۲۲). برای این منظور دو نوع از پوشش‌ها به طور عمده گسترش یافته‌اند:

پوشش‌های حاوی نانوذرات نقره

نانوذرات نقره دارای خاصیت آنتی میکروبی بوده و به صورت کامپوزیتی با پوشش‌های کلسیم فسفاتی و سایر پوشش‌ها باعث آنتی میکروب شدن سطح ایمپلنت‌ها می‌شوند^(۲۳).

پوشش‌های کیتوسانی

کیتوسان از مشتقات دی استیل شده کتین، پلیمری طبیعی است که در پوست سخت‌پوستان مانند خرچنگ، میگو و دیواره قارچ‌ها یافت می‌شود^(۲۴). کیتوسان تنها پلی ساکارید نیتروژنی کاتیونی خطی در طبیعت است. مولکول‌های کیتوسان کوپلیمر تشکیل شده از واحدهای ساختاری N-استیل گلوکزآمین^۷ و گلوکزآمین^۸ است که گروه‌های مختلف آن بستگی به درجه دی استیله شدن کتین دارد^(۲۴). کیتوسان علاوه بر آثار آنتی باکتریایی در مقابل بسیاری از باکتری‌ها^(۲۵) به دلیل خواص منحصر به فرد دیگری چون هدایت استخوان‌سازی و داشتن پتانسیل لازم برای رشد و تمایز سلول‌های پیشرو استخوانی و آسان‌سازی تشکیل استخوان^(۲۶)، ساختار متخلخل، خواص ژل شدن^۹، اصلاح شدن شیمیایی راحت^{۱۰} و تمایل زیاد به ماکرومولکول‌ها، آب‌دوستی بالا^{۱۱} و نیز قیمت کم آن^(۲۷)، برای کاربردهای دارو رسانی و مهندسی بافت استخوان مورد استفاده قرار گرفته است^(۲۸-۲۹). پایه پلی ساکاریدی کیتوسان که از نظر ساختاری مشابه با گلوکزآمینوگلیکان^{۱۲} (ترکیب اصلی ماده خارج سلولی استخوان و غضروف) است، چسبندگی، تمایز و تکثیر سلولی را تشویق می‌کند^(۳۰).

۱-۲- راه‌های مقابله با عفونت در بلند مدت

۱-۲-۱- رهایش کنترل شده دارو از پوشش در بلندمدت

که «بازه‌ی زمانی تعیین کننده^۱» نامیده می‌شود بسیار مهم است. در این مدت سطح ایمپلنت مستعد چسبندگی باکتریایی و تشکیل کلونی‌های باکتریایی است^(۱۵).

۱-۱- راه‌های مقابله با عفونت اولیه

در عفونت اولیه، ابتدا میکروب‌ها به سطح ایمپلنت چسبیده و سپس در فصل مشترک ایمپلنت و استخوان عفونت ایجاد می‌شود. جهت مقابله با این نوع از عفونت، چنانچه خواصی در سطح ایجاد نمود که یا مانع چسبیدن باکتری‌ها و میکروب‌ها شود یا آنتی باکتریال گردد، به میزان قابل توجهی عفونت اولیه برطرف می‌گردد^(۱۶).

۱-۱-۱- پوشش‌های ممانعت کننده از چسبیدن

میکروب‌ها به سطح ایمپلنت

پوشش‌های پلیمری

این پوشش‌ها که اغلب به صورت برس مانند با الیاف در مقیاس نانومتر، بر روی سطح ایجاد می‌شوند باعث ایجاد یک سطح خنثی شده و از چسبندگی میکروب‌ها به سطح جلوگیری می‌کنند. سه پلیمر به طور عمده جهت این منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند که عبارتند از: ۱- پلی اتیلن گلیکول (PEG)^(۱۷) ۲- دکستران^(۱۸) ۳- پلی متا اکریلیک اسید^(۱۹) (PMAA). متأسفانه کارایی پوشش‌های غیرفعال برای کاهش چسبندگی باکتری محدود است و بسته به نوع باکتری بسیار تغییر می‌کند. خواص فیزیکی- شیمیایی سطح پوشش با جذب باکتری روی سطح محدود شده و در نتیجه کارایی این پوشش‌ها کاهش می‌یابد^(۲۰).

پوشش‌های نانوتیوب

نانوتیوب‌های اکسید تیتانیم عملکرد خوبی از حیث ممانعت از چسبیدن باکتری‌ها به سطح از خود نشان داده‌اند. پژوهشگران با افزودن عناصری چون روی، نقره و مس باعث بهبود خاصیت ممانعت در برابر چسبیدن میکروب‌ها به سطح ایمپلنت شده‌اند^(۲۱).

۱-۱-۲- پوشش‌های آنتی باکتریال

اساس این نوع از پوشش‌ها آزاد کردن عوامل ضد باکتری است. پوشش‌های ضد باکتری به گونه‌ای طراحی می‌شوند که در مدت زمان کوتاهی پس از ایمپلنت‌گذاری (چند ساعت)، مقادیر اولیه بالایی از عوامل ضدباکتری را رها می‌کنند تا از چسبندگی اولیه

5In vitro
6In vivo
7N-acetyl-D-glucosamine
8D-glucosamine
9Gel Forming Properties
10Ease of Chemical Modification
11High Hidrophilicity
12Glycosaminoglycans

1Decisive Period
2- Polyethylene glycol
3- Dextran
4- Poly(methacrylic acid)

شوند، از اهمیت فراوانی برخوردار است^(۳۳). پپتیدهای ضد میکروبی از اجزای مهم سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی تمامی گونه‌های زیستی محسوب می‌شوند و اخیراً استفاده از این مواد در پوشش‌های ایمپلنت‌های استخوانی رونق یافته است^(۳۴-۳۵). به عنوان مثال اخیراً پژوهشگران توانستند با پپتید SAAP-148 باکتری‌های اس. ارئوس مقاوم به آنتی بیوتیک متیسیلین (MRSA) و همچنین بیوفیلیم تشکیل شده توسط آن را به طور کامل از بین ببرند^(۳۶). پپتید آنتی میکروبی SAAP-148 یک پپتید سنتزی است که از پپتید LL-37 احصاء می‌شود^(۳۶).

۲- لق شدگی و راه حل آن

وجود شکاف‌های کوچک میان ایمپلنت و استخوان و جابجایی میکرونی ایمپلنت و در نتیجه لق شدگی ایمپلنت دلیل باعث شکست ایمپلنت استخوانی می‌گردد^(۳۷). چنانچه جابجایی‌های میکرونی به دلیل عدم یکنواختی مناسب بین استخوان و ایمپلنت ایجاد گردد، ذرات ساینده ایجاد شده از ایمپلنت می‌توانند باعث تشدید لق شدگی شوند^(۳۷). ذرات ساینده به راحتی توسط ماکروفاژها^۵ فاگوسیت^۶ نمی‌شوند؛ در نتیجه این موضوع شرایط شرایط التهابی تلقی شده و سلول‌ها، سیتوکین^۷ تولید می‌کنند^(۳۸). این سیتوکین‌ها از قبیل نکروز فاکتور الف^۸ (-TNF α) باعث ایجاد استئوکلاست‌ها^۹ می‌شوند که استئوکلاست‌ها باعث تخریب موضعی استخوان شده و منجر به بزرگ شدن گپ‌های بین ایمپلنت و استخوان می‌گردند^(۳۸).

۲-۱- پوشش‌های پرکننده حفرات

راه حل عمده این مشکل ایجاد پوشش‌هایی است که پس از ایمپلنت گذاری بتوانند متورم شده و حفرات را پر کنند و یا ساختارشان به گونه‌ای باشد که کمترین میزان گپ، بین ایمپلنت و بافت استخوانی وجود داشته باشد. پوشش‌های هیدروژلی و یا فوم‌ها و ساختارهای فلزی به صورت نانوایر با قابلیت تغییر شکل الاستیک در این زمینه کاربرد دارند^(۳۹-۴۰).

۳- عدم تطابق و هم بندی مناسب بین ایمپلنت‌ها و بافت استخوان و راه حل‌های آن

رشد ضعیف سلول‌های استخوانی و عدم چسبندگی مناسب آنها به سطح ایمپلنت منشاء عدم هم‌بندی مناسب بین ایمپلنت و بافت استخوان می‌باشد، در صورت عدم اتصال مناسب بافت

سامانه‌های با قابلیت رهایش موضعی دارو در محل ایمپلنت راهکاری مؤثر در پیشگیری از عفونت ایمپلنت می‌باشد. با استفاده از این سامانه‌ها احتمال مسمومیت سیستماتیک و عوارض جانبی آنتی‌بیوتیک اعمالی کاهش می‌یابد. همچنین می‌توان به غلظت‌های بالاتر دارو در محل ایمپلنت دست یافت که کارایی را افزایش داده و مدت زمان بهبودی را تقلیل می‌دهند^(۲۰).

جنتامایسن، سفلوسین، کربنیسیلین، آموکسی سیلین، سفامندول، توپرومایسین، ونکومایسین از جمله مواد دارویی هستند که می‌توانند در رهایش دارو از پوشش، به منظور جلوگیری از عفونت اطراف ایمپلنت مورد استفاده قرار گیرند^(۲۰). در میان گستره وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای درمان عفونت‌های استخوانی به کار می‌روند، ونکومایسین به عنوان مناسب‌ترین دارو برای درمان موضعی عفونت‌های استخوانی شناخته شده است. نتایج تحقیقات کتونیز و همکارانش^(۳۱) نشان داده است که ایمپلنت‌های تیتانیومی که سطح آن‌ها با ونکومایسین اصلاح شده است زیست‌سازگاری خوبی دارند به طوری که مورفولوژی و رفتار سلول‌های استخوانی روی آن‌ها تغییر نمی‌کند. نتایج تحقیقات دیگر نشان داده است که ایمپلنت‌های تیتانیومی اصلاح شده با ونکومایسین مقاومت بالایی در مقابل کلونی شدن باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلیم روی سطحشان از خود نشان می‌دهند. ونکومایسین از خانواده داروهای آنتی‌بیوتیکی گلیکوپپتیدی^۱ آب‌دوست است که خواص ضدباکتری قوی در مقابل باکتری‌های استافیلوکوکسی دارد و برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت به کار می‌رود. بیشترین خاصیت ضدباکتری آن در غلظت ۴-۵ برابر بیشتر از حداقل غلظت مهارکننده^۳ (MIC) گزارش شده است. نتایج تحقیقات داس و همکارانش^{(۳۲)۴} نشان داده است که ونکومایسین در pHهای ۳/۲ و ۷ پایدار است.

۳-۱- راه‌های مقابله با بیوفیلیم و باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک

۱-۲-۲- استفاده از پوشش‌های حاوی پپتیدهای آنتی میکروب

با توجه به گسترش مقاومت باکتریایی، یافتن دسته جدیدی از آنتی بیوتیک‌ها که با داشتن مکانیسم عمل‌های متنوع بتوانند مانع از رشد باکتری‌ها و به دنبال آن عفونت‌های ناشی از آنها

⁵ Macrophages

⁶ Phagocytosed

⁷ Cytokines

⁸ Tumor necrosis factor α

⁹ Osteoclasts

¹ Ketonis

² Glycopeptide Antibiotics

³ Minimum Inhibitory Concentration

⁴ Daset al.

سلول‌های استخوان ساز به نام استئوبلاست^۶ تسهیل می‌کند و از این رو اگر از آن به‌عنوان پوشش ایمپلنت‌های ارتوپدی استفاده شود کمک بسیاری به جوش خوردگی هر چه بیشتر استخوان و ایمپلنت می‌کند^(۴۷-۴۶).

۳-۳- پوشش‌های حاوی ترکیبات کربنی

نانولوله‌های کربنی، اکسیدگرافن و گرافن به دلیل پتانسیل بالایشان در حذف باکتری‌ها، دارو رسانی و مهندسی بافت توجه زیادی را در جوامع علمی به خود جلب نموده‌اند^(۴۸). در سال‌های اخیر کامپوزیت‌های بر پایه گرافن و اکسیدگرافن با زمینه پلیمری بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند^(۴۹). به عنوان مثال بیوپلیمر کیتوسان به همراه گرافن و یا اکسیدگرافن می‌تواند نانوکامپوزیتی با خواص زیست‌سازگاری مناسب شکل دهد^(۵۰).

۳-۴- پوشش‌های حاوی ترکیبات سیلیکاتی

اخیرا ترکیبات سیلیکاتی مانند، سیلیسیم دی اکسید^(۵۱)، لپونایت^(۵۲) و سیلیکات‌های منیزیم-آلومینیوم^(۵۳) برای ساخت پوشش‌های کامپوزیتی ایمپلنت‌های استخوانی زیستی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. پایدار بودن از نقطه نظر شیمیایی، زیست‌سازگار بودن، سطح ویژه بالا و ساختار متخلخل ترکیبات سیلیکاتی آنها را برای بسیاری کاربردهای زیستی و دارو رسانی مناسب نموده است^(۵۴). ساختارهای سیلیکاتی معمولا باعث افزایش تمایز و تکثیر سلول‌های استخوانی می‌شوند^(۵۵). به نظر می‌رسد نانوذرات سیلیکاتی به عنوان نسل جدید ذرات زیست-فعال در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرند که دلیل آن نه به خاطر خواص زیستی فوق‌العاده این ترکیبات بلکه به خاطر خلوص بالا، هزینه پایین و فراوری راحت آن‌ها است^(۵۶).

۳-۵- پوشش‌های حاوی یون‌های فلزی

از آنجا که عناصری مانند وانادیوم^(۵۷)، استرانسیوم^(۵۸) بر متابولیسم استخوان‌سازی، رگ‌زایی، رشد و کلسینه شدن بافت استخوانی تأثیر دارند. افزودن این عناصر به پوشش‌های ایمپلنت‌های استخوانی از رویکردهای جدید برای افزایش زیست‌فعالی ایمپلنت‌های استخوانی است.

۳-۶- پوشش‌های حاوی زمینه‌های پروتئینی

زمینه‌های پروتئینی نانومتری مشبک میله میله^۹ (ECM) به دلیل دارا بودن اجزاء فیزیولوژیک استخوانی به عنوان پوشش ایمپلنت‌ها توسعه یافته‌اند. استخوان ترکیبی از فازهای معدنی و

استخوان و ایمپلنت، ایمپلنت برای لق شدگی و عفونت مستعد می‌شود و به راحتی دچار یکی از این مشکلات می‌شود^(۴۱-۴۲). برای حل این مسئله پوشش‌های زیادی گسترش یافته‌اند که در ادامه به آنها اشاره می‌گردد:

۳-۱- پوشش‌های شیشه زیست فعال

شیشه‌های زیست‌فعال^۱ با ایجاد یک پیوند شیمیایی قوی پاسخ‌زیستی مناسبی در فصل مشترک استخوان و بافت نشان می‌دهند و از این رو کاربردهای وسیعی در مصارف پزشکی دارند^(۴۳). واکنش‌پذیری شیمیایی بالا، سریع و قوی این شیشه‌ها زمانی که در ارتباط با بافت‌های موجود زنده قرار می‌گیرند از فواید مهم و با اهمیت شیشه‌های زیست فعال است، تشکیل سریع لایه هیدروکسی آپاتیت (بخش معدنی استخوان) بر روی شیشه‌های زیست فعال پس از قرارگیری در محلول شبیه‌سازی-شده بدن اساس ایجاد پیوند شیمیایی قوی این نوع کاشتنی با بافت مجاور خود است^(۴۰). شیشه‌های زیست فعال علاوه بر به کارگیری به شکل پودر و یا وسایل بالکی برای ترمیم، افزودن یا جایگزینی بافت‌های آسیب دیده، به‌عنوان پوشش نیز بر روی آلیاژهای فلزی به منظور حصول همزمان خصوصیات زیست‌فعالی و خصوصیات مکانیکی بالای ناشی از فلزات به کار می‌روند^(۴۴). توانایی اتصال استخوان به شیشه‌های زیستی به تشکیل لایه سطحی هیدروکسی کربنات آپاتیت^۲ که ماده معدنی معدنی تشکیل‌دهنده استخوان است، نسبت داده شده است^(۴۵).

۳-۲- پوشش‌های هیدروکسی آپاتیتی

هیدروکسیل آپاتیت^۳ یا فرم مصطلح‌تر آن هیدروکسی آپاتیت یک آپاتیت کلسیم است که حاوی گروه بنیانی هیدروکسیل (OH) می‌باشد. از این سرامیک از دهه ۸۰ میلادی به طور گسترده‌ای در صنعت پزشکی استفاده شده است و هنوز هم مطالعات بسیاری درباره خواص و کاربردهای آن در جریان است. این سرامیک زیست‌سازگاری و زیست‌فعالی فوق‌العاده‌ای دارد، همچنین غیر سمی بوده و تورم و التهاب ایجاد نمی‌کند که دلیل اصلی آن شباهت ترکیب شیمیایی و ساختار این سرامیک با قسمت معدنی سازنده استخوان است. هیدروکسی آپاتیت خاصیت القای استخوانی^۴ دارد، بدین معنی که فرایند تبدیل سلول‌های استخوانی غیر مولد به نام استئوپروجنیتور^۵ را به

6 Osteoblast

7Laponite

8Magnesium Aluminum Silicate

9 - Extracellular

1Bioactive glass

2Alkali Ions

3Hydroxyl apatite

4Osteoinductivity

5Osteoprogenitor

یو و همکارانش، از عصاره گیاهی نارنگین به منظور ایجاد دو خاصیت همزمان استخوانی زایی و آنتی‌باکتریال در داربست فلزی- آلی استفاده کردند^(۶۵). یا در پژوهش دیگری مارکوس و همکارانش، پوشش چند منظوره ژلاتین، هیلورونیک اسید حاوی پلی آرجنین سنتز کردند که به طور همزمان خاصیت آنتی باکتریالی و رگ زایی دارد^(۶۶). جهت‌گیری پژوهش‌های ایمپلنت‌های استخوانی، دستیابی به پوشش‌های چند منظوره بوده و آینده متعلق به پوشش‌هایی خواهد بود که چندین قابلیت را به طور همزمان ایجاد کرده و چالش‌های ایمپلنت‌های استخوانی را به طور همزمان پاسخگو باشند.

نتیجه‌گیری

در این مقاله دلایل شکست ایمپلنت‌ها تشریح شده و راه‌حل‌های مقابله با آنها بحث شد. عفونت و از دست دادن هم‌بندی بین ایمپلنت و استخوان و لق‌شدگی سه دلیل اصلی شکست ایمپلنت‌ها هستند. پوشش‌های ممانعت کننده از چسبیدن باکتری‌ها به سطح ایمپلنت و پوشش‌های آنتی باکتریال راه‌حل‌های توسعه یافته برای مقابله با عفونت اولیه بوده و برای عفونت در بلند مدت نیز پوشش‌های حاوی دارو با ره‌ایش کنترل شده و آرام از سطح توسعه یافته‌اند. پپتیدهای آنتی‌میکروب گزینه اصلی مقابله با بیوفیلیم و باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک است. وجود شکاف‌های کوچک میکرومتری بین ایمپلنت و استخوان، رشد ضعیف سلول‌های استخوانی و چسبندگی ضعیف آنها بر روی ایمپلنت، باعث عدم شکل‌گیری اتصال مناسب بین ایمپلنت و استخوان شده و منجر به لق‌شدگی ایمپلنت و عدم هم‌بندی آن با بافت استخوانی می‌گردد. بر این اساس پوشش‌های پرکننده حفرات و شکاف‌های بین استخوان و ایمپلنت مثل هیدروژل‌های تیتانیومی، پوشش‌هایی چون شیشه زیستی و هیدروکسی آپاتیت، پوشش‌های حاوی ترکیبات کربنی، ترکیبات سیلیکاتی، یون‌های فلزی، پوشش‌های حاوی ساختارها و بیومولکول‌های تهییج کننده رشد استخوانی و یا سلول‌های بنیادی استئوژنیک توسعه یافته‌اند. پژوهش‌های امروز و آینده به دنبال ایجاد پوشش‌های چند منظوره هستند که مشکلات ایمپلنت‌های استخوانی را به طور همزمان پاسخگو باشند.

آلی است. کالوژن ۱ تقریباً ۹۰ درصد بخش آلی استخوان را تشکیل می‌دهد. چنانچه پوشش‌هایی حاوی این‌نوع از بیومولکول‌ها باشند، می‌توانند یکنواختی خوبی را منجر شوند^(۶۰).

۷-۳- پوشش‌های حاوی فاکتورهای رشد

از میان فاکتورهای مختلف رشد، استفاده از پروتئین‌های استخوانی مورفوژنتیک (BMPs) در پوشش‌های ایمپلنت‌ها توسعه بیشتری یافته است. این پروتئین، از دسته گلیکوپروتئین‌های غیرکلاژنی بوده و تاکنون، ۱۵ نوع مختلف از آنها شناسایی شده است. این فاکتورهای رشد به خانواده بزرگ TGF ها تعلق دارند که در تشکیل اسکلت حائز اهمیت هستند^(۶۱). BMP2 بر روی استئوژنیزس تأثیر دارد و برای درمان شکستگی‌های غیر یکنواخت کاربرد دارد. این کاربرد کلینیکی BMP2 باعث شده است تا محققان زیادی راه‌های مختلفی را برای انتقال این فاکتور به محل زخم و آزادسازی تدریجی آن آزمایش کنند. به همین دلیل داربست‌ها و پوشش‌های گوناگونی برای این کار مورد استفاده قرار گرفته است^(۶۲).

۸-۳- پوشش‌های حاوی سلول‌های بنیادی استئوژنیک^۱

یکی از جدیدترین استراتژی‌ها، استفاده از سلول‌های استئوژنیک در پوشش‌ها می‌باشد. یکی از فاکتورهایی که مطالعات زیادی بر روی آن شده است SDF-1 α است. این فاکتورهای بنیادی رشد سلول‌های بنیادی استخوانی مزنجیمال^۲ (MSCs) را ایجاد می‌کنند که باعث افزایش رشد استخوانی و چسبندگی ایمپلنت و استخوان می‌گردد و چنانچه این عامل با فاکتورهای رشد استخوانی (BMP2) ترکیب گردد، رشد استخوانی و یکنواختی آن دو چندان می‌شود^(۶۳).

۹-۳- ساختارهای حاصل از پرینت سه بعدی

اخیراً پژوهشگران ساختار هگزگونالی از فلز تیتانیوم توسط پرینتر سه بعدی با استفاده از ذوب اشعه الکترونی سنتز کردند که این ساختار، در تست درون تنی (in vivo) نتایج خوبی از نظر یکپارچگی و رشد سلول‌های استخوانی داشته است^(۶۴).

۴- پوشش‌های چند منظوره

امروزه، محققان به دنبال طراحی و سنتز پوشش‌هایی هستند که بتوانند به طور همزمان از ایجاد عفونت و لق‌شدگی و عدم هم‌بندی میان ایمپلنت و بافت استخوان جلوگیری کنند. لذا پوشش‌های چند منظوره در حال توسعه هستند. به عنوان مثال،

¹-Osteogenic cells

²-Mesenchymal stem cells

منابع

- 1- Faulkner A, Kennedy LG, Baxter K, Donovan J, Wilkinson M, Bevan G. Effectiveness of hip prostheses in primary total hip replacement: a critical review of evidence and an economic model, *Health Technol Assess*. 1998;2:1.
- 2- Kane RL, Saleh KJ, Wilt TJ, Bershadsky B, Cross WW 3rd, MacDonald RM, Rutks I. Total knee replacement. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2003;86:1.
- 3- Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Meyer HE. Risk factors for total hip replacement due to primary osteoarthritis: a cohort study in 50,034 persons. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46: 675.
- 4- Harms S, Larson R, Sahmoun AE, Beal JR. Obesity increases the likelihood of total joint replacement surgery among younger adults. *International orthopaedics*. 2007;31: 23.
- 5- Gwam CU, Mistry JB, Mohamed NS, Thomas M, Bigart KC, Mont MA, Delanois RE. Current epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32:2088.
- 6- Gundtoft PH, Varnum C, Pedersen AB, Overgaard S. The danish hip arthroplasty register. *Clinical epidemiology*. 2016;8:509.
- 7- Simchi A, Tamjid E, Pishbin F, Boccaccini AR. Recent progress in inorganic and composite coatings with bactericidal capability for orthopaedic applications. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2011;7:22.
- 8- Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance. *Biomaterials* 2006;27:2331.
- 9- Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clinical Infectious Diseases*, 2001;33: S94.
- 10- Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorlí L, Horcajada JP, Monllau JC. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *International orthopaedics*. 2017;41:1315.
- 11- Maderazo EG, Judson SU, Pasternak HE. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clinical orthopaedics and related research*. 1988; 229:131.
- 12- Davey ME, O'toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000;64:847.
- 13- Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987;237:1588.
- 14- Kiedrowski MR, Horswill AR. New approaches for treating staphylococcal biofilm infections *Ann N Y Acad Sci* 2011;1241:104.
- 15- Zilberman M, Elsner JJ. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *Journal of Controlled Release* 2008;130:202.
- 16- Neoh KG, Hu X, Zheng D, Kang ET. Balancing osteoblast functions and bacterial adhesion on functionalized titanium surfaces. *Biomaterials*. 2012;33:2813.
- 17- Kingshott P, Wei J, Bagge-Ravn D, Gadegaard N, Gram L. Covalent attachment of poly (ethylene glycol) to surfaces, critical for reducing bacterial adhesion. *Langmuir*. 2003;19:6912.
- 18- Shi Z, Neoh KG, Kang ET, Poh C, Wang W. Titanium with surface-grafted dextran and immobilized bone morphogenetic protein-2 for inhibition of bacterial adhesion and enhancement of osteoblast functions. *Tissue Engineering Part A*. 2008;15:417.
- 19- Zhang F, Zhang Z, Zhu X, Kang ET, Neoh KG. Silk-functionalized titanium surfaces for enhancing osteoblast functions and reducing bacterial adhesion. *Biomaterials*. 2008;29:4751.
- 20- Goodman SB, Yao Z, Keeney M, Yang F. The future of biologic coatings for orthopaedic implants. *Biomaterials* 2013; 34:3174.
- 21- Li Y, Xiong W, Zhang C, Gao B, Guan, Cheng H, et al., Enhanced osseointegration and antibacterial action of zinc-loaded titania-nanotube-coated titanium substrates: in vitro and in vivo studies, *J. Biomed. Mater. Res. A* 2014;102:3939.
- 22- Yang CC, Lin CC, Liao JW, Yen SK. Vancomycin-chitosan composite deposited on post porous hydroxyapatite coated Ti6Al4V implant for drug controlled release. *Materials Science and Engineering: C* 2013;33:2203.
- 23- Cao H, Qiao Y, Liu X, Lu T, Cui T, Meng F, et al., Electron storage mediated dark antibacterial action of bound silver nanoparticles: smaller is not always better, *Acta Biomater*. 2013; 9: 5100.
- 24- Prashanth KVH, Tharanathan RN. Chitin/chitosan: modifications and their unlimited application potential—an overview. *Trends in Food Science & Technology* 2007;18:117.
- 25- Hafdani FN, Sadeghinia N. A Review on application of chitosan as a natural antimicrobial. *World Academy of Science, Engineering and Technology* 2011;74:257.
- 26- Muzzarelli RAA. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydrate Polymers* 2009;76:167.
- 27- Dash M, Chiellini F, Ottenbrite RMM, Chiellini E. Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science* 2011;36:981.
- 28- Sinha VR, Singla AK, Wadhawan S, Kaushik R, Kumria R, Bansal K, et al. Chitosan microspheres as a potential

- carrier for drugs. *International journal of pharmaceutics* 2004;274:1.
- 29- Di Martino A, Sittering M, Risbud MV. Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering. *Biomaterials* 2005;26:5983.
- 30- Peter M, Binulal NS, Soumya S, Nair SV, Furuike T, Tamura H, et al. Nanocomposite scaffolds of bioactive glass ceramic nanoparticles disseminated chitosan matrix for tissue engineering applications. *Carbohydrate Polymers* 2010;79:284.
- 31- Ketonis C, Parvizi J, Adams C, Shapiro I, Hickok N. Topographic features retained after antibiotic modification of Ti alloy surfaces: retention of topography with attachment of antibiotics. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1678.
- 32- Das R, Pal TK, Nandy BC, Duttagupta S. Development of method of analysis for estimating the Vancomycin in blood plasma by RP-HPLC method: Application to in vivo Studies. *Der Pharmacia Lettler* 2010; 2:201.
- 33- Hancock RE, Sahl HG. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nature biotechnology*. 2006 ;24:1551.
- 34- Gao G, Lange D, Hilpert K, Kindrachuk J, Zou Y, Cheng JT, Kazemzadeh-Narbat M, Yu K, Wang R, Straus SK, Brooks DE. The biocompatibility and biofilm resistance of implant coatings based on hydrophilic polymer brushes conjugated with antimicrobial peptides. *Biomaterials*. 2011 Jun 1;32(16):3899-909.
- 35- Kazemzadeh-Narbat M, Lai BF, Ding C, Kizhakkedathu JN, Hancock RE, Wang R. Multilayered coating on titanium for controlled release of antimicrobial peptides for the prevention of implant-associated infections. *Biomaterials*. 2013;34:5969.
- 36- de Breij A, Riool M, Cordfunke RA, Malanovic N, de Boer L, Koning RI, Ravensbergen E, Franken M, van der Heijde T, Boekema BK, Kwakman PH. The antimicrobial peptide SAAP-148 combats drug-resistant bacteria and biofilms. *Science translational medicine*. 2018;10:eaan4044.
- 37- Sundfeldt M, V Carlsson L, B Johansson C, Thomsen P, Gretzer C. Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories. *Acta orthopaedica*. 2006;77:177.
- 38- Amstutz HC, Campbell P, Kossovsky N, Clarke IC. Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis. *Clinical orthopaedics and related research*. 1992;276:7.
- 39- Ryan G, Pandit A, Apatsidis DP. Fabrication methods of porous metals for use in orthopaedic applications. *Biomaterials*. 2006;27:2651.
- 40- Fournier E, Devaney R, Palmer M, Kramer J, El Khaja R, Fonte M. Superelastic orthopedic implant coatings. *Journal of materials engineering and performance*. 2014;23:2464.
- 41- Kawamura H, Dunbar MJ, Murray P, Bourne RB, Rorabeck CH. The porous coated anatomic total hip replacement: a ten to fourteen-year follow-up study of a cementless total hip arthroplasty. *JBJS*. 2001;83:1333.
- 42- Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European spine journal*. 2001;10:S96.
- 43- Jones J R. Review of bioactive glass: From Hench to Hybrids. *Acta Biomater* 2015;23:S53.
- 44- Rezwani K, Chen QZ, Blaker JJ, Roberto A, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2006;27:3413.
- 45- Hoppe A, Gudal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials* 2011;32:2757.
- 46- G.A. Fielding, M. Roy, A. Bandyopadhyay, S. Bose, Antibacterial and biological characteristics of silver containing and strontium doped plasma sprayed hydroxyapatite coatings, *Acta Biomater*. 2012;8:3144.
- 47- 38 -M. Kazemzadeh-Narbat, S. Noordin, B.A. Masri, D.S. Garbuz, C.P. Duncan, R.E. Hancock, et al., Drug release and bone growth studies of antimicrobial peptide-loaded calcium phosphate coating on titanium, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater*. 2012;100:1344.
- 48- Goenka S, Sant V, Sant S. Graphene-based nanomaterials for drug delivery and tissue engineering. *Journal of Controlled Release*. 2014;173:75.
- 49- Shang L, Qi Y, Lu H, Pei H, Li Y, Qu L, Wu Z, Zhang W. Graphene and Graphene Oxide for Tissue Engineering and Regeneration. *InTheranostic Bionanomaterials* 2019;165.
- 50- Ordikhani F, Farani MR, Dehghani M, Tamjid E, Simchi A. Physicochemical and biological properties of electrodeposited graphene oxide/chitosan films with drug-eluting capacity. *Carbon*. 2015;84:91.
- 51- Palla-Rubio B, Araújo-Gomes N, Fernández-Gutiérrez M, Rojo L, Suay J, Gurruchaga M, Goñi I. Synthesis and characterization of silica-chitosan hybrid materials as antibacterial coatings for titanium implants. *Carbohydrate polymers*. 2019;203:331.
- 52- Ordikhani F, Dehghani M, Simchi A. Antibiotic-loaded chitosan-laponite films for local drug delivery by titanium implants: cell proliferation and drug release studies. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2015 Dec 1;26(12):269.
- 53- Khunawattanukul W, Puttipipatkachorn S, Rades T, Pongjanyakul T. Chitosan-magnesium aluminum silicate nanocomposite films: Physicochemical characterization and drug permeability. *InternationalJournalofPharmaceutics* 2010;393:219.
- 54- Wang Q, Zhang J, Wang A. Alkali activation of halloysite for adsorption and release of ofloxacin. *Applied Surface Science* 2013;287:54.
- 55- Gaharwar AK, Rivera CP, Wu C-J, Schmidt G. Transparent, elastomeric and tough hydrogels from

poly(ethylene glycol) and silicate nanoparticles. *Acta Biomaterialia* 2011;7:4139.

56- Gaharwar AK, Schexnailder PJ, Kline BP, Schmidt G. Assessment of using Laponite cross-linked poly(ethylene oxide) for controlled cell adhesion and mineralization. *Acta Biomaterialia* 2011;7:568.

57- MacDonald DE, Rapuano BE, Deo N, Stranick M, Somasundaran P, Boskey AL. Thermal and chemical modification of titanium–aluminum–vanadium implant materials: effects on surface properties, glycoprotein adsorption, and MG63 cell attachment. *Biomaterials*. 2004;25:3135.

58- Li Y, Li Q, Zhu S, Luo E, Li J, Feng G, Liao Y, Hu J. The effect of strontium-substituted hydroxyapatite coating on implant fixation in ovariectomized rats. *Biomaterials*. 2010;31:9006.

59- Tu J, Yu M, Lu Y, Cheng K, Weng W, Lin J, Wang H, Du P, Han G. Preparation and antibiotic drug release of mineralized collagen coatings on titanium, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2012;23:2413.

60- Bronk JK, Russell BH, Rivera JJ, Pasqualini R, Arap W, Höök M, Barbu EM. A multifunctional streptococcal collagen-mimetic protein coating prevents bacterial adhesion and promotes osteoid formation on titanium. *Acta biomaterialia*. 2014 ;10:3354.

61- Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory

to clinic, part II (BMP delivery). *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2008;2:81.

62- D.W. Lee, Y.P. Yun, K. Park, S.E. Kim, Gentamicin and bone morphogenic protein-2 (BMP-2)-delivering heparinized-titanium implant with enhanced antibacterial activity and osteointegration, *Bone* 2012;50:974.

63- S. Zwingenberger, Z. Yao, A. Jacobi, C. Vater, R.D. Valladares, C. Li, et al., Enhancement of BMP-2 induced bone regeneration by SDF-1alpha mediated stem cell recruitment, *Tissue Eng. Part A* 2014;20:810.

64- Helena N Chia and Benjamin M Wu, Recent advances in 3D printing of biomaterials, *Journal of Biological Engineering* 2015;9:4.

65- Yu M, You D, Zhuang J, Lin S, Dong L, Weng S, Zhang B, Cheng K, Weng W, Wang H. Controlled release of naringin in metal-organic framework-loaded mineralized collagen coating to simultaneously enhance osseointegration and antibacterial activity. *ACS applied materials & interfaces*. 2017;9:19698.

66- Knopf-Marques H, Barthes J, Lachal S, Mutschler A, Muller C, Dufour F, Rabineau M, Courtial EJ, Bystroňová J, Marquette C, Lavallo P. Multifunctional polymeric implant coatings based on gelatin, hyaluronic acid derivative and chain length-controlled poly (arginine). *Materials Science and Engineering: C*. 2019;104:109898.