

A Review on Biopolymers for the Application of New Hemostatic Materials in Medicine

Sayed Ali Hassanzadeh-Tabrizi*

Advanced Materials Research Center, Department of Materials Engineering, Najafabad Branch,
Islamic Azad University, Najafabad, Iran

Received: 18 December 2023, accepted: 5 May 2024

ABSTRACT

Keywords:

biopolymers,
hemostatic materials,
bleeding,
coagulation,
mechanism

Bleeding is one of the main causes of death in natural disasters, as well as due to accidents and war injuries. The formation of stable blood clots, or hemostasis is necessary to prevent blood loss and death from excessive bleeding. Although there is a process of self-coagulation in the body, but in severe injuries, this system cannot control the bleeding alone without the help of clotting agents. Traditional methods such as the use of sterile gauze and applying pressure in the bleeding area, have been widely used to prevent bleeding. However, these methods are not very effective. Therefore, finding substances that can quickly prevent bleeding has been the subject of many studies. Meanwhile, various organic and inorganic materials have been taken into consideration. Some polymers have shown very promising results due to compatibility with body tissues as well as the ability to control and manipulate properties. Considering the importance of these polymers, in this research, an overview of these polymers is carried out and the mechanism of action of these polymers in controlling bleeding and blood coagulation will be investigated. Also, the latest strategies in design and activities on this subject will be discussed. Three mechanisms of blood thickening, activation of the coagulation cascade and creation of a physical barrier are the main factors in the performance of these substances. Starch polysaccharides, alginate, and oxidized cellulose can be mentioned among the most famous biopolymers for hemostatic application. Also, collagen, gelatin, fibrin, thrombin, and keratin polypeptides are used as other biopolymer sources in bleeding control. In the following, the strategies used in improving the properties of hemostatic polymer materials are reviewed. The research directions for this topic, which are of interest to researchers, will be discussed.

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: hassanzadeh@pmt.iaun.ac.ir

Please cite this article using:

Hassanzadeh-Tabrizi S.A., A Review on Biopolymers for the Application of New Hemostatic Materials in Medicine, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **36**, 627-646, 2024.

مروری بر کاربرد زیست پلیمرها در مواد خون ایستان نوین در پزشکی

سید علی حسن زاده تبریزی*

مرکز تحقیقات مواد پیشرفته، دانشکده مهندسی مواد، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

دریافت: ۱۴۰۲/۹/۲۷، پذیرش: ۱۴۰۳/۲/۱۶

چکیده

خونریزی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در حوادث طبیعی و نیز در اثر تصادفات و آسیب های جنگی است. تشکیل لخته های خون پایدار یا خون ایستی برای جلوگیری از هدررفت خون و مرگ بر اثر خونریزی زیاد ضروری است. اگرچه فرایند خودانعقادی در بدن وجود دارد، اما در آسیب های شدید، این سامانه نمی تواند به تنهایی و بدون کمک عوامل خون ایستان خونریزی را کنترل کند. روش های سنتی مانند استفاده از گاز سترون و اعمال فشار در ناحیه خونریزی در قدیم به طور وسیع برای جلوگیری از خونریزی استفاده شده است. با وجود این، چنین روش هایی کارایی زیادی ندارند. بنابراین، یافتن موادی که بتواند به سرعت از خونریزی جلوگیری کنند، موضوع پژوهش بسیاری از مطالعات بوده است. در این میان، مواد مختلف آلی و غیرآلی مورد توجه قرار گرفته اند. برخی از پلیمرها به دلایل همخوانی با بافت های بدن و نیز قابلیت کنترل و دستکاری خواص، نتایج بسیار امیدبخشی را نشان داده اند. با توجه به اهمیت این پلیمرها، در این مطالعه سعی شده است تا مروری اجمالی بر این پلیمرها انجام شده و سازوکار عمل آن ها در کنترل خونریزی و انعقاد خون بررسی شود. همچنین، آخرین راهکارها در طراحی و فعالیت های انجام شده در این موضوع بحث شود. سه سازوکار تغلیظ خون، فعال سازی آبشار انعقاد و ایجاد سد فیزیکی، عوامل اصلی عملکرد این مواد هستند. از معروف ترین پلیمرها برای کاربرد در خون ایستان ها می توان به پلی ساکاریدهای نشاسته، آلژینات و سلولوز اکسید شده اشاره کرد. همچنین از پلی پپتیدهای کلاژن، ژلاتین، فیبرین، ترومبین و کراتین به عنوان منابع پلیمری دیگر در کنترل خونریزی استفاده می شود. در ادامه، راهکارهای بهبود خواص مواد پلیمری خون ایستان مرور شده و مسیرهای پژوهشی مورد توجه پژوهشگران بحث شده است.

واژه های کلیدی

زیست پلیمرها،
مواد خون ایستان،
خونریزی،
انعقاد،
سازوکار

* پیام نگار:

hassanzadeh@pmt.iaun.ac.ir

فهرست مطالب

۱- مقدمه.....	۶۲۹
۲- آبشار انعقاد.....	۶۲۹
۳- سازوکارهای کنترل خونریزی در خون ایستان ها.....	۶۳۰
۴- زیست پلیمرها به عنوان مواد خون ایستان.....	۶۳۲
۴-۱-۲-۴ زیست پلیمرهای خون ایستان بر پایه پلی ساکاریدها.....	۶۳۲
۴-۱-۱-۴ کیتوسان.....	۶۳۲
۴-۱-۲-۴ نشاسته.....	۶۳۳
۴-۱-۳-۴ سلولوز و سلولوز اکسید شده.....	۶۳۴
۴-۱-۴-۴ آلژینات.....	۶۳۴
۴-۲-۴ زیست پلیمرهای خون ایستان بر پایه پلی پتیدها.....	۶۳۵
۴-۲-۱-۴ کلاژن.....	۶۳۵
۴-۲-۲-۴ ژلاتین.....	۶۳۶
۴-۲-۳-۴ ترومین.....	۶۳۷
۴-۲-۴-۴ فیبرین.....	۶۳۷
۴-۲-۵-۴ کراتین.....	۶۳۸
۴-۲-۶-۴ سایر پلی پتیدها.....	۶۳۹
۵- نتیجه گیری.....	۶۴۱
۶- مراجع.....	۶۴۱

۱- مقدمه

خونریزی علت اصلی مرگ در اثر سانحه های مختلف در لحظات اول حادثه است و حتی زمانی که اندام های حیاتی آسیب ندیده باشند، خونریزی شدید می تواند جان بیمار را تهدید کند [۱]. افزون بر این، خونریزی کنترل نشده حتی اگر باعث مرگ نشود، می تواند سبب عوارض مختلفی مانند کم دمای (hypothermia)، اسیدبازی (acidosis) و نارسایی اندام های متعددی شود که این عوارض به طور شایان توجهی می تواند سلامت فرد آسیب دیده را تهدید کند و هزینه های درمانی را افزایش دهد [۲،۳]. بدن دارای سامانه انعقادی مؤثری در برابر خونریزی است، اما همچنان به مواد خون ایستان (hemostatic materials) پیشرفته در مواجهه با خونریزی شدید به ویژه در لحظات اولیه آسیب و برای مراقبت های پیش از بیمارستان نیاز است [۴]. در سال های اخیر از مواد معدنی و آلی مختلفی بدین منظور استفاده شده است که هر یک برتری ها و ضعف های مربوط به خود را دارند. یک خون ایستان مطلوب باید خواصی مانند زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، ایمنی بالینی، سهولت استفاده و قیمت مناسب داشته باشد. افرون بر این ویژگی ها، باید بتواند در مدت زمانی کمتر از ۲ min شرایط خونریزی مصدوم را کنترل کند [۵،۶]. به طور کلی، جمع شدن تمام این موارد در یک ماده چالش بزرگی است که پژوهشگران زیادی درباره آن مطالعه و بررسی می کنند.

پلیمرها یکی از مواد پیشرو در نانوفناوری و پزشکی در سال های اخیر بوده اند [۷،۸]. در میان انواع پلیمرها، زیست پلیمرها در سال های اخیر بسیار مورد توجه گرفته اند. این پلیمرها موادی هستند که از طبیعت و سامانه های زیستی مشتق می شوند و اغلب شامل پلی ساکاریدها و پلی پتیدها هستند. به دلیل ساختار مولکولی منحصر به فرد و تطابق زیست پلیمرها با بدن انسان، زیست پلیمرها توجه زیادی را در زمینه پزشکی به خود جلب کرده اند و قابلیت زیادی برای کاربردهای بالینی نشان داده اند. تاکنون انواع مختلفی از زخم پوش ها از این نوع پلیمرها ساخته شده اند [۹،۱۰]. همچنین محصولات تجاری بسیار موفقی از این دسته از پلیمرها وارد بازار شده اند. این دسته از مواد تطابق بیشتری را در بدن، نسبت به همتایان غیر آلی دارند. همچنین زیست تخریب پذیری کنترل شده از سایر خواص منحصر به فرد برخی از زیست پلیمرهاست که نگرانی از حذف این مواد به طور فیزیکی را کم می کند [۱۱]. ساختار مولکولی، گروه های عاملی و بار الکتریکی زیست پلیمرها، می تواند اثر زیادی بر خون ایستانی آن ها داشته باشد. با دستکاری ساختار شیمیایی و ایجاد گروه های عاملی مناسب، فعالیت های زیستی ارزشمندی مانند آثار انعقاد، ضد عفونت و ضد باکتری می توان ایجاد کرد [۱۲،۱۳]. به عبارت دیگر با انجام اصلاحات ساختاری، می توان خواص فیزیکی و فیزیولوژیکی زیست پلیمرها را اصلاح کرده و آن ها را هوشمند و چند منظوره کرد. با توجه به اهمیت زیست پلیمرها در بحث مواد خون ایستان برای کاربردهای پزشکی، در این مقاله ابتدا زیست پلیمرها معرفی شده و عوامل مهم و سازوکارهای مؤثر آن ها بررسی می شود. سپس، وضعیت آخرین پژوهش ها در این موضوع خلاصه و بحث می شود.

۲- آبشار انعقاد

برای آنکه سازوکار عمل مواد خون ایستان بهتر مشخص شود، ابتدا باید فرایند انعقاد خون طبیعی یا به عبارت دیگر آبشار انعقاد (coagulation cascade) بررسی شود. انعقاد خون فرایندی فیزیولوژیکی طبیعی همراه با واکنش های پیچیده است. در این فرایند، انواع یاخته های خونی، عوامل انعقادی و پیام رسان های شیمیایی درگیر هستند. این فرایند با سه سازوکار انقباض عروق، تشکیل لخته های پلاکتی و ایجاد لخته پایدار رخ می دهد که در شکل ۱ نشان داده شده است. هنگامی که لایه درون رگی (endothelium) آسیب می بیند، انعقاد خون با مجموعه ای از واکنش های انعقادی پیش می رود. عوامل کلیدی شامل پلاکت ها و

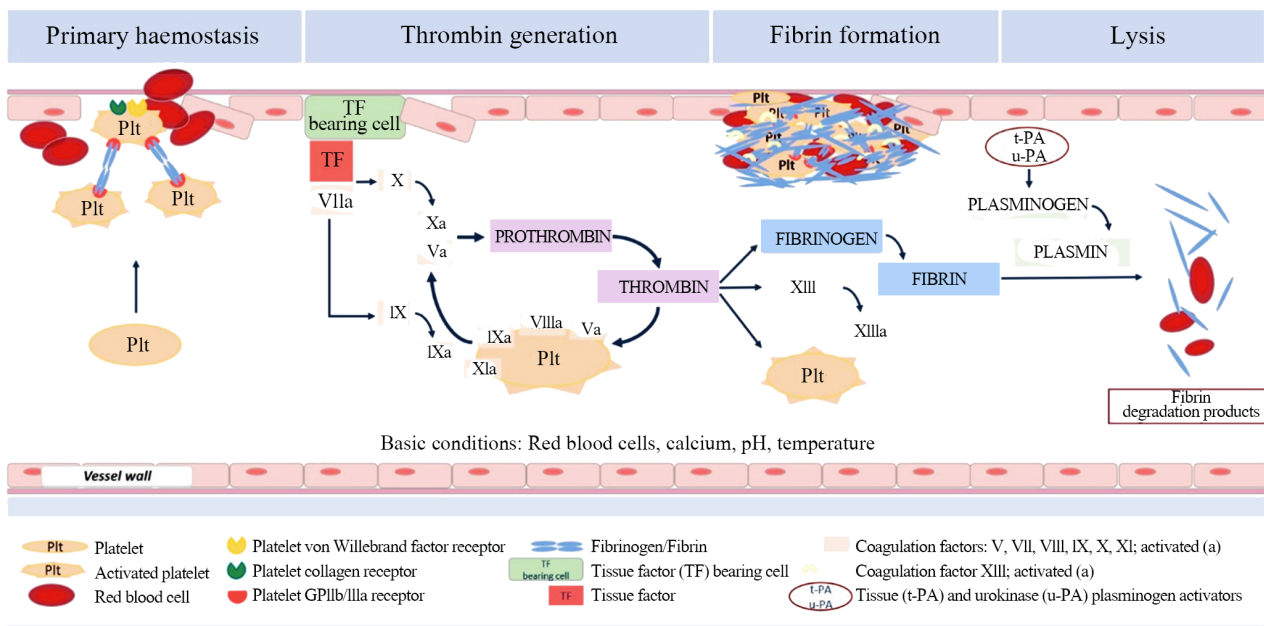
نمی‌کند [۱۷، ۱۸]. پس از تشکیل لخته خون، رگ‌های آسیب‌دیده شروع به ترمیم می‌کنند. هنگامی که رگ به‌طور کامل بازسازی شد، فیرین در فرایند پیچیده‌ای با نام شکست فیرین (fibrinolysis) تجزیه می‌شود.

۳- سازوکارهای کنترل خونریزی در خون‌ایستان‌ها

صرف‌نظر از نوع خون‌ایستان و خواستگاه آن، معمولاً این مواد به‌طور عمده با سه سازوکار فرایند خونریزی را کنترل می‌کنند. سازوکار اول تغلیط خون با جذب محتوای آب آن است. همان‌طور که می‌دانید، مقداری زیادی از حجم خون از آب تشکیل شده است. به‌عبارت دیگر، هنگامی که آب آن خارج شود، فاکتورها و یاخته‌های خونی به‌هم نزدیک شده و بهتر می‌توانند برهم‌کنش کنند که سبب تسریع فرایند انعقاد می‌شود [۱۹]. مواد معدنی مانند برخی از رس‌ها و ژئولیت قابلیت زیادی برای جذب آب دارند و در برخی از گزارش‌ها خواص خون‌ایستانی خوبی از این مواد گزارش شده است. پژوهشگران این ذرات را روی گاز سترون قرار داده‌اند تا محصول به‌طور مؤثرتری بتواند از خونریزی جلوگیری کند [۲۰]. سازوکار دوم ایجاد و آزادسازی برخی عوامل پیش‌انعقادی است. بیشتر این

فیرینوژن هستند که به‌ترتیب در خون‌ایستی (hemostasis) اولیه و ثانویه نقش دارند. به‌عبارتی پس از آسیب رگ و انقباض عروق در آن ناحیه، خون‌ایستی اولیه رخ می‌دهد، به‌طوری که از بخش آسیب‌دیده مواد شیمیایی آزاد می‌شود که روی پلاکت‌ها اثر می‌گذارد و باعث چسبندگی سطح آن‌ها می‌شود [۱۴]. این پلاکت‌ها به محل آسیب دیده می‌چسبند و لخته پلاکتی ایجاد می‌کنند که این لخته به‌عنوان مانع فیزیکی از خونریزی جلوگیری می‌کند. برای تقویت این لخته، خون‌ایستی ثانویه رخ می‌دهد و شبکه فیرین داخل لخته‌های خون تشکیل می‌شود [۱۵]. این مرحله که شامل تشکیل الیاف نامحلول فیرین است، خود از دو مسیر درونی و بیرونی انجام می‌شود و این الیاف به حالت سیمان روی لخته‌های پلاکتی قرار می‌گیرند و لخته خون را پایدار می‌کنند [۱۶].

مسیر بیرونی انعقاد با عوامل آزادشده از عروق آسیب‌دیده فعال می‌شود، در حالی که مسیر درونی به‌کمک فاکتور XII آزادشده از تماس خون با سطح خارجی فعال می‌شود. در نهایت، هر دو مسیر به مسیر مشترک منتهی می‌شوند. فعال‌شدن فاکتور X، پروترومبین را به ترومبین تبدیل می‌کند. سپس ترومبین فعال‌شده، فیرینوژن محلول را به فیرین نامحلول تبدیل می‌کند و یک شبکه لیفی سه‌بعدی تشکیل می‌دهد. باید توجه کرد، در این مسیر وجود یون کلسیم و ویتامین K ضروری است و بدون این اجزا مرحله آبشار انعقاد به‌خوبی عمل

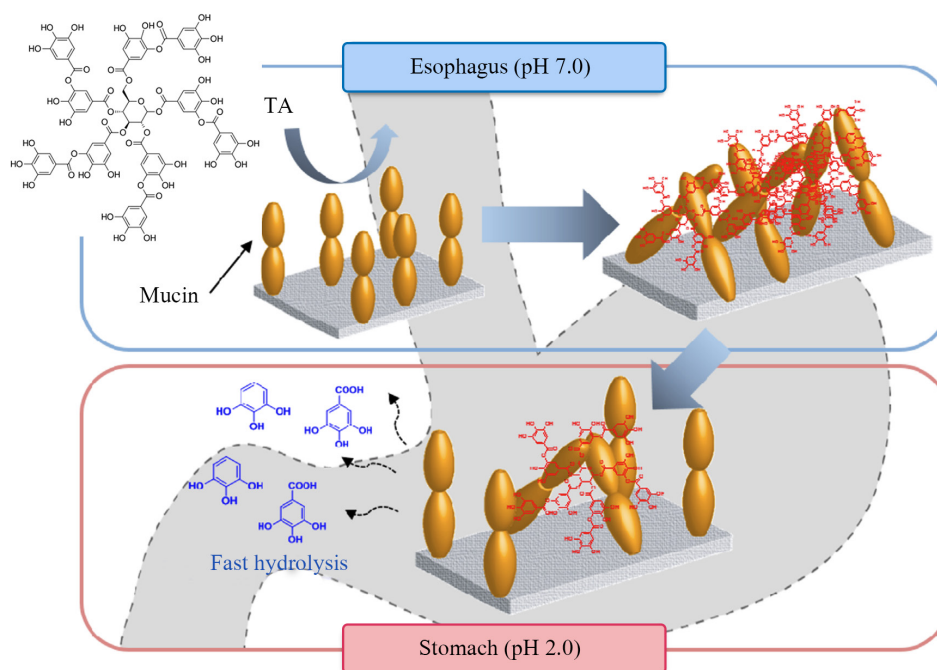


شکل ۱- طرحی از فرایند انعقاد خون شامل تشکیل لخته‌های پلاکتی، فعال‌شدن آبشار انعقادی و تشکیل الیاف نامحلول فیرین [۱۶].

Fig. 1. Illustration of the blood coagulation process, including the formation of platelet plugs, activation of the coagulation cascade, and creation of insoluble fibrin fibers [16].

طی واکنش با خون می‌توانند سد فیزیکی در برابر خروج خون ایجاد کنند. به‌عنوان مثال، با استفاده از عوامل باردار و برهم‌کنش این مواد با گونه‌های باردار در خون مثل گویچه‌های قرمز یا مواد شیمیایی اطراف رگ‌ها، امکان ایجاد اتصال و چسبندگی در محل زخم وجود دارد که سبب جلوگیری از خونریزی می‌شود. در واقع، پروتئین‌ها و یاخته‌های خونی دارای سطوح بار منفی هستند [۲۳]. برهم‌کنش‌های الکتروستاتیکی مواد با اجزای پیش‌انقصاد می‌تواند آن‌ها را جذب و فعال کند و روند لخته‌شدن را سرعت بخشد. هنگامی که ماده خون‌ایستاد با بار مثبت روی زخم اعمال شود، یاخته‌های خونی روی آن جمع می‌شوند [۲۴]. نوع دیگر عملکرد این مواد می‌تواند به ایجاد اتصال عرضی اجزای خون و در نتیجه ایجاد چسبندگی در محیط زخم نسبت داده شود [۲۵-۲۷]. تانیک اسید (TA) مولکول پلی‌فنول است که به‌شدت به پروتئین‌های مختلف از جمله ترومبین، الاستین و پروتئین بزاق غنی از پرولین متصل می‌شود [۲۸، ۲۹]. بنابراین، تانیک اسید می‌تواند میل ترکیبی قوی برای واکنش با لیزینه‌های (mucin) ترشح‌شده روی سطوح مخاطی داشته باشد و در نتیجه می‌تواند لایه چسبنده روی سطوحی مانند معده ایجاد کرده و از خونریزی جلوگیری کند. Shin و همکاران [۲۷] نشان دادند، تانیک اسید

گروه از مواد خون‌ایستاد نوعی عامل مکمل هستند که می‌توانند آبشار انعقاد را فعال کنند. معمولاً این پیش‌انعقادها با قرارگرفتن در محل خونریزی نوعی میانبر برای انعقاد خون ایجاد می‌کنند و لزوم انجام برخی واکنش‌های طبیعی انعقادی را از بین می‌برند. از معروف‌ترین پیش‌انعقادها استفاده‌شده در پزشکی می‌توان به ترومبین و فیبرین اشاره کرد. همان‌طور که در شکل ۱ مشخص است، این دو ماده به‌طور طبیعی در مرحله پایانی آبشار انعقاد ایجاد می‌شوند، اما ورود این مواد به‌طور مستقیم به محل زخم به‌عنوان ماده پیش‌انعقادی، لزوم و اهمیت واکنش‌های پیش از این فاکتورها کم‌رنگ می‌شوند و سرعت انعقاد به‌طور اجتناب‌ناپذیری افزایش می‌یابد [۲۱]. استفاده از موادی که به‌کمک این سازوکار از خونریزی جلوگیری می‌کنند، در درمان خونریزی بیماران هموفیلی بسیار مؤثر است. هدف در اینجا اضافه‌کردن این مواد با هدف بازگرداندن خون‌ایستی مؤثر و جلوگیری از خونریزی یا کنترل آن است. این رویکرد درمانی به جایگزینی یا تقلید از پیش‌انعقادها از دست‌رفته یعنی FVIII یا FIX یا متعادل‌کردن مجدد خون‌ایستی با کاهش داروهای ضدانعقاد طبیعی مانند آنتی‌ترومبین متکی هستند [۲۲]. سازوکار سوم ایجاد سد و چسبندگی در محل خونریزی است. به‌عبارتی، برخی از مواد



شکل ۲- سازوکار چسبندگی لیزینه در مخاط مری با تانیک اسید در حالت خنثی و در پی آن آب‌کافت اسیدی-کاتالیزی تانیک اسید در معده در محیط اسیدی [۲۷].

Fig. 2. The mechanism of adhesion of mucin in the esophageal mucosa with tannic acid in a neutral state and subsequent acid-catalytic hydrolysis of tannic acid in the stomach in an acidic environment [27].

برای کاربردهای مختلف در رهایش دارو، مهندسی بافت استخوان و درمان سرطان استفاده می‌شود [۳۲-۳۵]. گزارش شده است، کیتوسان تنها پلیمر کاتیونی طبیعی شناخته شده است [۳۶]. کیتوسان با سه سازوکار باعث جلوگیری از خونریزی می‌شود. سازوکار اول از تجمع

غنی از پیروگالول فرمول‌بندی شده با پلی (اتیلن گلیکول)، خواص چسبندگی زیادی دارد. ترکیب ساخته شده توسط این پژوهشگران در شرایط خنثی به شدت به لیزینه می‌چسبید، اما در شرایط اسیدی به دلیل آب‌کافت پیوندهای استری در تانیک اسید، چسبندگی کاهش می‌یابد. سازوکار این فرایند در شکل ۲ نشان داده شده است. محصول تولیدی می‌تواند به عنوان کامپوزیت مخاط چسبنده مری با ماندگاری بلندمدت در درمان زخم‌های مری و جلوگیری از خونریزی در این موضع استفاده شود.

۴- زیست‌پلیمرها به عنوان مواد خون‌ایستان

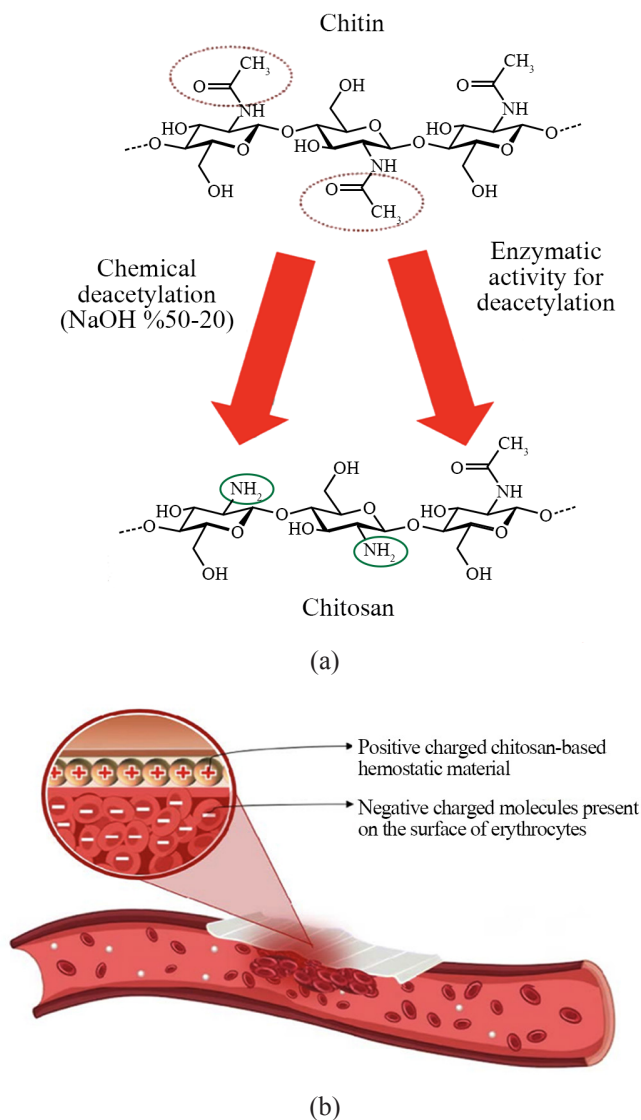
قابلیت پلیمرها در جلوگیری از خونریزی ممکن است تا حد زیادی تحت تأثیر ساختار مولکولی آن‌ها از جمله مونومر سازنده و گروه عاملی آن‌ها باشد. دو گروه مهم زیست‌پلیمرها در بحث مواد خون‌ایستان مطرح می‌شوند. پلی‌ساکاریدها و مشتقات پلی‌پتیدی مهم‌ترین انواع این نوع پلیمرها هستند. به‌ویژه با توجه به امکان اصلاح شیمیایی پلیمرها، می‌توان در این مواد خاصیت‌های ویژه و چندانکه مثل قابلیت زیست‌فعالی، ضدباکتریایی و دارویی ایجاد کرد. بر این اساس، در این بخش سعی می‌شود، این دو گروه از پلیمرها بررسی شوند. باید توجه کرد، این پلیمرها به صورت خون‌ایستان می‌توانند به اشکال مختلف مانند دانه، فیلم، نانوالیاف، اسفنج یا ژل ساخته شوند که هر یک برتری‌ها و ضعف‌هایی دارند.

۴-۱- زیست‌پلیمرهای خون‌ایستان بر پایه پلی‌ساکاریدها

پلی‌ساکاریدها، شکلی از کربوهیدرات‌های طبیعی با ساختارهای شاخه‌دار یا خطی هستند [۳۰]. از نظر کاربرد در پزشکی، این مواد معمولاً در دسترس، زیست‌سازگار و نسبتاً کم هزینه‌اند [۳۱]. از مهم‌ترین مواد در این گروه به عنوان مواد خون‌ایستان می‌توان به کیتوسان، نشاسته، سلولوز اکسیدشده و آلژینات اشاره کرد.

۴-۱-۱ کیتوسان

کیتوسان پلی‌ساکارید طبیعی با بار مثبت است و در واقع از استیل‌زدایی کیتین به دست می‌آید که پلی‌ساکارید طبیعی است و به‌وفور در بندپایان یافت می‌شود. فرایند تولید کیتوسان از کیتین با فرایندهای شیمیایی یا فعالیت آنزیمی در شکل ۳ (a) نشان داده شده است. کیتوسان به دلیل زیست‌سازگاری، عدم حساسیت‌زایی، خاصیت ضد میکروبی و زیست‌تخریب‌پذیری به‌طور گسترده در زمینه‌های زیست‌پزشکی



شکل ۳- (a) ساخت کیتوسان و تغییرات مولکولی کیتین و (b) سازوکار انعقاد مواد بر پایه کیتوسان که سبب تجمع سلول‌های قرمز به دلیل برهم‌کنش میان کیتوسان با بار مثبت و سلول‌های قرمز دارای بار منفی می‌شود [۳۸].

Fig. 3. (a) The construction of chitosan and molecular changes of chitin and (b) the coagulation mechanism of chitosan-based materials, which causes the accumulation of red blood cells due to the interaction between positively charged chitosan and negatively charged red blood cells [38].

برای اصلاح شیمیایی کیتوسان با ایجاد گروه‌های عاملی کاتیونی، آلکیل‌دار کردن با معرف تجاری گلیسیدیل تری‌متیل آمونیوم کلرید بیشتر به کار گرفته می‌شود. ایجاد گروه‌های عاملی با بار مثبت خواص ضد میکروبی این ماده را بهبود می‌بخشد [۴۳، ۴۴]. پژوهش‌ها نشان داده است، مشتقات کیتوسان اصلاح شده، زیست‌سازگاری، زیست‌فعالی، زیست‌تجزیه‌پذیری و نداشتن سمیت بیشتری نسبت به خود کیتوسان دارند و نیز دارای آثار ضد باکتری، ضد سرطانی و ضد ویروسی هستند و قابلیت القای تجمع گویچه‌های قرمز و ترویج فعال‌سازی پلاکتی را به خوبی دارند [۴۵]. شکل ۴ بخش‌های مختلف مولکول کیتوسان را برای انجام واکنش‌ها و به دست آوردن مشتقات کیتوسان نشان می‌دهد.

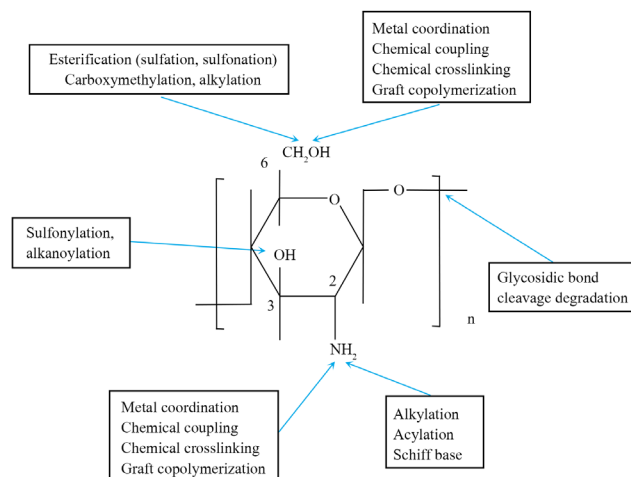
۴-۱-۲ نشاسته

نشاسته شکلی از گلوکوز است که در گیاهان به دو صورت آمیلوز و آمیلوپکتین ذخیره می‌شود. این پلیمر پلی‌ساکاریدی متشکل از مونومرهای گلوکوز است که در پیوندهای α -1,4 به هم متصل شده‌اند. نشاسته به طور کلی از محصولات کشاورزی مانند ذرت، گندم، برنج، سیب‌زمینی و ریشه گیاهان استخراج می‌شود. نشاسته‌های به دست آمده از منابع مختلف، از نظر شیمیایی مشابه هستند، اما دانه‌های به دست آمده از این نشاسته‌ها از نظر شکل و اندازه متفاوت هستند [۴۶، ۴۷]. نشاسته مشتق شده از گیاه در حال حاضر برای جلوگیری از خونریزی با نام تجاری Arista™ توسط ارتش ایالات متحده استفاده می‌شود. این ماده به دلیل زیست‌سازگاری خوب و زیست‌تخریب‌پذیری بسیار مورد توجه است. برای بهبود عملکرد این ماده برای بحث خون‌ایستایی، سطح و جذب آن با آب‌کافت آنزیمی افزایش یافته است. در نتیجه میکروکره‌های نشاسته متخلخل پس از اعمال روی زخم، پلاسمای خون را جذب کرده و گرانروی خون را افزایش داده و سبب تجمع فاکتورهای انعقادی و تسریع فعال شدن پلاکت‌ها می‌شوند [۴۸، ۴۹]. با وجود این، نتایج مطالعات نشان داده است، مواد خون‌ایستان تک‌جزئی نمی‌توانند اثر خون‌ایستی چشمگیر داشته باشند، زیرا مسیر خون‌ایستایی منفرد دارند. روند توسعه مواد خون‌ایستان اعمال اثر خون‌ایستی هم‌افزا در بین مواد مختلف با ساخت کامپوزیت، به ویژه کامپوزیت‌های نانومواد معدنی با کربوهیدرات‌های طبیعی است [۲۴]. Zheng و همکاران [۵۰] کامپوزیت نشاسته، سیلیکای متخلخل و نانوذرات شیشه زیست‌فعال را ساختند. نتایج آن‌ها نشان داد، در مقایسه با ذره‌های خالص نشاسته، در سامانه‌های کامپوزیتی نشاسته-سیلیکا و نشاسته-شیشه زیست‌فعال، به طور شایان توجهی مقدار جذب آب افزایش می‌یابد و مسیرهای انعقادی داخلی و خارجی فعال می‌شوند. برهم‌کنش‌های

یاخته‌های قرمز خون که بار منفی دارند، روی سطح کیتوسان با بار مثبت، سد مکانیکی چسبنده ایجاد می‌کند و در نتیجه فرایند انعقاد را مستقل از آبشار انعقادی کلاسیک تقویت می‌کند (شکل ۳ (b) [۳۷، ۳۸]. سازوکار دوم، تحریک پلاکت‌هاست که سبب چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها و افزایش بیان کمپلکس GPIIb/IIIa روی سطوح پلاکت‌ها می‌شود [۳۹]. سازوکار سوم، اثر روی ساختار فیبرینوژن است، به طوری که احتمالاً این تغییر سبب اتصال‌های عرضی مؤثرتر فیبرینوژن می‌شود [۴۰]. در حال حاضر محصولات تجاری شده و موافقی از مواد خون‌ایستان بر پایه کیتوسان وارد بازار شده‌اند. از جمله این محصولات می‌توان به HemCon® و Celox® اشاره کرد. با وجود این، پژوهش‌ها برای بهبود خواص کیتوسان و مشتقات آن ادامه دارد. راهکار افزایش کارایی خون‌ایستانی کیتوسان، مخلوط کردن آن با سایر مواد و ساخت کامپوزیت است.

Lin و همکاران [۴۱] کامپوزیتی از هالوژیت-کیتوسان-کلاژن را برای زخم‌پوش ساختند. محصول تولیدی اسفنج کامپوزیتی سه‌جزئی به روش خشک کردن انجمادی بود و اسفنج با پوشش پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان با خاصیت آب‌گریزی برای خون‌ایستایی سریع و مؤثر پوشانده شد. نتایج نشان داد، کیتوسان و کلاژن به دلیل پیوند هیدروژنی و جاذبه‌های الکتروستاتیکی پیوند مناسبی با هالوژیت دارند. اسفنج‌های تولیدی خواص ضدباکتریایی زیادی را نسبت به *E. coli* و *S. aureus* نشان دادند و نسبت به فیبروبلاست‌های موش سمیت نداشتند و زیست‌سازگاری زیادی داشتند. آزمایش‌های درون‌تنی روی موش‌ها قابلیت زیاد اسفنج‌ها را برای لخته شدن سریع و جلوگیری از خونریزی تأیید کرد. Akram و همکاران [۴۲] کامپوزیت کلسیم فسفات/کیتوسان را به عنوان زخم‌پوش خون‌ایستان تولید کردند. نتایج آن‌ها نشان داد، شکل‌شناسی سطحی نمونه‌ها خشن و متخلخل است که می‌تواند به کنترل خونریزی کمک کند. سامانه زخم‌پوش خون‌ایستان با بار مثبت به چسبندگی قوی یاخته‌های خونی منجر شد. کامپوزیت خون‌ایستان زیست‌سازگاری زیادی نشان داد و به مدت ۱۵ s پس از قرار گرفتن در محل خونریزی لخته ایجاد کرد و به طور مؤثری رشد هر دو سویه باکتریایی گرم منفی *E. coli* و گرم مثبت *S. aureus* را متوقف کرد.

گزارش شده است، اضافه کردن گروه‌های عاملی یونزا (ionogenic) به طور شایان توجهی بار و حل‌پذیری پلیمر را افزایش می‌دهد. بر این اساس مشتقات کیتوسان با بار افزایش یافته اغلب برای ایجاد پیوندهای یونی بین اجزای هیدروژل‌های خون‌ایستان و نیز افزایش حل‌پذیری استفاده می‌شوند. کربوکسی‌متیل کیتوسان (CMC) به دلیل در دسترس بودن، محبوب‌ترین مشتق کیتوسان برای به دست آوردن مواد خون‌ایستان است.



شکل ۴- ساختار سازنده مولکول کیتوسان و گروه‌های عاملی واکنش‌پذیر آن [۴۵].

Fig. 4. The structure of the chitosan molecule and its reactive functional groups [45].

الکتروستاتیک، تغلیط خون و رهایش یون به‌عنوان سازوکار فعال انعقاد خون در این سامانه‌های کامپوزیتی شناخته شدند. یون کلسیم آزادشده از سامانه نشاسته-شیشه زیست‌فعال (MBG@CMS) و نیز جذب زیاد پلاسما از خون در سامانه نشاسته-سیلیکا (MMSN@CMS) می‌توانند سبب ایجاد پلاکت‌های فعال و تمرکز فاکتورهای انعقاد خون و در نتیجه تسریع در انعقاد خون شوند. همچنین، زمان لخته‌شدن خون به‌طور شایان توجهی پس از کامپوزیت کردن نشاسته کاهش یافت. به‌طور کلی می‌توان گفت، ذرات کامپوزیتی به‌کمک سازوکارهای انعقادی مختلف، اثر خون‌ایستی بهتری نسبت به ذرات ساده دارند و مسیرهای انعقادی درونی و بیرونی را به‌طور هم‌زمان فعال می‌کنند.

۴-۱-۳- سلولوز و سلولوز اکسیدشده

سلولوز کربوهیدراتی است که اسکلت اکثر ساختارهای گیاهی را تشکیل می‌دهد. این ماده فراوان‌ترین پلی‌ساکارید در طبیعت بوده و نیز منبع فیبر غذایی است. سلولوز مدت‌هاست که در کاربرد جلوگیری از خونریزی استفاده شده است و شاید سنتی‌ترین ماده در این زمینه باشد. می‌توان به مورد پنبه مصرفی در گاز سترون اشاره کرد [۵۱، ۵۲]. با وجود این، شبکه پیوند هیدروژنی و ساختار بسیار بلوری سلولوز، سبب حل‌پذیری بسیار ضعیف این ماده شده، که تا حد زیادی مانع از کاربرد پیشرفته آن می‌شود. اکسایش سلولوز می‌تواند حل‌پذیری و زیست‌تخریب‌پذیری آن را تقویت کند. با اکسایش، گروه‌های هیدروکسیل در سلولوز می‌توانند به‌صورت جزئی به گروه‌های

کربوکسیل تبدیل شوند تا مولکول شیمیایی این ماده اصلاح شده و سلولوز اکسیدشده تشکیل شود. جالب توجه است، سلولوز اکسیدشده دارای خواص ضدباکتریایی است، زیرا گروه‌های کربوکسیل با کاهش مقدار pH، محیط باکتری‌کش ایجاد می‌کنند [۵۳، ۵۴]. Surgicel® یکی از محصولات خون‌ایستاد بالینی کاربردی در پزشکی است [۵۵]. خون‌ایستاد سلولوز اکسیدشده به دو سازوکار اصلی نسبت داده می‌شود. اول اینکه در تماس با زخم، آب یا همان پلاسمای خون جذب شده و محیطی چسبنده ایجاد می‌شود تا زخم بسته شود. دوم اینکه سلولوز می‌تواند باعث فعال‌سازی و تجمع پلاکت‌ها و ایجاد کمپلکس با یون‌های آهن موجود در هموگلوبین‌ها شود و تشکیل لخته را سرعت بخشد [۵۶، ۵۷]. گزارش شده است، فرایند اصلاح شیمیایی اعمال‌شده روی سلولوز، اثر مهمی را در خواص نهایی آن دارد. با کاهش درجه اکسایش سلولوز، قدرت خون‌ایستاد و اثر ضدباکتری مولکول کاهش می‌یابد [۵۴]. افزون بر اصلاح مولکول، پژوهش‌های مختلفی درباره ترکیب سلولوز اکسیدشده با سایر پلیمرها به‌عنوان کامپوزیت گزارش شده است. رنجبر و همکاران [۵۸] اسفنج‌های کامپوزیتی کیتوسان-ژلاتین (CG) دارای الیاف سلولوز اکسیدشده (OF) را که با تانیک اسید به‌صورت عرضی پیوند خورده‌اند، با روش خشک‌کردن انجمادی تولید کردند که به‌عنوان عوامل خون‌ایستاد استفاده شده‌اند. الیاف سلولوزی با تترامتیل‌پی‌پیریدین-۱-اکسیل (tetramethylpiperidine-1-oxyl, TEMPO) اکسید شدند. افزودن الیاف سلولوزی باعث افزایش نسبت تورم اسفنج‌ها شد. مقدار خونریزی روی آسیب کبدی در مدل موش اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی قابلیت جذب زیستی درون‌تنی نمونه‌ها، اسفنج‌ها به‌مدت ۲۱ روز در کبد کاشته شدند و حجم بافت ترمیم‌شده از بررسی آسیب‌شناسی بافت (histopathology) اندازه‌گیری شد. اسفنج کامپوزیتی ساخته‌شده از سه جزء، کمترین مقدار خونریزی و بیشترین جذب زیستی را پس از ۲۱ روز نشان داد. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد، افزودن الیاف سلولوزی به کامپوزیت کیتوسان-ژلاتین باعث افزایش قابلیت لخته‌شدن و نیز جذب زیستی اسفنج‌ها می‌شود.

۴-۱-۴- آلزینات

آلزینات پلی‌ساکارید طبیعی است که معمولاً از همه گونه‌های جلبک قهوه‌ای و برخی از گونه‌های باکتری به‌دست می‌آید. زیست‌سازگاری، سمیت کم و هزینه نسبتاً کم، باعث شده تا از آن به‌طور گسترده برای بسیاری از کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده شود. آلزینات زیست‌پلیمری متشکل از زنجیرهای خطی بدون شاخه و به‌طور تصادفی از گونه‌های α-L-گلولرونات (قطعه G) و β-D-

عملکرد انعقادی بیشتری نسبت به نمونه کنترل نشان دادند. سازوکار عملکردی نمونه‌ها به صورت زیر شرح داده می‌شود:

ابتدا عامل خون ایستان اجزای انعقادی خارجی را برای تسریع لخته شدن خون در زخم فراهم می‌کند. عامل خون ایستی باعث تجمع گویچه‌های قرمز، فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها می‌شود و انعقاد را سرعت می‌بخشد. در پایان عامل خون ایستی، آب را از خون جذب می‌کند و غلظت یاخته‌های خونی، پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی را افزایش می‌دهد. در نهایت، ناحیه زخم مسدود شده و خونریزی متوقف می‌شود.

۴-۲ زیست پلیمرهای خون ایستان بر پایه پلی پتیدها

پلی پتیدها، مواد بسیار مهمی در علم پلیمر و پروتئین هستند. این پلیمرها کاربرد گسترده‌ای در علم پزشکی در بحث داروها، ترمیم بافت‌ها و خون ایستان‌ها دارند. در ادامه، مهم‌ترین پلی پتیدها برای جلوگیری از خونریزی معرفی می‌شوند.

۴-۲-۱ کلاژن

کلاژن فراوان‌ترین پروتئین در بافت پستانداران است و به طور عمده یکپارچگی ساختاری آن‌ها را حفظ می‌کند. ویژگی‌های عالی کلاژن شامل قابلیت استخراج آسان و زیست سازگاری است که کلاژن را به ماده زیستی جذاب برای توسعه محصولات پزشکی و درمانی تبدیل می‌کند [۷۹]. در همین حال، کلاژن نیز نقش شایان توجهی در فرایند خون ایستی ایفا می‌کند. کلاژن می‌تواند با گیرنده‌های پلاکتی متصل شده و باعث افزایش بیشتر چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها و شروع مسیرهای لخته شدن شود. همچنین کلاژن به دلیل داشتن بار منفی می‌تواند مسیر ذاتی انعقاد را تحریک کند. تا به امروز، کلاژن تنها پروتئین ماتریس بین یاخته‌ای شناخته شده برای فعال کردن پلاکت‌ها در فرایند انعقاد است [۸۰]. یک مشکل در استفاده از این ماده، ایمنی زایی کلاژن‌های حیوانی بوده که به تدریج به نگرانی تبدیل شده است. استفاده از روش‌های سنتزی برای ساخت کلاژن مهندسی شده، به کمک فناوری زیست مهندسی راه حل برای این مشکل است [۸۱]. اسفنج‌ها و هیدروژل‌های بر پایه کلاژن یکی از مواد خون ایستان جدید هستند که مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند. در مطالعه‌ای هیدروژل خون ایستان زیست سازگار و کارآمد بر پایه نانوالیاف کلاژن معرفی شد. این محصول از ادغام ترکیبات پلوکسامر مخاط-تقلیدی (muco-mimetic) کلاژن و نقره تهیه شد [۸۲]. نانوالیاف کلاژن با Dencichine خون ایستان (β -ODAP) و کیتوسان دی آلدئید (OCS) برای پاسخ خون ایستان مناسب طی مدت ۲۰ s و پس از آن برای بهبود سریع تر زخم به هم پیوند عرضی شدند و هیدروژل ساخته شد (شکل ۵ (a)). از

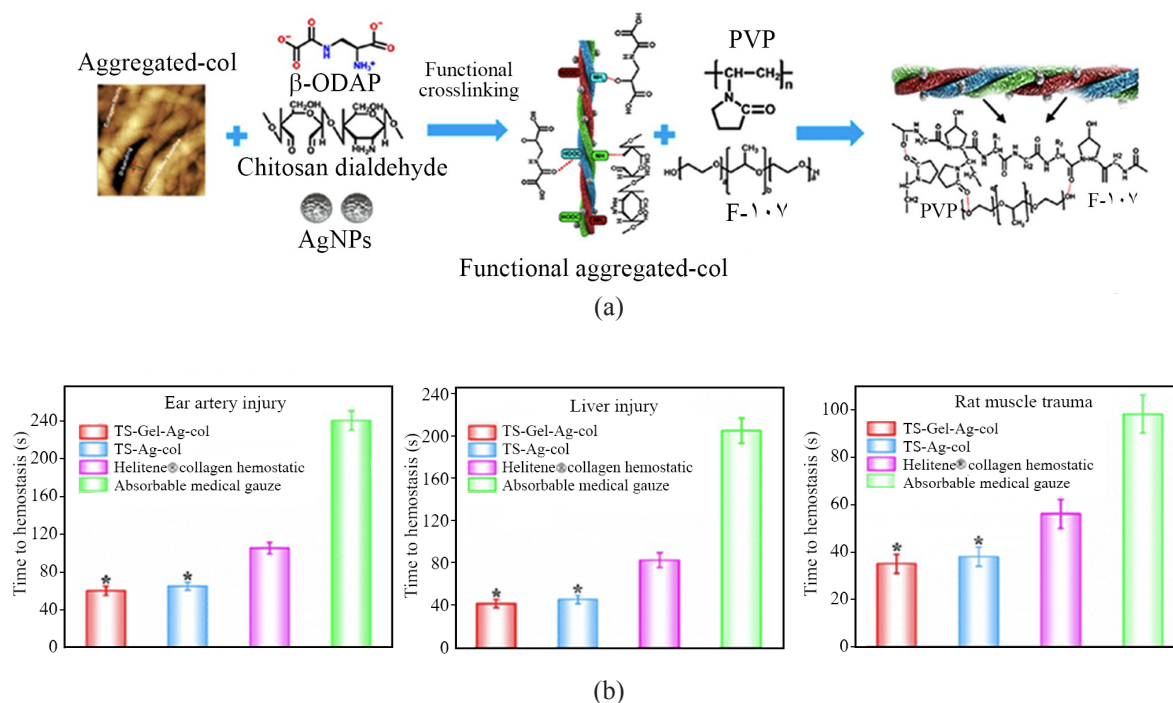
مانورونات (قطعه M) تشکیل شده است [۵۹،۶۰]. آلزینات متعلق به پلی ساکاریدهای آنیونی با گروه‌های کربوکسیل فراوان در ساختار خود است [۶۱]. این پلی ساکارید آنیونی، از راه بار منفی گروه‌های کربوکسیل خود می‌تواند با آمینواسیدهای دارای بار مثبت در فاکتور XII برهم کنش کند و مسیر ذاتی انعقاد را فعال کرده و آبشار انعقادی را تحریک کند [۶۲]. اما در کل باید به این حقیقت اشاره کرد که آلزینات به خودی خود اثر خون ایستانی محدودی دارد. از این رو، تعداد زیادی از اصلاحات شیمیایی و راهکارهای کامپوزیت سازی برای این ماده به کار گرفته می‌شود تا خواص آن بهبود یابد. یکی از موادی که در پیوند عرضی آلزینات استفاده می‌شود، یون کلسیم است که فرصتی برای بهبود خواص خون ایستانی این ماده است. در این حالت پس از تماس با خون، یون‌های کلسیم موجود در آلزینات شروع به خروج از ساختار می‌کنند. یون‌های کلسیم آزاد شده، آبشار انعقاد را با فعال سازی پروترومبین تقویت می‌کنند که به نوبه خود می‌تواند به تسریع در ایجاد لخته خون منجر شود [۶۳،۶۴]. افزون بر خواص خون ایستانی، خواص ضدباکتریایی نیز برای ماده خون ایستان به منظور جلوگیری از عفونت زخم اهمیت شایان توجهی دارد. نتایج نشان داده است، یک زخم عفونی می‌تواند فرایند بهبود را به تأخیر انداخته و حتی در بعضی از موارد تهدیدکننده جان باشد [۶۵،۶۶]. برای دستیابی به خواص ضدباکتریایی مطلوب، بسیاری از زخم پوش‌ها با آنتی بیوتیک‌ها و پتیدها ترکیب می‌شوند [۶۷،۶۸]. با وجود این، مقاومت دارویی آنتی بیوتیک‌ها کاربرد عملی آن‌ها را محدود کرده است [۶۹]. استفاده از پتیدها نیز به دلیل هزینه زیاد آن‌ها محدود شده است. بنابراین، به زخم پوش‌های ارزان با فعالیت‌های ضدباکتریایی مناسب و زیست سازگاری خوب نیاز است. استفاده از نانوذرات در سال‌های اخیر برای کاربرد در پزشکی بسیار مورد توجه قرار گرفته است و این مواد خواص ضدباکتری خوبی را نشان داده‌اند. تاکنون خواص ضدباکتریایی نقره [۷۰]، مس [۷۱]، مس اکسید [۷۲-۷۴]، تنگستن اکسید [۷۵]، تیتانیم اکسید [۷۶] و روی اکسید [۷۷] بسیار مورد توجه قرار گرفته و پژوهش‌های زیادی درباره آن‌ها انجام شده است. در میان نانوپودرها، نانوذرات نقره (AgNPs) به دلیل فعالیت‌های ضدباکتریایی عالی به عنوان یکی از مواد ضدباکتری پزشکی به طور گسترده مطالعه شده‌اند. Tong و همکاران [۷۸] میکروکره‌های کامپوزیتی پلی گلو تامیک-آلزینات-نانوذرات نقره را با روش کاهش با استفاده از نور فرابنفش UV درجا و ژل شدن امولسیون تهیه کرده و کاربرد بالقوه آن را در خون ایستان‌های ضدباکتریایی بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد، نانوذرات نقره موجود در کامپوزیت، فعالیت ضدباکتریایی عالی در برابر باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت دارند. همچنین، نمونه‌ها

بهبوددهنده زخم تبدیل شوند. نتایج نشان داد، DTSCS و STSCS مواد مناسبی برای استفاده در کاربردهای پزشکی با ساختار انعطاف پذیر، جذب آب و تخلخل زیاد و پایداری گرمایی زیاد هستند. این محصول همچنین زیست سازگاری خوبی و عدم سمیت یاخته‌ای را نشان داد و خواص خون ایستاد و التیام زخم خوب و مشابه اسفنج تجاری کلاژن گاوی را ارائه می‌دهد که نشان‌دهنده انتخاب بالقوه عالی برای استفاده به عنوان عامل خون ایستاد و زخم پوش است.

۴-۲-۲ ژلاتین

ژلاتین پروتئینی است که از کلاژن حیوانی و معمولاً از گاو و خوک استخراج شده و برای تهیه کپسول، لوازم آرایشی، پمادها و غذاها استفاده می‌شود. این ماده یک محصول فراوری شده از کلاژن و معمولاً ارزان تر از کلاژن است. به عبارت دیگر، کلاژن از سه زنجیر پلی پپتیدی ساخته شده است که به دور یکدیگر پیچیده شده‌اند تا یک مولکول مارپیچ سه گانه را تشکیل دهند. با عملیات‌های خاص، می‌توان این زنجیرها را از یکدیگر جدا کرده و مولکول‌ها را به ژلاتین تبدیل کرد (شکل ۶ (a)). فعالیت خون ایستاد ژلاتین به نقش فعال

سه نوع مدل خونریزی در اثر آسیب شامل آسیب عضلانی موش صحرایی، آسیب کبد و آسیب شریان گوش خرگوش برای ارزیابی عملکرد خون ایستاد نمونه‌های کامپوزیتی تولیدی (TS-Gel-Ag-col) در داخل بدن استفاده شد (شکل ۵ (b)). نتایج به وضوح نشان داد، TS-Gel-Ag-col خون ایستی سریع‌تری را در مقایسه با مواد خون ایستاد تجاری بر پایه کلاژن با نام Helitene ارائه می‌کند. مقایسه اثر نمونه‌ها بر مقدار بهبود زخم‌های پوستی عمیق در موش صحرایی نشان داد، ماده تولیدی به وضوح بهبود زخم را در مقایسه با نمونه شاهد (گاز زخم پوش سترون) بهبود می‌بخشد. در واقع، کلاژن می‌تواند رشد فیبروبلاست‌ها و یاخته‌های پوششی عروقی را برای ترشح فاکتورهای رشد افزایش دهد و در نتیجه به روند بهبود زخم کمک کند و باعث افزایش بافت گرانولی و پوششی شود. در مطالعه دیگری، اسفنج کلاژن پوست ماهی Tilapia دیالیز شده (DTSCS) و اسفنج کلاژن پوست ماهی Tilapia خودگردایشی (STSCS) با روش خشک کردن انجمادی تهیه شد. اجزای خام استفاده شده در ساخت DTSCS و STSCS از پوست ماهی Tilapia جدا و خالص شدند [۸۳]. پیش‌بینی پژوهشگران از ساخت این محصول، اسفنج‌هایی از کلاژن بود که می‌تواند به زخم پوش‌های پزشکی به عنوان خون ایستاد و نیز



شکل ۵- (a) ساخت هیدروژل خون ایستاد زیست سازگار بر پایه نانوالیاف کلاژنی-پلی وینیل پیرولیدون-کیتوسان-نقره (TS-Gel-Ag-col) و (b) زمان انعقاد محصول تولیدی در آسیب عضلانی موش صحرایی، آسیب کبد و آسیب شریان گوش خرگوش [۸۲].

Fig. 5. (a) Fabrication of biocompatible hemostatic hydrogel based on collagen nanofibers, polyvinyl pyrrolidone/chitosan/silver (TS-Gel-Ag-col) and (b) coagulation time of the produced product in rat muscle injury, liver injury, and rabbit ear artery injury [82].

دارای خواص ضد اکسیدانی خوب و ضد باکتریایی بود. امکان پذیری این اسفنج برای درمان زخم های عفونی در مدل دندان عفونی تأیید شد.

۴-۲-۳ ترومین

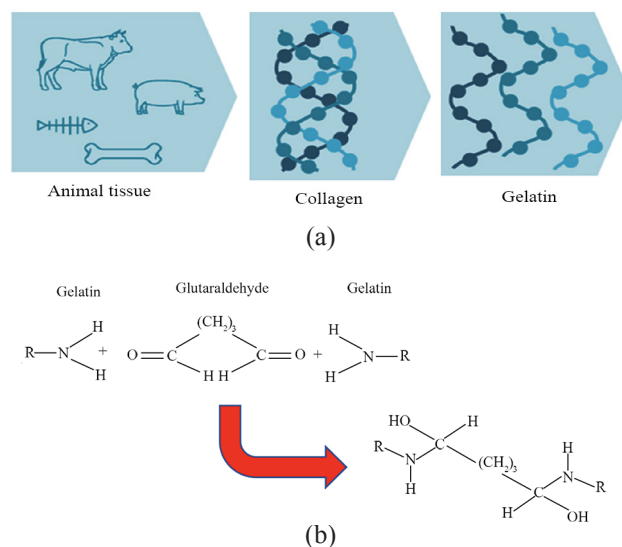
ترومین مولکول منحصربه فرد است که به عنوان پیش انعقاد عمل می کند و پلاکت ها را فعال می کند. افزون بر این، ترومین، فیبرینوژن (محلول در خون) را به فیبرین (نامحلول در خون) تبدیل می کند تا لخته ایجاد شود. این ماده تولید خود را با فعال کردن فاکتورهای انعقادی VIII، V و حتی XI تنظیم می کند [۸۹]. ترومین در واقع آئزیمی در خون است که از پروترومین و فعالیت کمپلکس پروترومیناز در مسیر آبشار انعقادی تشکیل می شود [۹۰]. از سه منبع ترومین به صورت تجاری به عنوان خون ایستان استفاده می شود که شامل پلاسمای گاوی، پلاسمای انسانی و ترومین انسانی نو ترکیب است. پلاسمای مشتق شده از حیوانات که به طور عمده از ترومین گاوی بوده، نه تنها ممکن است به پاسخ های ایمنی و عوارض پس از مصرف منجر شود، بلکه احتمال انتقال عوامل بیماری زا از خون مانند رنجوری مغزی (encephalopathy) اسفنجی گاوی را نیز ایجاد می کند. پلاسمای مشتق شده از انسان می تواند به طور شایان توجهی واکنش های ایمنی را کاهش دهد. اما، همچنان خطر بالقوه انتقال عوامل بیماری زا ی خونی مانند HIV و هپاتیت B و C باقی است. برخی از پژوهشگران درباره بارگذاری ترومین بر نانوذرات، گزارش هایی را منتشر کرده اند. به عنوان مثال، نانوذرات خون ایستان مغناطیسی برای جلوگیری از خونریزی داخلی طراحی شده است که به معنای ورود مستقیم این مواد به سامانه گردش خون و سپس محلی سازی در ناحیه خونریزی به کمک اعمال میدان مغناطیسی خارجی است [۹۱]. نانوذرات مغناطیسی با به دام انداختن ترومین انسانی (THR) با روش سل-ژل ساخته می شوند. سپس این ذرات آسیاب می شوند تا به ابعاد کمتر از ۲۰۰ nm برسند و به صورت کلوئیدی تشکیل شوند. کلوئیدهای آماده شده باعث انعقاد خون در آزمایش ها شدند. همچنین با استفاده از یک مدل رگ خونی نشان داده شد، کامپوزیت تولیدی باعث رگ لخته (thrombus) سامانند (systematic) نمی شود، اما اعمال میدان مغناطیسی خارجی با تزریق همزمان فیبرینوژن، انعقاد موضعی را تسریع می کند و خونریزی متوقف می شود. زیست سازگاری کامپوزیت ها روی یاخته های HELF و HeLa آزمایش شد و هیچ اثر سمی نشان نداد.

۴-۲-۴ فیبرین

فیبرین یک پروتئین نامحلول است که در پاسخ به خونریزی تولید

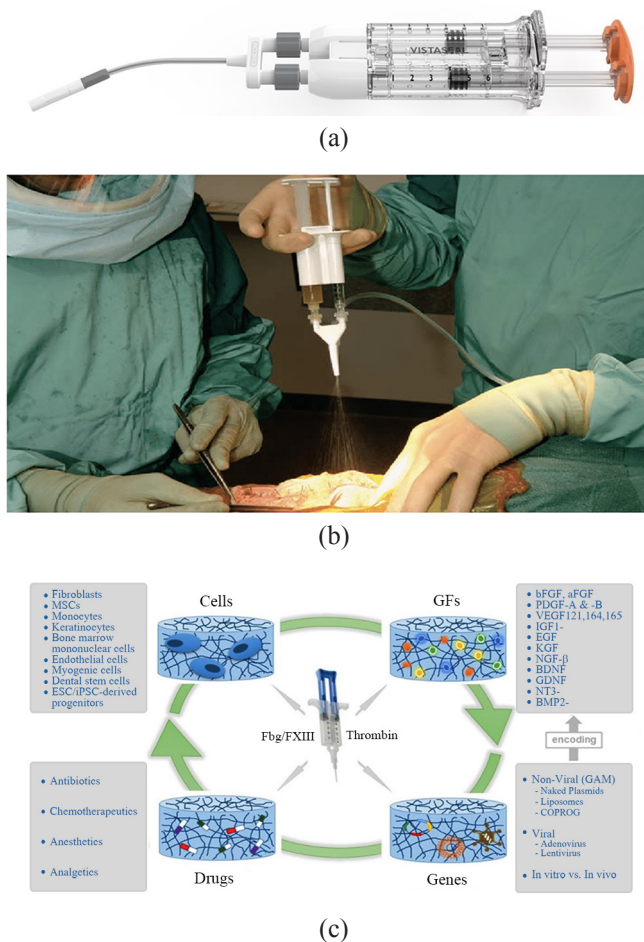
آن در فعال سازی پلاکتی مربوط می شود و تا حدود زیادی شبیه به کلاژن عمل می کند [۸۴]. مواد ژلاتینی چند برابر وزن خود پلاسمای خون را جذب کرده و در نتیجه فاکتورهای انعقادی و پلاکت ها را در محل آسیب تغلیظ می کنند و فرایند خون ایستی بهتر انجام می شود. افزون بر این، ژلاتین می تواند ماتریس ساختاری برای لخته شدن فراهم کند [۸۵]. برای بهبود پایداری فیزیکی و مکانیکی ژلاتین، می توان از اتصال دهنده شیمیایی برای واکنش با گروه های آمین موجود در ژلاتین استفاده کرد که در میان انواع اتصال دهنده های عرضی، گلو تار آلدهید (GLA) پرمصرف ترین و نسبتاً ارزان ترین است [۸۶]. واکنش شیمیایی این فرایند در شکل ۶ (b) نشان داده شده است. با وجود این باید دقت کرد، گلو تار آلدهید به صورت واکنش نکرده سمیت یاخته ای دارد و باید پیش از استفاده از محصول، از خروج گلو تار آلدهید واکنش نکرده اطمینان حاصل کرد [۸۷].

تاکنون محصولات خون ایستان تجاری مختلفی بر پایه ژلاتین به بازار آمده است که می توان به انواعی چون FloSeal یا GelFoam اشاره کرد. با وجود این، پژوهش در زمینه بهبود خواص خون ایستانی این ماده همچنان ادامه دارد. در پژوهشی یک اسفنج کیتوسان-ژلاتین دارای پلی فنول طبیعی (PCGS) با صافش محلولی شامل کیتوسان و ژلاتین در شرایط خود پف زایی و سپس پیوند عرضی شیمیایی با پروسیانیدین (PC) تهیه شد [۸۸]. اسفنج تولیدی دارای قابلیت جذب آب زیاد و خاصیت خون ایستانی زیاد بود. افزون بر این، محصول



شکل ۶- (a) تغییرات ساختاری برای تهیه ژلاتین از کلاژن و (b) فرایند پیوند عرضی ژلاتین با استفاده از گلو تار آلدهید.

Fig. 6. (a) structural changes to prepare gelatin from collagen and (b) gelatin cross-linking process using glutaraldehyde.



شکل ۷- (a) درزگیر فیبرینی و دو جزء آن، (b) اعمال خون‌ایستان درزگیر روی زخم و (c) امکان اعمال انواع درمان‌های بالینی به درزگیرهای فیبرینی [۹۵].

Fig. 7. (a) Fibrin sealant and its two components, (b) applying a sealant on the wound, and (c) the possibility of applying various clinical treatments for fibrin sealants [95].

سیستین، اجازه تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی را می‌دهد و خواص قوی کشسانی را به بافت‌های حاوی کراتین می‌بخشد. شایان ذکر است، کراتین دارای اثر خون‌ایستانی عالی است و برای طراحی مواد خون‌ایستان استفاده شده است [۹۷]. گزارش شده است، یک اسفنج انبساط‌یافته بر پایه کراتین که از پلیمرشدن رادیکالی ساخته شده، یک اثر خون‌ایستی برای جلوگیری از خونریزی کبدی در موش‌ها و خونریزی شریان ران (femoral) در مدل خوک نشان داده است [۹۸]. در طب سنتی چین از محصولات موی انسان برای جلوگیری از خونریزی و بهبود گردش خون استفاده شده است. در پژوهشی نشان داده شده است، کراتین استخراج‌شده از مو خونریزی را متوقف می‌کند. با

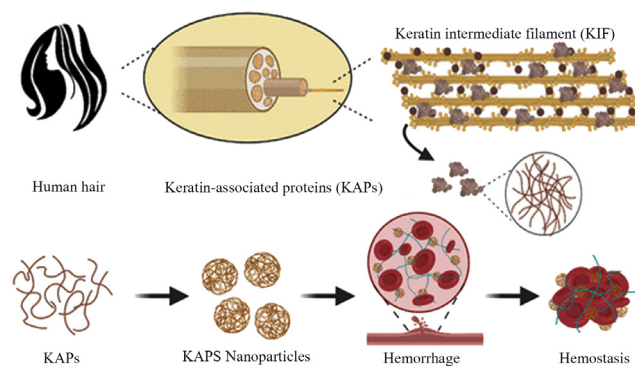
می‌شود و جزء اصلی لخته خون است. این ماده پروتئینی در زنجیرهای فیبری بلند، مرتب شده است. پیش‌ماده فیبرین از فیبرینوژن تشکیل می‌شود که یک پروتئین محلول در پلاسمای خون است و توسط کبد تولید می‌شود. هنگامی که آسیب بافت به خونریزی منجر می‌شود، فیبرینوژن در محل زخم با اثر ترومبین، به فیبرین تبدیل می‌شود. سپس، مولکول‌های فیبرین با هم ترکیب می‌شوند و رشته‌های فیبرین بلندی را تشکیل می‌دهند که پلاکت‌ها را دربرمی‌گیرند و توده‌ای اسفنجی شکل می‌سازند که به تدریج سخت و منقبض می‌شود و لخته خون پایدار را می‌سازد [۹۲]. معمولاً این ماده مستقیم استفاده نمی‌شود. محصولات تجاری موجود در بازار با نام Fibrin Sealant دو جزء اصلی دارند که پس از مخلوط‌شدن فیبرین ساخته می‌شود (شکل ۷ (a) و (b)). جزء یک حاوی فیبرینوژن مشتق‌شده از انسان و جزء دو حاوی ترومبین است. افزون بر دو جزء اصلی، سایر اجزای فعال که معمولاً به این محصول اضافه می‌شوند، عبارت از یون کلسیم و عوامل ضدفیبرینی مانند آپروتینین (aprotinin) است [۹۳]. داربست‌های فیبرینی که به‌عنوان درزگیر شناخته می‌شوند، موادی هستند که مراحل پایانی انعقاد خون را تقلید می‌کنند و لخته فیبرینی پایدار و فیزیولوژیکی را تشکیل می‌دهند، بدین ترتیب به جلوگیری از خونریزی و ترمیم زخم کمک می‌کنند [۹۴]. نشان داده شده است، توده‌های فیبرینی زیست‌تخریب‌پذیر هستند و پاسخ التهابی، واکنش جسم خارجی، یا بافت‌مردگی (necrosis) را ایجاد نمی‌کنند [۹۵]. با توجه به خواص ساختاری، مکانیکی و نیز اهمیت زیستی، سامانه‌های بر پایه فیبرین را می‌توان در محل زخم تزریق و سپس پلیمر کرد یا با افزودن مولکول‌های درمانی به سامانه‌های فیبرینوژن-ترومبین، عامل‌دار کرد (شکل ۷ (c)).

به‌عبارت دیگر، کمپلکس‌های زیست‌فعال، از جمله فاکتورهای رشد، داروها و نوکلئیک اسیدها را می‌توان به‌راحتی با مخلوط‌کردن آن‌ها با فیبرینوژن یا ترومبین در ماتریس‌های بر پایه فیبرین محصور کرد. به‌طور کلی، ماتریس‌های فیبرین بدون توجه به نسبت ترومبین و فیبرینوژن، ماهیت متخلخلی دارند. گزارش شده است، با افزایش غلظت فیبرینوژن یا ترومبین، ساختار حاصل بر پایه فیبرین را متراکم می‌کند و سرعت تخریب آن را کاهش می‌دهد و در نتیجه سرعت آزادسازی داروی بارگذاری در آن کم می‌شود [۹۶].

۴-۲-۵ کراتین

کراتین پروتئینی است که به‌شکل‌گیری مو، ناخن و لایه بیرونی پوست (اپیدرم) کمک می‌کند. این ماده به حمایت از پوست، التیام زخم‌ها و حفظ سلامت ناخن و مو کمک می‌کند. محتوای غنی آن از بقایای

وجود این، کراتین مخلوطی از پروتئین های متنوع است و کراتین های استخراج شده به طور سنتی پروتئین های مرتبط با کراتین (KAPs) تولید می کنند. در مطالعه ای عملکرد خون ایستاد نانو ذرات کراتین بررسی شد (شکل ۸) [۹۹]. نانو ذرات تولیدی کراتین، شکل شناسی کروی و زیست سازگاری خوبی داشته و در بحث خون ایستادنی سبب کاهش شایان توجه زمان لخته شدن شدند. در حالی که مطالعات بیشتری برای درک بهتر نقش دقیق هر بخش پروتئین مو در فرایندهای انعقادی مورد نیاز است، پژوهش های فعلی نشان می دهد، این محصول قابلیت زیادی برای کاربرد خون ایستادنی بالینی در آینده دارد.

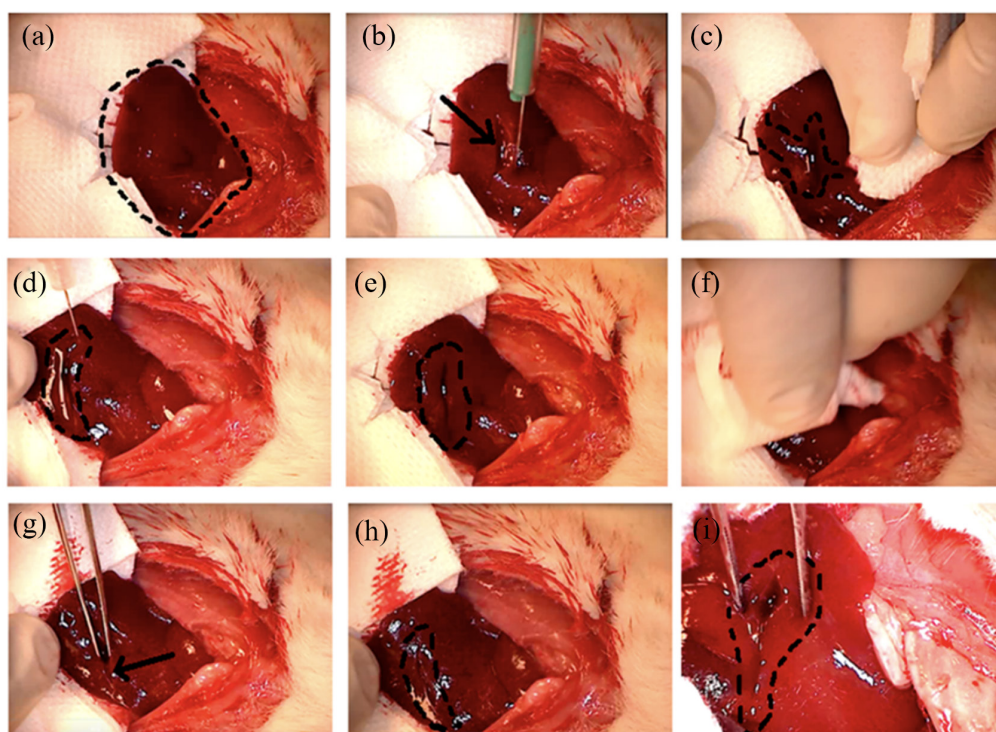


شکل ۸- استخراج پروتئین های بر پایه کراتین از موی انسان برای کاربرد خون ایستادنی [۹۹].

Fig. 8. Extraction of keratin-based proteins from human hair for the application of hemostasis [99].

۴-۲-۶ سایر پلی پپتیدها

اگر چه پلی پپتیدهای زیستی اصلی استفاده شده به عنوان خون ایستاد



شکل ۹- مدل برش کبد موش: (a) لوب چپ کبد پیش از برش، (b) بلافاصله پس از برش جانبی با چاقوی جراحی (پیکان در محل برش قرار دارد)، (c) خونریزی شدید پیش از استفاده از ژل با ناحیه مشخص شده با خط-قطعه، (d) استفاده از ژل پس از پاک کردن برش با گاز سترون، (e) ماندن ژل به مدت ۲ min روی برش، (f) پاک کردن ژل در پایان دوره انتظار ۲ min، (g) برش نشان داده با پیکان، با موجین سترون، آشفته می شود، (h) حتی پس از آشفته گی بیش از حد خونریزی مشاهده نمی شود (محل برش با خط-قطعه مشخص شده است) و (i) تصویر بریدگی بدون خونریزی حین آشفته گی محل [۱۰۳].

Fig. 9. Liver incision model in rat: (a) exposed left lobe of liver preincision, (b) immediately after lateral incision by scalpel (the arrow is located at the incision site), (c) heavy bleeding before applying the gel, which is indicated by the area marked with a dotted line, (d) using the gel after cleaning the incision with sterile gauze, (e) the gel is left on the incision for 2 minutes, (f) the gel is removed at the end of a 2-minute waiting period, (g) the incision indicated by the arrow is disturbed with sterile tweezers, (h) even after excessive disturbance, bleeding is not observed (the cutting place is marked with a dotted line), and (i) image of a non-bleeding incision during site disturbance [103].

برای جلوگیری از خونریزی استفاده کرد. باتروکسوبین (batroxobin) یا باکس (bax) یک پروتئیناز سرین مشتق‌شده از زهر مار بوده که تقریباً یک قرن پیش مورد توجه قرار گرفته است. باتروکسوبین موجود در زهر، منعقدکننده قوی هپارین است که قابلیت جداکردن فیبرینوپیتید A را دارد. اگرچه این پلی‌پیتید را می‌توان از سم موجود در زهر مار استخراج کرد، باتروکسوبین که به‌صورت بالینی استفاده می‌شود، به‌صورت نوترکیب به‌کمک باکتری‌ها تولید می‌شود تا از نگرانی‌های سمیت ناشی از سم مار آلوده جلوگیری شود. افزون بر این، از باتوروکسبین ماده فعال در درمان انعقاد درون‌رگی

در بخش‌های پیشین ذکر شد، برخی از پلی‌پیتیدها جانبی به‌طور محدود برای کاربرد خون‌ایستی استفاده شده‌اند. باید توجه کرد، در سال‌های اخیر انواع مختلفی از پلی‌پیتیدهای سنتزی به‌عنوان خون‌ایستان ساخته شده‌اند که بسیار مؤثرند، اما موضوع مقاله حاضر درباره پلیمرهای زیستی و طبیعی است و بنابراین این نوع پلیمرهای سنتزی بررسی نمی‌شود. سموم خاصی از مارها دارای ترکیباتی از پلی‌پیتیدهایی هستند که می‌توانند به‌عنوان ماده خون‌ایستان استفاده شود. اگر چه این سموم به‌طور معمول سبب لخته‌شدن خون و مرگ طعمه می‌شوند، اما می‌توان از این مواد به‌صورت موضعی و کنترل‌شده

جدول ۱- انواع مواد خون‌ایستان بر پایه زیست‌پلیمرها.

Table 1. Different types of hemostatic materials based on biopolymers.

Biopolymer	Hemostatic mechanism	Limitation
Chitosan	Amino group with positive charge Accumulation of red blood cells Platelet adhesion	Low solubility in water
Starch	Blood thickening effect Platelet aggregation	Improper tissue adhesion
Oxidized cellulose	Carboxyl group with negative charge Complexation with iron ion Activation and aggregation of platelets	Poor bioactivity for recovery Potential risk of acidosis Inflammation
Alginate	Blood thickening effect Carboxyl group with negative charge	Low blood clotting ability
Collagen	Activation of platelets Activation of intrinsic pathway	Risk of immunogenicity The possibility of pain or nerve numbness
Gelatin	Activation of platelets Blood thickening effect Activation of intrinsic pathway	Risk of foreign body reaction
Thrombin	Activation and aggregation of platelets Reaction with fibrinogen and activation of the intrinsic pathway	Risk of immunogenicity The possibility of disease transmission from the extracted source
Fibrin	Activation and aggregation of platelets Increased binding of platelets and fibrinogen	Insufficient chemical stability Risk of immunogenicity The possibility of disease transmission
Keratin	Platelet adhesion Activating intrinsic and extrinsic pathways Promote fibrin clotting	Extraction of complex proteins related to keratin
Polypeptide derived from snake venom	Activation of platelets Activating intrinsic pathways	Extraction of complex proteins related to snake venom The possibility of disease transmission from the extracted source

برای ایجاد سامانه‌های چندکاره، یکی دیگر از راهکارهای جدید بوده که مورد توجه است، به‌طوری که نه تنها این مواد از خود خواص خون‌ایستانی نشان دهند، بلکه امکان رهایش دارو و ایجاد خواص ضدباکتری نیز داشته باشند. افزون بر این، مبحث ایمنی نیز یکی دیگر از مباحث مهم در این زمینه پژوهشی است. بدین معنی که اگر چه برخی از سامانه‌ها قابلیت خوبی در خون‌ایستانی دارند، اما می‌توانند سمیت نشان دهند یا از راه زخم وارد خون شوند و مشکلاتی را برای سلامت مجروح در بلندمدت ایجاد کنند. افزون بر این، مشتقات یا کامپوزیت‌های جدید که بتوانند عملکرد خون‌ایستانی را بهبود بخشند، باید بیشتر بررسی شوند تا نیازهای متفاوت را در شرایط مختلف خونریزی، به‌ویژه در خونریزی‌های شریانی و قلبی برآورده کنند. همچنین، مسیرهای انعقادی و برهم‌کنش بین این مواد و اجزای خون هنوز تا حدودی مبهم است. بنابراین مسیرهای خون‌ایستانی این مواد نیز باید به‌وضوح مشخص شود. اثر خون‌ایستانی مواد کامپوزیتی آلی-غیرآلی و نقش خون‌ایستاد اجزای افزودنی، به پژوهش‌های عمیق نیاز دارد که در بهبود عملکرد خون‌ایستی جامع آن‌ها اهمیت زیادی دارد. اعطای چندکارکردی به سامانه‌های خون‌ایستاد از جمله تنظیم هوشمند محیط خارجی، ترویج بازسازی بافت زخم و کنترل خونریزی نیز در طراحی‌های آینده باید در نظر گرفته شود و متأسفانه، کمبود پژوهش در این نوع سامانه‌ها وجود دارد. با وجود این در توسعه آینده مواد خون‌ایستاد، کاهش زمان خون‌ایستی و مقدار خونریزی در اولویت باقی می‌ماند. بنابراین، این سامانه‌های جدید با قابلیت جذب خون قوی، چسبندگی-درزگیری بافت و مقاومت در برابر فشار جریان خون باید به‌طور دقیق طراحی شوند. همچنین، بهتر است، طراحی‌های منظمی انجام شود که این سامانه‌ها در داخل بدن تجزیه شوند، تا نگرانی برای خروج این مواد برطرف شود. به‌طور خلاصه، سامانه‌های خون‌ایستاد بر پایه زیست‌پلیمرهای دارای برتری خواص خون‌ایستانی ذاتی هستند و در سال‌های اخیر توجه ویژه‌ای را جلب کرده‌اند. به‌طور خلاصه مطالعات آینده باید بر قابلیت بیشتر خون‌ایستانی این مواد تمرکز کند که با طراحی دقیق ساختارهای مولکولی و روش‌های آماده‌سازی آن‌ها، کاربردهای عملی را تا حد زیادی آسان می‌کند.

۶- مراجع

1. Albadawi H., Altun I., Hu J., Zhang Z., Panda A., Kim H., Khademhosseini A., and Oklu R., Nanocomposite Hydrogel with Tantalum Microparticles for Rapid Endovascular

(defibrase) استفاده می‌شود و مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا یا FDA است. این ماده در این کاربرد در غلظت‌های شایان توجهی بیش از آنچه استفاده می‌شود که به‌عنوان خون‌ایستاد است [۱۰۲-۱۰۰]. در پژوهشی باتروکسوبین روی هیدروژلی بارگذاری شد تا به‌عنوان عامل مؤثر خون‌ایستی استفاده شود [۱۰۳]. نتایج خون‌ایستانی نمونه‌ها نشان داد، در مدت ۲۰ s خونریزی در موش‌های نرمال و نیز موش‌های تحت درمان با هپارین در ناحیه برش جانی کبد متوقف می‌شود. مراحل بررسی خون‌ایستانی نمونه‌ها روی برش کبد موش در شکل ۹ نشان داده شده است. در جدول ۱ برای مقایسه سازوکار عملکرد و نیز برخی از محدودیت‌های زیست‌پلیمرها اشاره شده آمده است.

۵- نتیجه گیری

خونریزی شدید یکی از عوامل تهدیدکننده جان انسان‌هاست که بدون کمک از عوامل خارجی، کنترل‌پذیر نیست. در دهه‌های گذشته، علم پزشکی شاهد پیشرفت سریع در مواد خون‌ایستاد بر پایه زیست‌پلیمرها بوده است. پلی‌ساکاریدها و پلی‌پتیدها دو گروه مؤثر در بحث خون‌ایستی هستند و هر دو فعالیت مناسبی نشان داده‌اند. نتایج پژوهش‌های اخیر نشان داده که خواص فیزیکی و زیست‌فعالی آن‌ها ممکن است، با اصلاح‌های شیمیایی بهبود یابد. در این مقاله این دو گروه از زیست‌پلیمرها در بحث جلوگیری از خونریزی بررسی شدند. همچنین سه نوع سازوکار فعال عوامل خون‌ایستاد شامل تغلیظ خون، فعال‌سازی آبشار انعقاد و ایجاد سد فیزیکی بحث شده است. دو گروه زیست‌پلیمرها شامل پلی‌ساکاریدهایی مانند کیتوسان، نشاسته، سلولوز اکسید شده و آلژینات و نیز پلی‌پتیدهایی مانند کلاژن، ژلاتین، ترومبین، فیبرین و کراتین هستند. هر یک از این مواد خون‌ایستاد مزایا و معایبی دارند که در این مقاله بررسی شده‌اند. به‌نظر می‌رسد، طراحی کامپوزیت‌های بر پایه این پلیمرها که بتواند چند سازوکار را به‌طور هم‌زمان فعال کند و اثر هم‌افزایی داشته باشد، یکی از مسیرهای پژوهشی آینده بوده و پژوهش‌های زیادی درباره آن در حال انجام است. همچنین، افزودن نانوذرات و ترکیبات زیستی به این پلیمرها

Hemostasis, *Adv. Sci.*, **8**, 2003327, 2021.

2. Price M.A., Kozar R.A., Bulger E.M., and Jurkovich G.J., Building the Future for National Trauma Research, *Trauma*

- Surg. Acute Care Open*, **5**, e000421, 2020.
3. Yuan H., Chen L., and Hong F.F., A Biodegradable Antibacterial Nanocomposite Based on Oxidized Bacterial Nanocellulose for Rapid Hemostasis and Wound Healing, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**, 3382-3392, 2019.
 4. Zhang J., Xue S., Zhu X., Zhao Y., Chen Y., Tong J., Shi X., Du Y., Zhong Z., and Ye Q., Emerging Chitin Nanogels/Reactorite Nanocomposites for Safe and Effective Hemorrhage Control, *J. Mater. Chem. B*, **7**, 5096-5103, 2019.
 5. Buriuli M., Kumari W.G., and Verma D., Evaluation of Hemostatic Effect of Polyelectrolyte Complex-Based Dressings, *J. Biomater. Appl.*, **32**, 638-647, 2017.
 6. Dai N.-T., Fu K.-Y., Hsieh P.-S., Hung Y.-M., Fang Y.-L., Huang N.-C., Lu T.-W., Dai L.-G., Chen S.-G., and Chen T.-M., A Biodegradable Hemostatic Gelatin/Polycaprolactone Composite for Surgical Hemostasis, *Ann. Plast. Surg.*, **78**, S124-S128, 2017.
 7. Terzopoulou Z., Zamboulis A., Koumentakou I., Michailidou G., Noordam M.J., and Bikiaris D.N., Biocompatible Synthetic Polymers for Tissue Engineering Purposes, *Biomacromolecules*, **23**, 1841-1863, 2022.
 8. Hassanzadeh-Tabrizi S.A., Fabrication of Cobalt Chromate Nanoparticles Using Polyacrylamide Gel Polymer Template, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **35**, 521-529, 2023.
 9. Radmanesh S., Shabangiz S., Koupaei N., and Hassanzadeh-Tabrizi S.A., 3D Printed Biopolymeric Materials as a New Perspective for Wound Dressing and Skin Tissue Engineering Applications: A Review, *J. Polym. Res.*, **29**, 50, 2022.
 10. Mostafavi Esfahani M., Koupaei N., and Hassanzadeh-Tabrizi S.A., Synthesis and Characterization of Polyvinyl Alcohol/Dextran/Zataria Wound Dressing with Superior Antibacterial and Antioxidant Properties, *J. Vinyl Addit. Technol.*, **29**, 380-394, 2023.
 11. Mahbub M.S.I., Bae S.H., Gwon J.-G., and Lee B.-T., Decellularized Liver Extracellular Matrix and Thrombin Loaded Biodegradable TOCN/Chitosan Nanocomposite for Hemostasis and Wound Healing in Rat Liver Hemorrhage Model, *Int. J. Biol. Macromol.*, **225**, 1529-1542, 2023.
 12. Wang L., Hao F., Tian S., Dong H., Nie J., and Ma G., Targeting Polysaccharides Such as Chitosan, Cellulose, Alginate and Starch for Designing Hemostatic Dressings, *Carbohydr. Polym.*, **291**, 119574, 2022.
 13. Zhao P., Guo Z., Wang H., Zhou B., Huang F., Dong S., Yang J., Li B., and Wang X., A Multi-Crosslinking Strategy of Organic and Inorganic Compound Bio-Adhesive Polysaccharide-Based Hydrogel for Wound Hemostasis, *Biomater. Adv.*, 213481, 2023.
 14. Ruggeri Z.M. and Mendolicchio G.L., Adhesion Mechanisms in Platelet Function, *Circ. Res.*, **100**, 1673-1685, 2007.
 15. Jiang S., Liu S., Lau S., and Li J., Hemostatic Biomaterials to Halt Non-Compressible Hemorrhage, *J. Mater. Chem. B*, **10**, 7239-7259, 2022.
 16. Ikić V., Fibrinogen and Bleeding in Adult Cardiac Surgery: A Review of the Literature, *Surgeries*, **2**, 409-436, 2021.
 17. Davie E.W., Fujikawa K., and Kisiel W., The Coagulation Cascade: Initiation, Maintenance, and Regulation, *Biochemistry*, **30**, 10363-10370, 1991.
 18. Schenone M., Furie B.C., and Furie B., The Blood Coagulation Cascade, *Curr. Opin. Hematol.*, **11**, 272-277, 2004.
 19. Agarwal R., Niezgoda J., Niezgoda J., Madetipati N., and Gopalakrishnan S., Advances in Hemostatic Wound Dressings: Clinical Implications and Insight, *Adv. Skin Wound Care*, **35**, 113-121, 2022.
 20. Edwards J.V., Prevost N.T., and Cintron M.S., A Comparison of Hemostatic Activities of Zeolite-Based Formulary Finishes on Cotton Dressings, *J. Funct. Biomater.*, **14**, 255, 2023.
 21. Wolberg A.S., Aleman M.M., Leiderman K., and Machlus K.R., Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited, *Anesth. Analg.*, **114**, 275, 2012.
 22. Sidonio R.F., Hoffman M., Kenet G., and Dargaud Y., Thrombin Generation and Implications for Hemophilia Therapies: A Narrative Review, *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, **7**, 100018, 2023.
 23. de la Harpe K.M., Kondiah P.P.D., Choonara Y.E., Marimuthu T., du Toit L.C., and Pillay V., The Hemocompatibility of Nanoparticles: A Review of Cell-Nanoparticle Interactions and Hemostasis, *Cells*, **8**, 1209, 2019.
 24. Zheng C., Zeng Q., Pimpi S., Wu W., Han K., Dong K., and Lu T., Research Status and Development Potential of Composite Hemostatic Materials, *J. Mater. Chem. B*, **8**, 5395-5410, 2020.
 25. Goncharuk O., Korotych O., Samchenko Y., Kernosenko L., Kravchenko A., Shtanova L., Tsymbalyuk O., Poltoratska T., Pasmurtseva N., and Mamyshev I., Hemostatic Dressings Based on Poly(vinyl formal) Sponges, *Mater. Sci. Eng. C*, **129**, 112363, 2021.
 26. Lih E., Lee J.S., Park K.M., and Park K.D., Rapidly Curable

- Chitosan-PEG Hydrogels as Tissue Adhesives for Hemostasis and Wound Healing, *Acta Biomater.*, **8**, 3261-3269, 2012.
27. Shin M., Kim K., Shim W., Yang J.W., and Lee H., Tannic Acid as a Degradable Mucoadhesive Compound, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2**, 687-696, 2016.
 28. Szymańska E., Orłowski P., Winnicka K., Tomaszewska E., Bąska P., Celichowski G., Grobelny J., Basa A., and Krzyżowska M., Multifunctional Tannic Acid/Silver Nanoparticle-Based Mucoadhesive Hydrogel for Improved Local Treatment of HSV Infection: In Vitro and In Vivo Studies, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 387, 2018.
 29. Haji F., Kim D.S., and Tam K.C., Tannic Acid-Coated Cellulose Nanocrystals with Enhanced Mucoadhesive Properties for Aquaculture, *Carbohydr. Polym.*, **312**, 120835, 2023.
 30. Engelsen S.B., Cros S., Mackie W., and Pérez S., A Molecular Builder for Carbohydrates: Application to Polysaccharides and Complex Carbohydrates, *Biopolymers*, **39**, 417-433, 1996.
 31. Mohammed A.S.A., Naveed M., and Jost N., Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities), *J. Polym. Environ.*, **29**, 2359-2371, 2021.
 32. Salmanian G., Hassanzadeh-Tabrizi S.A., and Koupaei N., Magnetic Chitosan Nanocomposites for Simultaneous Hyperthermia and Drug Delivery Applications: A Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, **184**, 618-635, 2021.
 33. Soleymani Eil Bakhtiari S., Karbasi S., Hassanzadeh Tabrizi S.A., Ebrahimi-Kahrizsangi R., and Salehi H., Evaluation of the Effects of Chitosan/Multiwalled Carbon Nanotubes Composite on Physical, Mechanical and Biological Properties of Polymethyl Methacrylate-Based Bone Cements, *Mater. Technol.*, **35**, 267-280, 2020.
 34. Bakhtiari S.S.E., Karbasi S., Tabrizi S.A.H., and Ebrahimi-Kahrizsangi R., Chitosan/MWCNTs Composite as Bone Substitute: Physical, Mechanical, Bioactivity, and Biodegradation Evaluation, *Polym. Compos.*, **40**, E1622-E1632, 2019.
 35. Baghaei S., Khorasani M.T., Zarrabi A., and Moshtaghian J., Preparation and Determination of the Characteristics of Hydrogel Membrane of Polyvinyl Alcohol, Starch and Chitosan, *J. Adv. Mater. Process.*, **9**, 11-20, 2021.
 36. Zheng Y., Pan N., Liu Y., and Ren X., Novel Porous Chitosan/ N-Halamine Structure with Efficient Antibacterial and Hemostatic Properties, *Carbohydr. Polym.*, **253**, 117205, 2021.
 37. Rondon E.P., Benabdoun H.A., Vallières F., Segalla Petrônio M., Tiera M.J., Benderdour M., and Fernandes J.C., Evidence Supporting the Safety of Pegylated Diethylaminoethyl-Chitosan Polymer as a Nanovector for Gene Therapy Applications, *Int. J. Nanomed.*, 6183-6200, 2020.
 38. Gheorghită D., Moldovan H., Robu A., Bița A.-I., Grosu E., Antoniac A., Corneschi I., Antoniac I., Bodog A.D., and Băcilă C.I., Chitosan-Based Biomaterials for Hemostatic Applications: A Review of Recent Advances, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 10540, 2023.
 39. Chou T.-C., Fu E., Wu C.-J., and Yeh J.-H., Chitosan Enhances Platelet Adhesion and Aggregation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **302**, 480-483, 2003.
 40. Huang Y., Feng L., Zhang Y., He L., Wang C., Xu J., Wu J., Kirk T.B., Guo R., and Xue W., Hemostasis Mechanism and Applications of N-Alkylated Chitosan Sponge, *Polym. Adv. Technol.*, **28**, 1107-1114, 2017.
 41. Lin X., Feng Y., He Y., Ding S., and Liu M., Engineering Design of Asymmetric Halloysite/Chitosan/Collagen Sponge with Hydrophobic Coating for High-Performance Hemostasis Dressing, *Int. J. Biol. Macromol.*, **237**, 124148, 2023.
 42. Akram A.M., Omar R.A., and Ashfaq M., Chitosan/Calcium Phosphate-Nanoflakes-Based Biomaterial: A Potential Hemostatic Wound Dressing Material, *Polym. Bull.*, **80**, 5071-5086, 2023.
 43. Lunkov A.P., Zubareva A.A., Varlamov V.P., Nechaeva A.M., and Drozd N.N., Chemical Modification of Chitosan for Developing of New Hemostatic Materials: A Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, 127608, 2023.
 44. Khan M.A. and Mujahid M., A Review on Recent Advances in Chitosan Based Composite for Hemostatic Dressings, *Int. J. Biol. Macromol.*, **124**, 138-147, 2019.
 45. Wang W., Meng Q., Li Q., Liu J., Zhou M., Jin Z., and Zhao K., Chitosan Derivatives and Their Application in Biomedicine, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 487, 2020.
 46. Chang Q., Zheng B., Zhang Y., and Zeng H., A Comprehensive Review of the Factors Influencing the Formation of Retrograded Starch, *Int. J. Biol. Macromol.*, **186**, 163-173, 2021.
 47. Maniglia B.C., Castanha N., Le-Bail P., Le-Bail A., and Augusto P.E.D., Starch Modification through Environmentally Friendly Alternatives: A Review, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **61**, 2482-2505, 2021.

48. Panwar V., Sharma A., Thomas J., Chopra V., Kaushik S., Kumar A., and Ghosh D., In-Vitro and In-Vivo Evaluation of Biocompatible and Biodegradable Calcium-Modified Carboxymethyl Starch as a Topical Hemostat, *Materialia*, **7**, 100373, 2019.
49. Chen X., Yan Y., Li H., Wang X., Tang S., Li Q., Wei J., and Su J., Evaluation of Absorbable Hemostatic Agents of Polyelectrolyte Complexes Using Carboxymethyl Starch and Chitosan Oligosaccharide Both In Vitro and In Vivo, *Biomater. Sci.*, **6**, 3332-3344, 2018.
50. Zheng C., Bai Q., Wu W., Han K., Zeng Q., Dong K., Zhang Y., and Lu T., Study on Hemostatic Effect and Mechanism of Starch-Based Nano-Microporous Particles, *Int. J. Biol. Macromol.*, **179**, 507-518, 2021.
51. Deng Y., Chen J., Huang J., Yang X., Zhang X., Yuan S., and Liao W., Preparation and Characterization of Cellulose/Flaxseed Gum Composite Hydrogel and Its Hemostatic and Wound Healing Functions Evaluation, *Cellulose*, **27**, 3971-3988, 2020.
52. Habibi Y., Lucia L.A., and Rojas O.J., Cellulose Nanocrystals: Chemistry, Self-Assembly, and Applications, *Chem. Rev.*, **110**, 3479-3500, 2010.
53. Cheng F., He J., Yan T., Liu C., Wei X., Li J., and Huang Y., Antibacterial and Hemostatic Composite Gauze of N, O-Carboxymethyl Chitosan/Oxidized Regenerated Cellulose, *RSC Adv.*, **6**, 94429-94436, 2016.
54. Sezer U.A., Sahin İ., Aru B., Olmez H., Demirel G.Y., and Sezer S., Cytotoxicity, Bactericidal and Hemostatic Evaluation of Oxidized Cellulose Microparticles: Structure and Oxidation Degree Approach, *Carbohydr. Polym.*, **219**, 87-94, 2019.
55. Chen Y., Wu L., Li P., Hao X., Yang X., Xi G., Liu W., Feng Y., He H., and Shi C., Polysaccharide Based Hemostatic Strategy for Ultrarapid Hemostasis, *Macromol. Biosci.*, **20**, 1900370, 2020.
56. Zhang S., Li J., Chen S., Zhang X., Ma J., and He J., Oxidized Cellulose-Based Hemostatic Materials, *Carbohydr. Polym.*, **230**, 115585, 2020.
57. Wang Y., Zhao Y., Qiao L., Zou F., Xie Y., Zheng Y., Chao Y., Yang Y., He W., and Yang S., Cellulose Fibers-Reinforced Self-Expanding Porous Composite with Multiple Hemostatic Efficacy and Shape Adaptability for Uncontrollable Massive Hemorrhage Treatment, *Bioact. Mater.*, **6**, 2089-2104, 2021.
58. Ranjbar J., Koosha M., Chi H., Ghasemi A., Zare F., Abdollahifar M.A., Darvishi M., and Li T., Novel Chitosan/Gelatin/Oxidized Cellulose Sponges as Absorbable Hemostatic Agents, *Cellulose*, **28**, 3663-3675, 2021.
59. Zarei N. and Hassanzadeh-Tabrizi S.A., Alginate/Hyaluronic Acid-Based Systems as a New Generation of Wound Dressings: A Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, 127249, 2023.
60. Uyen N.T.T., Hamid Z.A.A., Tram N.X.T., and Ahmad N., Fabrication of Alginate Microspheres for Drug Delivery: A Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, **153**, 1035-1046, 2020.
61. Fernando I.P.S., Lee W., Han E.J., and Ahn G., Alginate-Based Nanomaterials: Fabrication Techniques, Properties, and Applications, *Chem. Eng. J.*, **391**, 123823, 2020.
62. Che C., Liu L., Wang X., Zhang X., Luan S., Yin J., Li X., and Shi H., Surface-Adaptive and On-Demand Antibacterial Sponge for Synergistic Rapid Hemostasis and Wound Disinfection, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **6**, 1776-1786, 2020.
63. Ghimire S., Sarkar P., Rigby K., Maan A., Mukherjee S., Crawford K.E., and Mukhopadhyay K., Polymeric Materials for Hemostatic Wound Healing, *Pharmaceutics*, **13**, 2127, 2021.
64. Long Y., Yu G., Dong L., Xu Y., Lin H., Deng Y., You X., Yang L., and Liao B.-Q., Synergistic Fouling Behaviors and Mechanisms of Calcium Ions and Polyaluminum Chloride Associated with Alginate Solution in Coagulation-Ultrafiltration (UF) Process, *Water Res.*, **189**, 116665, 2021.
65. Dong R. and Guo B., Smart Wound Dressings for Wound Healing, *Nano Today*, **41**, 101290, 2021.
66. Dabiri G., Damstetter E., and Phillips T., Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics, *Adv. Wound Care*, **5**, 32-41, 2016.
67. Bessa L.J., Fazii P., Di Giulio M., and Cellini L., Bacterial Isolates from Infected Wounds and Their Antibiotic Susceptibility Pattern: Some Remarks about Wound Infection, *Int. Wound J.*, **12**, 47-52, 2015.
68. Otvos Jr L. and Ostorhazi E., Therapeutic Utility of Antibacterial Peptides in Wound Healing, *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, **13**, 871-881, 2015.
69. Azimi-Fouladi A., Falak P., and Hassanzadeh-Tabrizi S.A., The Photodegradation of Antibiotics on Nanocubic Spinel Ferrites Photocatalytic Systems: A Review, *J. Alloys Compd.*, 171075, 2023.
70. Mudhafar M., Zainol I., Aiza Jaafar C.N., Alsailawi H.A., and Desa Sh., A Review Synthesis Methods of Ag Nanoparticles:

- Antibacterial and Cytotoxicity, *Int. J. Drug Deliv. Technol.*, **11**, 635, 2021.
71. Bisht N., Dwivedi N., Kumar P., Venkatesh M., Yadav A.K., Mishra D., Solanki P., Verma N.K., Lakshminarayanan R., and Ramakrishna S., Recent Advances in Copper and Copper-Derived Materials for Antimicrobial Resistance and Infection Control, *Curr. Opin. Biomed. Eng.*, 100408, 2022.
 72. Saebnoori E., Koupaei N., and Hassanzadeh Tabrizi S.A., The Solution Plasma Synthesis, Characterisation, and Antibacterial Activities of Dispersed CuO Nanoparticles, *Mater. Technol.*, **37**, 1220-1229, 2022.
 73. Salehi-Abari M., Koupaei N., and Hassanzadeh-Tabrizi S.A., Synthesis and Characterisation of Semi-Interpenetrating Network of Polycaprolactone/Polyethylene Glycol Diacrylate/Zeolite-CuO as Wound Dressing, *Mater. Technol.*, **35**, 290-299, 2020.
 74. Rahimi M., Hassanzadeh Tabrizi S.A., and Aminsharei F., Fabrication and Antibacterial Properties of TFC Membrane Modified with Cellulose/Copper Oxide Nanoparticles for Removal of Cadmium from Water, *Sep. Sci. Technol.*, **57**, 1762-1774, 2022.
 75. Hakimi-Tehrani M.J., Hassanzadeh-Tabrizi S.A., Koupaei N., Saffar A., and Rafiei M., Synthesis of Z-Scheme G-C₃N₄/WO₃ Nano-Photocatalyst with Superior Antibacterial Characteristics for Wastewater Treatment, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **105**, 212-219, 2023.
 76. Ge X., Ren C., Ding Y., Chen G., Lu X., Wang K., Ren F., Yang M., Wang Z., and Li J., Micro/Nano-Structured TiO₂ Surface with Dual-Functional Antibacterial Effects for Biomedical Applications, *Bioact. Mater.*, **4**, 346-357, 2019.
 77. Hakimi-Tehrani M.J., Hassanzadeh-Tabrizi S.A., Koupaei N., Saffar-Teluri A., and Rafiei M., Facile Thermal Synthesis of G-C₃N₄/ZnO Nanocomposite with Antibacterial Properties for Photodegradation of Methylene Blue, *Mater. Res. Express*, **8**, 125002, 2021.
 78. Tong Z., Yang J., Lin L., Wang R., Cheng B., Chen Y., Tang L., Chen J., and Ma X., In Situ Synthesis of Poly(γ -Glutamic Acid)/Alginate/AgNP Composite Microspheres with Antibacterial and Hemostatic Properties, *Carbohydr. Polym.*, **221**, 21-28, 2019.
 79. Lim Y.-S., Ok Y.-J., Hwang S.-Y., Kwak J.-Y., and Yoon S., Marine Collagen as a Promising Biomaterial for Biomedical Applications, *Mar. Drugs*, **17**, 467, 2019.
 80. Wang Y., Gallant R.C., and Ni H., Extracellular Matrix Proteins in the Regulation of Thrombus Formation, *Curr. Opin. Hematol.*, **23**, 280-287, 2016.
 81. He Y., Wang J., Si Y., Wang X., Deng H., Sheng Z., Li Y., Liu J., and Zhao J., A Novel Gene Recombinant Collagen Hemostatic Sponge with Excellent Biocompatibility and Hemostatic Effect, *Int. J. Biol. Macromol.*, **178**, 296-305, 2021.
 82. Liu X., Hou M., Luo X., Zheng M., Wang X., Zhang H., and Guo J., Thermoresponsive Hemostatic Hydrogel with a Biomimetic Nanostructure Constructed from Aggregated Collagen Nanofibers, *Biomacromolecules*, **22**, 319-329, 2021.
 83. Wang T., Yang L., Wang G., Han L., Chen K., Liu P., Xu S., Li D., Xie Z., and Mo X., Biocompatibility, Hemostatic Properties, and Wound Healing Evaluation of Tilapia Skin Collagen Sponges, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **36**, 44-58, 2021.
 84. Wang L., You X., Dai C., Tong T., and Wu J., Hemostatic Nanotechnologies for External and Internal Hemorrhage Management, *Biomater. Sci.*, **8**, 4396-4412, 2020.
 85. Liening D.A., Lundy L., Silberberg B., and Finstuen K., A Comparison of the Biocompatibility of Three Absorbable Hemostatic Agents in the Rat Middle Ear, *Otolaryngol. Neck Surg.*, **116**, 454-457, 1997.
 86. Campiglio C.E., Contessi Negrini N., Farè S., and Draghi L., Cross-Linking Strategies for Electrospun Gelatin Scaffolds, *Materials (Basel)*, **12**, 2476, 2019.
 87. Sun H.W., Feigal R.J., and Messer H.H., Cytotoxicity of Glutaraldehyde and Formaldehyde in Relation to Time of Exposure and Concentration, *Pediatr Dent*, **12**, 303-307, 1990.
 88. Sun Y., Miao T., Wang Y., Wang X., Lin J., Zhao N., Hu Y., and Xu F.-J., A Natural Polyphenol-Functionalized Chitosan/Gelatin Sponge for Accelerating Hemostasis and Infected Wound Healing, *Biomater. Sci.*, **11**, 2405-2418, 2023.
 89. Narayanan S., Multifunctional Roles of Thrombin, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **29**, 275-280, 1999.
 90. Davie E.W. and Kulman J.D., An Overview of the Structure and Function of Thrombin, *Semin. Thromb. Hemost.*, **32**, 003-015, 2006.
 91. Shabanova E.M., Drozdov A.S., Fakhardo A.F., Dudanov I.P., Kovalchuk M.S., and Vinogradov V.V., Thrombin@Fe₃O₄ Nanoparticles for Use as a Hemostatic Agent in Internal Bleeding, *Sci. Rep.*, **8**, 233, 2018.
 92. Kattula S., Byrnes J.R., and Wolberg A.S., Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis, *Arterioscler. Thromb.*

- Vasc. Biol.*, **37**, e13-e21, 2017.
93. Beudert M., Gutmann M., Lühmann T., and Meinel L., Fibrin Sealants: Challenges and Solutions, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **8**, 2220-2231, 2022.
 94. Wong C., Inman E., and Spaethe R., and Helgersson S., Fibrin-Based Biomaterials to Deliver Human Growth Factors, *Thromb. Haemost.*, **89**, 573-582, 2003.
 95. Bayer I.S., Advances in Fibrin-Based Materials in Wound Repair: A Review, *Molecules*, **27**, 4504, 2022.
 96. Bujoli B., Scimeca J.-C., and Verron E., Fibrin as a Multipurpose Physiological Platform for Bone Tissue Engineering and Targeted Delivery of Bioactive Compounds, *Pharmaceutics*, **11**, 556, 2019.
 97. Behrens A.M., Sikorski M.J., and Kofinas P., Hemostatic Strategies for Traumatic and Surgical Bleeding, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **102**, 4182-4194, 2014.
 98. Wang D., Li W., Wang Y., Yin H., Ding Y., Ji J., Wang B., and Hao S., Fabrication of an Expandable Keratin Sponge for Improved Hemostasis in a Penetrating Trauma, *Colloids Surf., B: Biointerfaces*, **182**, 110367, 2019.
 99. Lu W.-F., Lu T.-Y., Liu Y.-C., Liu T.-H., Feng C.-C., Lin C.-W., Yang K.-C., Wei Y., and Yu J., Keratin-Associated Protein Nanoparticles as Hemostatic Agents, *ACS Appl. Nano Mater.*, **4**, 12798-12806, 2021.
 100. Serrano S.M.T., The Long Road of Research on Snake Venom Serine Proteinases, *Toxicon*, **62**, 19-26, 2013.
 101. Camacho E., Ramírez-Vargas G., Vargas K., Rucavado A., Escalante T., Vargas M., Segura Á., Argüello I., Campos M., and Guerrero G., Neutralization, by a Polyspecific Antivenom, of the Coagulopathy Induced by the Venom of Bothrops Asper: Assessment by Standard Coagulation Tests and Rotational Thromboelastometry in a Murine Model, *Toxicon*, **234**, 107301, 2023.
 102. Vilca-Quispe A., Alvarez-Risco A., Gomes Heleno M.A., Ponce-Fuentes E.A., Vera-Gonzales C., Zegarar-Aragon H.F.E., Aquino-Puma J.L., Talavera-Núñez M.E., Del-Aguila-Arcenales S., and Yáñez J.A., Biochemical and Hemostatic Description of a Thrombin-Like Enzyme TLBro from Bothrops Roedingeri Snake Venom, *Front. Chem.*, **11**, 1217329, 2023.
 103. Kumar V.A., Wickremasinghe N.C., Shi S., and Hartgerink J.D., Nanofibrous Snake Venom Hemostat, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **1**, 1300-1305, 2015.