

Oxidized Regenerated Cellulose and Its Production Process as a Bleeding Coagulant: A Review

Amir Eslahi kalurazi¹, Mohsen Shahrousvand^{*1}, Seyed Mohammad Davachi²,
Jamshid Mohammadi-Rovshandeh¹, Mohammadreza Mobayen³

1. Caspian Faculty of Engineering, College of Engineering, University of Tehran, P.O. Box: 43841-119, Rezvanshahr, Iran

2. Department of Biology and Chemistry, Texas A and M International University, Laredo, TX 78041, USA

3. Burn and Regenerative Medicine Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Postal Code: 4193713194, Rasht, Iran

Received: 7 October 2024, accepted: 16 March 2025

ABSTRACT

Keywords:

oxidized cellulose,
cellulose,
polymer,
blood clot,
hemostasis

Bleeding is a dangerous factor for human health due to accidents. As a result of severe bleeding, the function of some organs may be disturbed or even lead to death. The most widely used method to treat people who lose a lot of blood is blood transfusion, but this method has complications such as acute hemolytic reaction caused by blood transfusion, fever, chills, skin sensitivity, and transmission of infectious agents and viruses. Therefore, the most effective method to prevent blood loss in patients is methods to prevent bleeding. In recent years, researchers have turned towards dressings that, in addition to healing the wound and reducing the rate of infection, can increase the speed of blood coagulation. In addition, in surgeries and emergency situations, a blood coagulant can save the lives of many people. The process of coagulation and healing of a wound consists of several coordinated stages, the first stage of which is to stop bleeding, the next stages of healing are inflammation, proliferation, and regeneration in order. For this purpose, two types of regenerated and non-regenerated cellulose of plant and bacterial origin have been used in bleeding coagulation applications, and according to the reported results, the regenerated cellulose has superior coagulation properties. One of the ways to increase the coagulation efficiency in regenerated cellulose is its oxidation. During the oxidation process, the speed and performance of coagulation increase due to the increase of carboxyl groups. Two measures of clot formation time and amount of bleeding are commonly used to evaluate coagulation function. Factors that can affect the performance of these materials include the origin, type of cellulose regeneration and oxidation process. In this research, different methods of regeneration, oxidation, performance evaluation methods, amount of blood lost, clot coagulation time, animal and cell tests related to oxidized cellulose as a biocompatible and biodegradable binder have been investigated.

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: m.shahrousvand@ut.ac.ir

Please cite this article using:

Eslahi kalurazi A., Shahrousvand M., Davachi S.M., Mohammadi-Rovshandeh J., Mobayen M.M., Oxidized Regenerated Cellulose and Its Production Process as a Bleeding Coagulant: A Review, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **37**, 396-417, 2025.

مروری بر سلولوز اکسیده بازسازی شده و فرایند تولید آن به عنوان منعقدکننده خونریزی

دسترسی پذیر در نشانی: <http://jips.ippi.ac.ir>

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،

سال سی و هفتم، شماره ۵.

صفحه ۴۱۷-۳۹۶، ۱۴۰۳

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/JIPST.2025.3642.2325

امیر اصلاحی کلورزی^۱، محسن شهروسوند^{۱*}، سید محمد دواچی^۲، جمشید محمدی روشنده^۱،
محمد رضا مبین^۳

۱- رضوانشهر، دانشگاه تهران، دانشکده فنی، دانشکده فنی کاسپین، صندوق پستی ۴۳۸۴۱-۱۱۹

۲- تگزاس، دانشگاه بین المللی A&M تگزاس، گروه زیست شناسی و شیمی

۳- گیلان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سوختگی و ترمیمی، کد پستی ۴۱۹۳۷۱۳۱۹۴

دریافت: ۱۴۰۳/۷/۱۶، پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۲۶

چکیده

خونریزی عامل خطرناک برای سلامت انسان در تصادفات و حوادث به شمار می آید. در اثر خونریزی شدید ممکن است، عملکرد برخی اندامها مختل شده یا حتی به مرگ منجر شود. پرکاربردترین روش برای درمان افرادی که خون زیادی از دست می دهند، انتقال خون است، اما این روش عوارضی مانند واکنش خون کافتی حاد ناشی از تزریق خون، تب، لرز، حساسیت پوستی و انتقال عوامل عفونت و ویروسها را نیز به همراه دارد. بنابراین، مؤثرترین روش برای جلوگیری از کاهش مقدار خون در بیماران، روشهایی برای جلوگیری از خونریزی است. در سالهای اخیر پژوهشها به سمت طراحی زخم پوشهایی روی آورده اند که افزون بر بهبود زخم و کاهش مقدار عفونت، بتوانند سرعت انعقاد خون را افزایش دهند. در ضمن در عملهای جراحی و شرایط اورژانسی ماده خون ایستان می تواند جان بسیاری از افراد را نجات دهد. فرایند انعقاد و ترمیم زخم متشکل از چند مرحله هماهنگ است که اولین مرحله قطع خونریزی است، مراحل بعدی ترمیم به ترتیب التهاب، تکثیر و بازسازی هستند. به همین منظور، دو نوع سلولوز بازسازی شده و بازسازی نشده با منشأ گیاهی و باکتریایی در کاربردهای انعقادی خونریزی استفاده شده اند که با توجه به نتایج گزارش شده، سلولوز بازسازی شده برتری خواص انعقادی بیشتری داشته است. یکی از روشهای افزایش کارایی انعقاد در سلولوز بازسازی شده، اکسایش آن است. طی فرایند اکسایش به واسطه افزایش گروههای کربوکسیل، سرعت و عملکرد انعقاد افزایش می یابد. دو معیار زمان تشکیل لخته و زمان خونریزی برای بررسی عملکرد انعقاد رایج هستند. عواملی که می توانند بر عملکرد این مواد مؤثر باشند شامل منشأ، نوع فرایند بازسازی و اکسایش سلولوز است. در این پژوهش، روشهای مختلف بازسازی، اکسایش، روشهای ارزیابی عملکرد، مقدار خون از دست رفته، زمان انعقاد لخته و آزمونهای حیوانی و یاخته ای مربوط به سلولوز اکسید شده به عنوان خون ایستان زیست سازگار و زیست تخریب پذیر بررسی شده است.

واژه های کلیدی

سلولوز اکسید شده،

پلیمر،

سلولوز،

بندآورنده خون،

خون ایستان

* مسئول مکاتبات، پیام نگار:

m.shahrousvand@ut.ac.ir

فهرست مطالب

۱- مقدمه.....	۳۹۷
۲- شیمی و ساختار سلولوز اکسید شده بازسازی شده.....	۳۹۸
۲-۱ سلولوز بازسازی شده.....	۳۹۸
۲-۱-۱ بازسازی سلولوز با استفاده از MMMO.....	۳۹۸
۲-۱-۲ بازسازی سلولوز با استفاده از محلول Schweizer.....	۳۹۸
۲-۲ اکسایش سلولوز.....	۳۹۹
۲-۲-۱ اکسایش نیتروژن دی اکسید.....	۳۹۹
۲-۲-۲ اکسایش نیتروژن دی اکسید-کربن تتراکلرید.....	۳۹۹
۲-۲-۳ اکسایش TEMPO.....	۴۰۰
۳- سازوکار انعقاد.....	۴۰۰
۳-۱ سازوکار کلی انعقاد خونریزی و روش های ارزیابی آن.....	۴۰۰
۳-۲ سازوکار انعقاد سلولوز اکسید شده بازسازی شده.....	۴۰۲
۴- کاربردهای بالینی و منعقدکننده های تجاری.....	۴۰۲
۵- بررسی مقدار خون ایستی انواع سلولوزهای اکسید شده بازسازی شده.....	۴۰۴
۵-۱ پودرها.....	۴۰۴
۵-۲ گازها.....	۴۰۵
۵-۳ اسفنج ها.....	۴۰۶
۵-۴ هیدروژل ها.....	۴۰۸
۶- زیست سازگاری و ایمنی.....	۴۰۹
۷- چشم انداز و آینده خون ایستان ها.....	۴۰۹
۸- نتیجه گیری.....	۴۱۰
۹- مراجع.....	۴۱۰

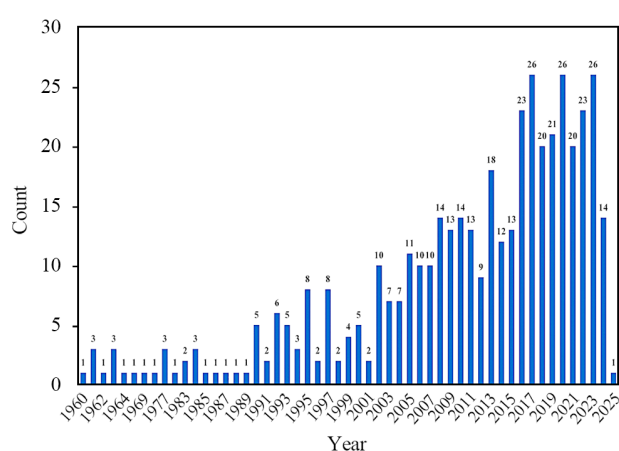
۱- مقدمه

بندآوردگی خون سامانه هماهنگ یاخته ای و ضروری در طبیعت است، زیرا پس از آسیب دیدن بافت با از دست دادن خون زیاد می تواند عوارض جبران ناپذیری حتی مرگ را همراه داشته باشد. وقتی که آسیب به بافت وارد شود، سامانه بندآوردگی ذاتی فعال شده، اما این سامانه در صورت وخیم بودن زخم قابلیت مقابله با جریان خون و ایجاد سد برای ساخت لخته خون را ندارد [۱]. پرکاربردترین روش انتقال خون است، برای درمان افرادی که مقدار خون زیادی از دست می دهند. اما، این روش درمان عوارضی مانند واکنش حاد ناشی از تزریق خون، تب، لرز، حساسیت پوستی و انتقال عوامل عفونت و ویروس ها را دارد [۲،۳]. در سال های اخیر پژوهش ها به سمت طراحی زخم پوش ها روی آورده اند که هم زخم را بهبود ببخشند و از چرک و عفونت جلوگیری کنند، همچنین بتوانند سرعت بندآوردگی را افزایش دهند [۴،۵].

با توجه به اینکه هدف اولیه مواد بندآورنده، قطع خونریزی

است، عامل بندآورنده باید خواصی مانند زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، کاهش التهاب، صرفه اقتصادی و سهولت در کاربرد داشته باشد [۶-۱۱]. مواد بندآورنده رایج شامل کلاژن، آلبومین، ژلاتین، کیتوسان، ژئولیت و کراتین هستند [۱۲-۱۷]. این مواد به راحتی در دسترس، با ماندگاری بلندمدت و قیمت مناسب هستند. اما، در برخی موارد ممکن است سمی بوده و باعث انتقال بیماری شوند [۱۸،۱۹]. در بین مواد رایج بندآورنده، سلولوز اکسید شده جایگاه متفاوت تری دارد، زیرا پلی ساکارید حاصل از اصلاح شیمیایی است و خواصی مانند استحکام مکانیکی، سرعت آب کافت کم، خواص شیمیایی و زیستی منحصربه فرد و قابلیت جذب آب را دارد [۲۰-۲۴].

در این مقاله انواع مختلف سلولوز، روش های بازسازی (regeneration)، روش های اکسایش و اثر این فرایندها بر خواص بندآورندگی سلولوز به عنوان ماده امیدوارکننده در ترمیم زخم و بندآورندگی خون بررسی شده است. در این پژوهش، کلمات کلیدی سلولوز اکسید شده بازسازی شده (oxidized regenerated cellulose, ORC)، مواد خون ایستان (hemostatic)، پودر منعقدکننده خونریزی و ترمیم زخم جست و جو شده اند. با استفاده از پایگاه اطلاعاتی Pubmed مطابق شکل ۱ تعداد مقالات با موضوع سلولوز بازسازی شده اکسید شده از ۱۹۶۰ میلادی تا ۲۰۲۵ میلادی نشان داده شده است. بررسی آزمون های مقدار خون از دست رفته، زمان بندآورندگی، زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری سلولوز اکسید شده پژوهش های مرتبط از سال های ۲۰۱۲ میلادی تا ۲۰۲۴ میلادی با استفاده از داده های پایگاه



شکل ۱- تعداد مقالات با موضوع سلولوز اکسید شده بازسازی شده از سال ۱۹۶۰ میلادی تا ۲۰۲۵ میلادی.

Fig. 1. The number of articles on oxidized regenerated cellulose from 1960 to 2025.

بازسازی نشده مخروطی شکل اند و توزیع قطر یکسانی در طول الیاف ندارند، اما الیاف بازسازی شده پیوسته اند و قطر یکسانی در طول الیاف دارند [۴۶، ۴۷]. سلولوز بازسازی شده جرم مولکولی و بلورینگی کمتری دارد، در نتیجه تجزیه پذیری بهتری خواهد داشت [۴۸]. کاهش بلورینگی در سلولوز بازسازی شده (سلولوز II) نسبت به سلولوز طبیعی (سلولوز I) به دلیل تغییر ساختار بلوری آن طی فرایند انحلال و بازسازی است. در این فرایند، ساختار بلوری سلولوز به نوعی دیگر با نام سلولوز II تغییر شکل می یابد که این تغییر به کاهش درصد بلوری منجر می شود. همچنین، وجود گروه های جانبی حجیم در زنجیرهای سلولوزی بازسازی شده، مانع از نزدیک شدن زنجیرها به یکدیگر و در نتیجه کاهش مقدار بلورش می شود. به طور خاص، پیوندهای هیدروژنی درون زنجیرهای سلولوز II به گونه ای تنظیم شده اند که موجب پایداری بیشتر و کاهش مقدار بلورینگی می شود. این تغییرات باعث می شوند، سلولوز II خواص فیزیکی و شیمیایی متفاوتی مانند افزایش قابلیت حل شدن در حلال های خاص نسبت به سلولوز I داشته باشد [۴۹]. در ادامه دو روش بازسازی سلولوز معرفی شده است و در نهایت در جدول ۱ مقایسه شده اند.

۲-۱-۱ بازسازی سلولوز با استفاده از NMMO

Gao و همکاران با استفاده از N-متیل مورفولین-N-اکسید (NMMO) سلولوز بازسازی شده را تولید کردند. محلول آب و NMMO به مدت ۳۰ min در دمای ۹۰ °C گرم شد. سپس، پودر سلولوز به محلول اضافه شد و به مدت ۱۲ h هم زده شد. مطابق شکل ۲ با استفاده از اکسترودر و نخ ریزی، نخ حاصل از حمام انعقادی و آب یون زدوده عبور کرد و با قرقره جمع شد. در نهایت، الیاف ریسیده شده با آب یون زدوده شسته و به مدت یک روز درون آن خلأ در دمای ۵۰ °C خشک شد [۵۰، ۵۱]. این فرایند برای محیط زیست مشکلی ندارد، زیرا NMMO سمی نیست و می توان تقریباً تمام این ماده را بازیافت کرد [۵۲]. با وجود مزیت های فرایندی و محیط زیستی، این روش به دلیل گران بودن NMMO صرفه اقتصادی در تولید صنعتی ندارد.

۲-۱-۲ بازسازی سلولوز با استفاده از محلول Schweizer

محلول Schweizer از محلول آمونیاک و کربنات مس به دست می آید و جزو معدود ترکیباتی است که قابلیت حل کردن سلولوز را در خود دارد. محلول حاصل از Schweizer و سلولوز گران رو است و درون محلول سولفوریک اسید تزریق می شود. زمانی که الیاف سفید شدند، از محلول اسیدی خارج شده و با آب مقطر شسته می شوند تا خنثی شوند [۵۴].

اطلاعاتی علم (web of science, WOS) بررسی شدند تا به بهترین دیدگاه برای استفاده مؤثر از سلولوز اکسید شده در شرایط اورژانسی و عمل های جراحی رسید.

۲- شیمی و ساختار سلولوز اکسیده بازسازی شده

سلولوزی که به طور عمومی در صنایع پوشاک، کاغذ، آرایشی بهداشتی و بسته بندی مواد غذایی مصرف می شود از گیاهانی مانند پنبه، کنف، کتان، ساقه و برگ پسماند زراعی گیاهان استخراج می شود [۲۷-۲۵]. الیاف سلولوز گیاهی به طور گسترده در صنعت پزشکی و بسته بندی استفاده می شوند. سلولوز گیاهی به دلیل داشتن مزایایی مانند دسترس پذیری، زیست سازگاری، ارزانی، زیست تخریب پذیری و تجدید پذیری نسبت به سایر رقبای سنتزی خود ترجیح داده می شود [۳۰-۲۸]. سلولوز گیاهی اغلب دارای ناخالصی های مانند لیگنین، پکتین و همی سلولوز است. برای حذف ناخالصی ها از دو فرایند اصلاح قلیایی و سفیدسازی استفاده می شود، در فرایند اصلاح قلیایی از محلول سدیم هیدروکسید به مدت ۳ h و برای سفیدسازی از سدیم هیپوکلریت به مدت ۱۵ min استفاده می شود [۳۳-۳۱]. مزیت اصلی سلولوز استخراج شده از گیاهان این است که خطر بیماری و ویروسی ندارند [۳۵، ۳۴]. نوعی دیگر از سلولوز را می توان از راه قارچ ها، جلبک ها و باکتری ها به دست آورد. مزیت باکتری های گرم منفی نسبت به سایر گونه ها در فرایند تولید سلولوزهای باکتریایی این است که محصول نهایی بیماری زا نیست [۳۷، ۳۶]. سلولوز باکتریایی به دلیل داشتن گروه های هیدروکسیل از خواصی مانند آب دوستی، تجزیه پذیری و اصلاح شیمیایی برخوردار است [۳۹، ۳۸]. سلولوز باکتریایی چسبندگی یاخته ای مناسبی دارد که موجب تکنیر و مهاجرت بهتر یاخته ها می شود، در نتیجه زخم ایجاد شده سریع تر بهبود می یابد [۴۱، ۴۰]. این نوع از سلولوز هزینه تولید بیشتری نسبت به سلولوز گیاهی دارد. مزیت دیگر سلولوز باکتریایی نسبت به سلولوز گیاهی این است که ترکیب خالص تری دارد و ساختارهای لیگنینی و هموسلولوزی ندارد [۴۴-۴۲]. به طور کلی، سلولوز باکتریایی و گیاهی از نظر ساختار شیمیایی یکسان هستند [۴۵].

۲-۱-۲ سلولوز بازسازی شده

عامل دیگری که بر خواص سلولوز اثر دارد، فرایند بازسازی است. با وجود این، سلولوز بازسازی شده (regenerated cellulose) و بازسازی نشده ساختار شیمیایی و مولکولی مشابهی دارند، الیاف

جدول ۱- مقایسه فرایند بازسازی سلولوز با استفاده از NMMO و Schweizer.

Table 1. Comparison of cellulose regeneration process using NMMO and Schweitzer solution.

type Regenerating	Process conditions	Price	Commercial capability	Process speed	Reference
N-Methylmorpholine N-oxide	Hard process (process equipment and coagulation bath)	Expensive (high price of NMMO and cost of equipment)	NMMO recovery is 99%	Low speed	[55]
Schweitzer solution	Easy process	Low price	Easy	High speed	[56]

۲-۱۲ اکسایش سلولوز

بازسازی شده قرار گرفت. سپس، در دمای کمتر از صفر به مدت یک روز منجمد شده و سلولوز حاصل با اتانول شست و شو داده شد. در نهایت، دوباره در دمای منفی برای خارج کردن آب باقی مانده منجمد شد. آن‌ها برای اثبات خون‌ایستی، از پودر سلولوز اکسید شده بر دم قطع شده موش و خونریزی کبد استفاده کردند. پودر پس از تماس با خون به رنگی مایل به زرد به خود گرفته است که نشان‌دهنده خون‌ایستی و ایجاد لخته خونی در زمان حدود ۱ min تا ۲ min است. مزیت اکسایش گازی نسبت به سایر روش‌های اکسایش حفظ بلورینگی است [۶۵،۶۶].

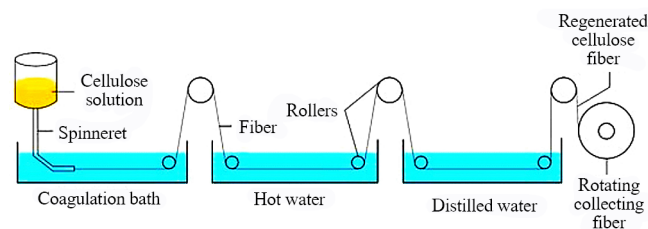
۲-۲-۱۲ اکسایش نیتروژن دی اکسید-کربن تتراکلرید

Wu و همکاران [۵۸] برای ساخت الیاف سلولوز اکسید شده گزارش کردند، ابتدا محلول اکسایش ۲۰٪ وزنی از نیتروژن دی اکسید-کربن تتراکلرید (NO_2/CCl_4) تهیه شد. سپس، الیاف سلولوز بازسازی شده در دمای 19°C به محلول اضافه شد. پس از اکسایش الیاف با کربن تتراکلرید و سپس با ایزوپروپیل الکل شسته شد، در نهایت درون آن خلأ خشک شد. آن‌ها عملکرد خون‌ایستی با ۲ نمونه گاز سترون سستی و سلولوز اکسید شده را روی خرگوش ارزیابی کردند. سلولوز اکسید شده پس از جذب سریع خون قرمز تیره شده و سطح آن خشک شده است، گاز سترون سستی مقدار زیادی خون و رطوبت جذب کرده و قرمز روشن شده است و هیچ اثر خون‌ایستی از خود نشان نداده است. این حاکی از عملکرد خون‌ایستی به دلیل وجود گروه‌های کربوکسیل است [۶۷]. He و همکاران [۶۸] گاز بافته شده بر پایه سلولوز

برای کاربرد خون‌ایستی (hemostasis) و رفع مشکل تجزیه زیستی، سلولوز به طور کلی از اکسند هایی مانند نیتروژن دی اکسید (NO_2)، نیتروژن دی اکسید/کربن تتراکلرید (NO_2/CCl_4) و ۶،۶،۲،۲ تترامتیل پیپریدین-۱-اکسیل (TEMPO) اکسید می‌شود [۵۷-۵۹]. در جدول ۲، روش‌های اکسایش بررسی شدند. مطابق با ساختار سلولوز اکسید شده در شکل ۳، گروه الکلی اتم کربن ۶ در اثر اکسایش به گروه‌های کربوکسیل تبدیل شده است، تشکیل گروه عاملی کربوکسیل تا ۳۰٪، نشان‌دهنده قابلیت زیست تجزیه پذیری در بدن است، همچنین این گروه عاملی می‌تواند با پروتئین‌های موجود در خون تعامل داشته باشند که این برهم کنش‌ها موجب جذب و فعال سازی پلاکت‌ها می‌شود و در نتیجه به تشکیل لخته خون کمک می‌کند [۶۰-۶۲].

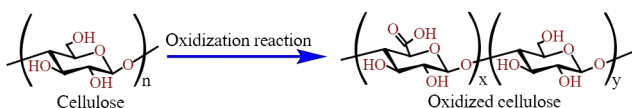
۲-۲-۱۱ اکسایش نیتروژن دی اکسید

Demirekin و همکاران [۶۴] برای ساخت پودر سلولوز اکسید شده از گاز نیتروژن دی اکسید (NO_2) استفاده کردند، طبق گزارش آن‌ها گاز نیتروژن دی اکسید در دمای 35°C در تماس با سلولوز



شکل ۲- ریسندگی سلولوز بازسازی شده پس از گذراندن مراحل حمام انعقادی، کشش الیاف، جمع کردن الیاف [۵۳].

Fig. 2. Spinning regenerated cellulose after going through the steps of coagulation bath, fiber stretching, fiber gathering [53].



شکل ۳- ساختار شیمیایی سلولوز و سلولوز اکسید شده [۶۳].

Fig. 3. Chemical structure of cellulose and oxidized cellulose [63].

جدول ۲- مقایسه روش های اکسایش سلولوز بازسازی شده.

Table 2. Comparison of oxidation methods of regenerated cellulose.

Type of oxidation	Process conditions	Price	Commercial capability	Process speed	Features	Reference
Nitrogen dioxide	Dangerous (corrosive and highly flammable gas)	High price (gas storage equipment)	Commercialization ability	Low speed	Maintaining crystallinity and purity	[73,74]
Nitrogen dioxide/ carbon tetrachloride	Dangerous (both are dangerous except in the form of gas and are harmful to the nervous system and kidneys)	Low price	Commercialization ability	High speed	The possibility of impurity	[75]
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO)	Dangerous (corrosion of skin and surfaces)	Low price	It is not commercial	Low speed	The possibility of impurity	[76]

به طور کامل جذب شدند. Yuan و همکاران [۷۰] یک کامپوزیت بر پایه سلولوز باکتریایی اکسیده (OBC)، کلاژن و کیتوسان طراحی کردند. نتایج آزمون ضدباکتری نشان دادند، OBC در مقایسه با ORC مانع بیشتری برای رشد باکتری های *E. coli* و *S. aureus* شد. این کامپوزیت قابلیت خون ایستی و خواص ضدباکتریایی خوبی از خود نشان داد. این محصول عملکرد انعقادی در دو مدل خونریزی کبد موش صحرایی با خون از دست رفته کمتری (حدود ۶۰ g) نسبت به نمونه سلولوزی موجود در بازار نشان داد. همچنین در مدت ۸۶ s باعث انعقاد و ایجاد سدی در برابر خونریزی شد. با استفاده از رنگ آمیزی بافتی مقدار یاخته های التهابی پس از ۷ و ۳۰ روز پس از کاشت بسیار کم نشان داده شد. این کامپوزیت پس از گذشت ۳۰ روز روند کاهشی در وزن نشان داد، به طوری که در روز ۳۰ حدود ۹۸٪ تخریب شد که گویای تخریب پذیری است. برای روش اکسایش با استفاده از TEMPO گزارشی مبتنی بر کاربرد زیستی ندارد، همچنین این روش در مقیاس صنعتی اجراپذیر نیست [۷۱،۷۲].

۳- سازوکار انعقاد

۳-۱ سازوکار کلی انعقاد خونریزی و روش های ارزیابی آن

به طور طبیعی پس از آسیب دیدن بافت و ایجاد زخم، بدن سازوکار پیچیده و هماهنگی را برای ترمیم آغاز می کند. این سازوکار مطابق شکل ۴ متشکل از چهار مرحله خون ایستی (hemostasis)، التهاب

اکسیده بازسازی شده (oxidized regenerated cellulose, ORC) و کیتوسان به منظور زخم پوش خون ایستان تولید کردند. برای بررسی عملکرد سرعت انعقاد، نمونه های ORC خالص با ۲۷۰ ثانیه، سلولوز اکسیده بازسازی شده-کیتوسان به طور میانگین با ۲۸۰ ثانیه و سدیم سلولوز اکسیده بازسازی شده-کیتوسان با زمان ۱۸۳ ثانیه مقایسه شدند. نتایج نشان داد، اسیدینگی موجب افزایش اثر خون ایستی شده و کاهش pH به تجمع پلاکت های خونی و قهوه ای شدن الیاف منجر می شود. در این کار اثر مثبت افزایش جرم مولکولی کیتوسان بر عملکرد خون ایستی مشخص شد. یک گاز بافته شده بر پایه کربوکسیل متیل کیتوسان و ORC توسط Chang و همکاران ساخته شد.

۲-۲-۱۳ اکسایش TEMPO

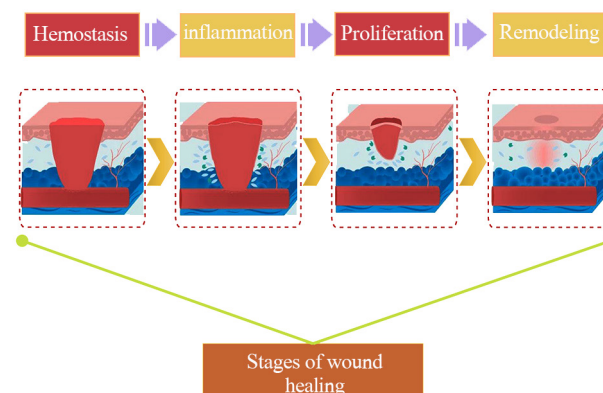
Cheng و همکاران [۶۹] اسفنج بر پایه سلولوز اکسید شده ساختند. برای اکسایش پودر نانوسلولوز به محلول ۶،۶،۲،۲ تترامتل پیریدین-۱-اکسیل و سدیم برمید اضافه شد. سپس، برای ختنی سازی سدیم هیدروکسید اضافه شد. در نهایت با افزودن اتانول اکسایش تکمیل شد. پودر حاصل با آب مقطر شسته شد و در اثر انجماد کاملاً خشک شد. برای بررسی خون ایستی از گوش و کبد خرگوش استفاده شد. اسفنج سلولوز اکسید شده زمان خون ایستی بسیار کوتاهی در حدود ۱۴ ثانیه داشت و به طور چشم گیری مقدار خونریزی را کاهش داد. در هفته اول پاسخ التهابی شروع شد و سپس افزایش فیبروبلاست نشان داده شد. در هفته دوم التهاب کاهش یافته و بهبود زخم سرعت یافته بود. در روز ۲۱ ام تمام التهاب از بین رفت و مواد

همراه است، مرحله التهاب نام دارد. این مرحله معمولاً ۱ تا ۳ روز پس از آسیب رخ می‌دهد [۸۲-۸۴]. مرحله پس از التهاب، تکثیر است که تا ۲۰ روز پس از مرحله التهاب طول می‌کشد. در تکثیر، درشت‌خوارهای ضدالتهاب و ترمیم‌کننده زخم تولید شده که موجب رگ‌زایی می‌شوند. همچنین بافت پوششی یاخته‌ها به وسیله یاخته‌های بنیادی شروع به ترمیم می‌کنند [۸۵-۸۸].

آخرین مرحله در ترمیم زخم، بازسازی است. طول این مرحله بین چند هفته تا چند سال متناسب با اندازه زخم، شرایط بیمار و نوع درمان متغیر است. در بازسازی بافت تخریب‌شده به کمک درشت‌خوارها ترمیم می‌شود و استحکام افزایش می‌یابد [۸۹،۹۰]. با وجود تمام شرایط مناسب در ترمیم زخم، زخم بهبودیافته هیچ وقت استحکام کششی کامل را به دست نمی‌آورد. به طور کلی نهایت استحکام کششی که بافت ترمیم شده می‌تواند به دست آورد، ۳۰٪ تا ۸۰٪ بافت طبیعی است [۹۱،۹۲].

بنابراین خون‌ایستی در جراحات پیش‌آمده، اولین و مهم‌ترین مرحله در فرایند ترمیم بافت آسیب‌دیده است. حدود ۷٪ تا ۸٪ وزن بدن را خون تشکیل داده است، بنابراین در انسان بالغ به طور متوسط ۵ تا ۶ لیتر از حجم بدن را خون تشکیل می‌دهد. این در حالی است که اگر بدن حداقل ۳۰٪ این مقدار یعنی چیزی حدود ۱/۵ لیتر خون را از دست بدهد، احتمال بروز کما و آسیب‌های جدی به مغز را افزایش می‌دهد. در این شرایط، اکسیژن‌رسانی به مغز به شدت کاهش می‌یابد و فرد ممکن است، به حالت کما برود. بنابراین خون‌ایستی در حفظ یکپارچگی سامانه گردش خون و جلوگیری از دست‌دادن بیش از حد خون نقش کلیدی دارد. در این راستا، استفاده از مواد خون‌ایستان مانند پودرهای خون‌ایستان افزون بر روش‌های فیزیکی مانند اعمال فشار در موضع خونریزی‌دهنده یا بالا نگه‌داشتن ناحیه آسیب‌دیده، می‌تواند به تسریع فرایند انعقاد کمک کند و با ایجاد سدی فیزیکی در محل زخم، خونریزی را متوقف کند. این مواد با فعال‌سازی فاکتورهای انعقادی و تسهیل تجمع پلاکت‌ها، به‌ویژه در شرایط بحرانی، می‌توانند جان بیماران را نجات دهند و از عوارض جدی ناشی از خونریزی جلوگیری کنند. بنابراین، آشنایی با روش‌های مؤثر بندآورندگی خون و استفاده از آن‌ها در شرایط اورژانسی ضروری است، برای هر فردی که با مراقبت‌های پزشکی سر و کار دارد.

برای ارزیابی مقدار بندآورندگی خون، انجام حداقل یکی از آزمون‌های زمان تشکیل لخته (clotting time, CT) و زمان خونریزی (bleeding time, BT) ضروری است. آزمون CT زمان لازم برای تشکیل لخته خون را با جمع‌آوری نمونه خون و افزودن کلسیم به آن اندازه‌گیری می‌کند که معمولاً مدت ۱۲ s تا ۱۵ s در محدوده نرمال



شکل ۴- مراحل ترمیم زخم.

Fig. 4. Stages of wound healing.

(inflammation)، تکثیر (proliferation) و بازسازی (remodeling) است [۲۵-۲۸].

اولین اتفاقی که با آسیب دیدن بافت رخ می‌دهد، خون‌ایستی است. در این مرحله، آنزیم‌ها به منظور قطع خونریزی فعال می‌شوند و نقش کلیدی در فعال‌سازی پلاکت‌ها ایفا می‌کنند. پلاکت‌ها با تجمع در محل آسیب، تشکیل لخته خون را آغاز کرده و به مسدود کردن خونریزی کمک می‌کنند. آبشار انعقادی (coagulation cascade) فرایند پیچیده‌ای است که هنگام آسیب به رگ‌های خونی فعال می‌شود و شامل مجموعه‌ای از عوامل انعقادی است که به صورت مرحله‌ای فعال می‌شوند [۷۷]. این فرایند در مرحله خون‌ایستی از ترمیم زخم آغاز می‌شود و نقش اساسی در تشکیل فیبرینوژن و فیبرین دارد. در این مرحله، هنگامی که رگ خونی آسیب می‌بیند، پلاکت‌ها به محل آسیب می‌چسبند و با آزادسازی آنزیم‌ها، از جمله ترومبین، پروتئین فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کنند [۷۸]. فیبرین به شکل یک شبکه لخته خون عمل کرده و با چسباندن پلاکت‌ها و گویچه‌های قرمز خون، خونریزی را متوقف می‌کند. این فرایند هم‌زمان با انقباض عروق خونی برای کاهش جریان خون به ناحیه آسیب‌دیده انجام می‌شود [۷۹]. همچنین فعال‌شدن پلاکت‌ها دو هدف آزادسازی فاکتورهای رشد و فعال‌شدن سامانه ایمنی را به دنبال دارد [۸۰].

پس از ایجاد آسیب، یاخته‌های بافت آسیب‌دیده می‌میرند، این یاخته‌ها با آزادسازی سیتوکین‌ها و فاکتورهای التهابی وجود خطر را هشدار می‌دهند و سیتوکین‌ها می‌توانند به جذب یاخته‌های ایمنی و التهابی کمک کنند و نیز فرایندهای ترمیم بافت را تحریک کند [۸۱]. این هشدار موجب فعال‌سازی عواملی مانند نوتروفیل‌ها، لکوسیت‌ها و لیزوزوم‌ها شده که با ریز موجودات بیماری‌زا و خارجی مقابله کنند. این مرحله که پس از خون‌ایستی رخ می‌دهد و با درد و تورم

خون را افزایش می دهد و روند انعقاد خون را تا تشکیل لخته فبرین تسریع می کند [۹۹]. همچنین، این فریند می تواند یک ژل ضعیف خونی شبیه به لخته کاذب را به عنوان مانعی برای مسدود کردن جریان خون تشکیل دهد. افزون بر این، گروه کربوکسیل روی سطح می تواند با فعال سازی خودکار فاکتور انعقادی XII، انعقاد را آغاز کند. برای استفاده بلندمدت، سلولوز بازسازی شده اکسیده همچنین به دلیل بار منفی، عفونت باکتریایی زخم را مهار می کند. لوئیس و همکاران [۱۰۰] دریافتند، سلولوز اکسیده بازسازی شده دارای مساحت سطح بیشتر، اثر باکتری کشی معادل و خواص خون ایستی برتر در شرایط درون تنی تحت شرایط غیرهپارینی شده و هپارینه شده نسبت به سلولوز با ساختار الیاف سازمان یافته است. اما محدودیت هایی در کاربرد بافت های حساس مانند سامانه های عصبی و قلبی دارد، زیرا pH کم ناشی از مقدار زیاد گروه های کربوکسیل می تواند موجب التهاب یا مرگ یاخته ای و آسیب بافتی شود. مقدار pH سلولوز اکسیده بازسازی شده اثر شایان توجهی بر فرایند انعقاد خون و عملکرد خون ایستی آن دارد. در شرایط اسیدی، سلولوز اکسیده بازسازی شده می تواند اثرهای سوزاننده موضعی و بافت مردگی (necrosis) انعقادی ایجاد کند که به مهار خونریزی کمک می کند. این pH کم ممکن است، باعث غیرفعال شدن برخی از فاکتورهای انعقادی بدن و تضعیف سامانه انعقادی شود. از سوی دیگر، pH قلیایی می تواند به بهبود جذب مایعات و افزایش کارایی ORC در کنترل خونریزی کمک کند. در این شرایط، زنجیرهای سلولوزی بازتر شده و قابلیت جذب مایعات بیشتری را پیدا می کنند که این موضوع می تواند به بهبود عملکرد خون ایستی منجر شود. افزون بر این، pH بر فعالیت ضدباکتریایی سلولوز اکسیده بازسازی شده نیز اثر دارد. pH مناسب می تواند از رشد باکتری های گرم مثبت و منفی جلوگیری کند، در حالی که pH نامناسب ممکن است باعث کاهش خاصیت ضد میکروبی آن شود [۱۰۱].

۴- کاربردهای بالینی و منعقد کننده های تجاری

خون ایستان های تجاری از کشورهای مختلف، از جمله آمریکا، آلمان و سایر کشورهای اروپایی، ابزارهای حیاتی در مدیریت جراحات و کنترل خونریزی های حاد هستند. QuikClot یکی از معروف ترین خون ایستان های آمریکایی است که با استفاده از مواد معدنی به سرعت خونریزی را متوقف می کند و به ویژه در شرایط اورژانسی مؤثر است. این محصول دارای سرعت عمل زیاد در کنترل خونریزی است، اما ممکن است باعث سوزش یا ناراحتی در محل زخم شود و قیمت

قرار دارد [۹۳]. در مقابل، آزمون BT زمان لازم برای توقف خونریزی از یک برش کوچک را اندازه گیری می کند و نتایج آن معمولاً بین ۳ min تا ۵ min گزارش می شود. این دو آزمون به پزشکان کمک می کند تا اختلالات خون ایستی و مشکلات انعقادی را شناسایی کنند. ارزیابی فیزیکی بیمار نیز به عنوان ابزار کلیدی در تشخیص اختلالات خون ایستی مطرح است. معاینه پوست، بررسی پاها برای تشخیص خون لختگی (thrombosis) و ارزیابی زمان خونریزی از جمله روش های مهم در این زمینه هستند [۹۴]. همچنین، ارزیابی سطح هوشیاری بیمار پس از استفاده از پودر خون ایستان می تواند نشان دهنده اثر آن بر وضعیت عمومی بیمار باشد. از مقیاس Glasgow Coma (glasgow coma scale, GCS) برای این ارزیابی استفاده می شود که شامل پاسخ های چشمی، کلامی و حرکتی است [۹۵]. تصویربرداری ها با برش نگاری رایانه ای (computed tomography, CT) و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (magnetic resonance imaging, MRI) نیز در شناسایی خونریزی های داخلی بسیار مؤثر هستند. CT به پزشکان کمک می کند تا محل و شدت خونریزی را مشخص کنند، در حالی که MRI اطلاعات دقیق تری درباره وضعیت عروق و بافت های نرم ارائه می دهد [۹۶]. در نهایت، بررسی سطح فیبرینوژن و شمارش پلاکت ها نیز برای ارزیابی فرایند لخته شدن اهمیت دارد. فیبرینوژن که در کبد تولید می شود، نقش کلیدی در تشکیل لخته دارد و مقادیر طبیعی آن برای مردان ۳۷۵-۲۰۰ mg/dL و برای زنان ۴۳۰-۲۰۰ mg/dL است. شمارش طبیعی پلاکت ها بین ۱۵۰,۰۰۰ تا ۴۵۰,۰۰۰ پلاکت در میکرولیتر است. اندازه گیری این پارامترها پیش و پس از استفاده از پودر خون ایستان می تواند اثر آن بر فرایند لخته شدن را نشان دهد [۹۷].

۳-۲ سازوکار انعقاد سلولوز اکسیده بازسازی شده

سلولوز اکسیده بازسازی شده یک پلی ساکارید واسرشته (denaturated) است که معمولاً از سلولوز با اصلاح شیمیایی به دست می آید. تا به امروز، از سلولوز و نیز مشتقات آن به طور گسترده به عنوان محصولات پزشکی مانند عوامل خون ایستان، زخم پوش و حامل های دارو به دلیل خواص زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، سمیت کم و هزینه نسبتاً کم استفاده شده است [۹۸]. سلولوز بازسازی شده اکسیده به عنوان ماده خون ایستان قابل جذب، دارای خواص منحصر به فردی است. به عنوان مثال، هنگامی که سلولوز اکسیده بازسازی شده روی محل خونریزی اعمال می شود، سلولوز اکسیده بازسازی شده می تواند بیشتر مایع موجود در خون را جذب کند و پروتئین های خون، پلاکت ها و گویچه های قرمز خون را به دام بیاورد، سپس غلظت فاکتورهای انعقاد

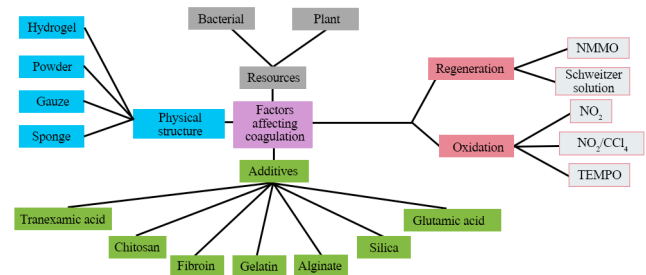
آن معمولاً بیشتر از برخی محصولات مشابه است [۱۰۲]. در میان محصولات آلمانی، Celox یکی از گزینه‌های برجسته است که با استفاده از ذرات ژئولیتی لخته خون تشکیل می‌دهد و برای بیمارانی مفید است که داروهای ضد انعقاد مصرف می‌کنند. با وجود این، هزینه بیشتر، نیاز به آموزش خاص برای استفاده صحیح و بافت‌مردگی به دلیل ایجاد گرما به وسیله ژئولیت از معایب آن به شمار می‌آید [۱۰۳]. محصولات اروپایی نیز گزینه‌های مناسبی ارائه می‌دهند، به عنوان مثال، TraumaPak یک محصول باکیفیت است که طراحی کاربرپسند آن برای استفاده سریع در شرایط اورژانسی مناسب است. در شرایط نامناسب، مانند pH کم یا دماهای زیاد، کارایی آن کاهش می‌یابد و این موضوع می‌تواند موجب ضعف در کنترل خونریزی شود، همچنین قیمت نسبتاً زیاد این محصول ممکن است، دسترسی را محدود کند. محصول Equitamp متعلق به شرکت Herrenknecht است. محصول Equitamp به عنوان منعقدکننده خونریزی دارای نقاط قوت و ضعفی است که می‌تواند اثر زیادی بر کارایی آن در شرایط بالینی داشته باشد. از جمله نقاط قوت این محصول، عملکرد خون‌ایستی مؤثر آن است که به طور خاص می‌تواند خونریزی را کنترل کند. Equitamp با ایجاد بستر انعقادی و جذب مایعات، غلظت فاکتورهای انعقادی را در محل زخم افزایش می‌دهد. این ویژگی به ویژه در شرایطی که نیاز به کنترل سریع خونریزی وجود دارد، بسیار حائز اهمیت است. سازوکار جذب آب Equitamp به تسریع فرایند انعقاد کمک می‌کند و این محصول دارای خواص باکتری‌ایستان (bacteriostatic) است که می‌تواند از رشد باکتری‌های گرم مثبت و منفی جلوگیری کند و در نتیجه احتمال عفونت زخم را کاهش دهد. همچنین، Equitamp معمولاً از مواد زیست‌سازگار ساخته شده است که باعث کاهش واکنش‌های ناخواسته در بدن می‌شود. با وجود این، Equitamp نیز نقاط ضعفی

دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. یکی از محدودیت‌های اصلی آن عدم توانایی برای کنترل خونریزی در زمان کوتاه و شرایط بحرانی است. این موضوع ممکن است، به دلیل وابستگی آن به عملکرد سامانه انعقادی طبیعی بدن باشد. همچنین، استفاده از زخم‌پوش‌های خون‌ایستان مانند Equitamp ممکن است به التهاب و عفونت منجر شود که این موضوع می‌تواند روند ترمیم زخم را کند کند. افزون بر این، برای دستیابی به اثر خون‌ایستی مطلوب، Equitamp نیاز به اعمال فشار روی محل زخم دارد. عدم توانایی در ایجاد فشار کافی یا استفاده نادرست از محصول ممکن است، به ناکارآمدی آن در کنترل خونریزی منجر شود. همچنین، مانند بسیاری از محصولات خون‌ایستی، ممکن است برخی افراد نسبت به مواد موجود در Equitamp واکنش‌های حساسیتی نشان دهند که این موضوع می‌تواند بر کارایی آن اثر بگذارد [۱۰۴]. منعقدکننده خون HemCon به عنوان راهکار مؤثری برای کنترل خونریزی در شرایط حاد و بحرانی شناخته می‌شود و به ویژه در محیط‌های نظامی و پزشکی اورژانسی کاربرد دارد. از مزایای آن می‌توان به سرعت زیاد انعقاد (مدت کمتر از ۳۰ s)، خواص ضدباکتری و زیست‌سازگاری اشاره کرد که آن را به گزینه مناسبی برای نجات جان بیماران تبدیل می‌کند. با وجود این، استفاده از HemCon با چالش‌هایی نیز همراه است؛ نتایج متغیر در زخم‌های بزرگ، وابستگی به روش صحیح استفاده و محدودیت در مطالعات انسانی از جمله معایب این زخم‌پوش هستند. بنابراین، در انتخاب و استفاده از HemCon باید دقت کافی صورت گیرد تا بهترین نتایج حاصل شود [۱۰۵]. در نهایت، انتخاب بندآورنده مناسب باید براساس نوع جراحت و وضعیت بیمار انجام شود؛ زیرا هر یک از این محصولات دارای مزایا و معایب خاص خود هستند که می‌توانند در مدیریت مؤثر خونریزی‌ها کمک کنند. آگاهی از نوع

جدول ۳- مقایسه بین مواد منعقدکننده خونریزی تجاری و سلولوز اکسید شده بازسازی شده بر اساس نوع زخم، مقدار خون جذب شده و سرعت انعقاد [۱۰۸-۱۰۶].

Table 3. Comparison between commercial bleeding coagulants and oxidized regenerated cellulose based on wound type, absorbed blood amount and coagulation speed [106-108].

Type of Coagulant	Application	Blood absorption (grams)	Coagulation speed (seconds)
TraumaPak	Big wounds and heavy bleeding	25	30
Celox	Deep wounds and heavy bleeding	20	25
HemCon	Acute wounds and sports injuries	22	28
Surgicel (ORC)	Surgical wounds	15	35
Traumastem (Non-regenerated)	Deep wounds and surgery	21	211.2



شکل ۵- عوامل مؤثر بر عملکرد انعقادی سلولوز.

Fig. 5. Factors affecting the coagulation function of cellulose.

زخم، زمان انعقاد و مقدار خون جذب شده مطابق جدول ۳ می تواند به تصمیم گیری بهتر در مواقع اورژانسی کمک کند و در نهایت باعث نجات جان بیماران شود.

۵- بررسی مقدار خون ایستانی سلولوز اکسیده بازسازی شده

مطابق شکل ۵، عملکرد ORC به عنوان خون ایستان (ماده منعقد کننده خون)، متأثر از عواملی مانند منشأ، اکسایش و بازسازی است. مواد خون ایستان بر اساس ساختار به طور کلی به چهار دسته هیدروژل، اسفنج، پودر و گاز تقسیم بندی می شوند. از نظر کاربردی به نظر می رسد، اسفنج ها و الیاف بافته شده نیازمند نیرویی خارجی برای نگه داری روی زخم باشند، پس به نظر می رسد، برای عمل های جراحی مناسب نباشند که به باقی ماندن زخم پوش در بدن نیاز است. اسفنج و الیاف بافته شده کاربردی کمی برای زخم های عمیق دارند زیرا نمی توانند به عمق زخم نفوذ کرده و منشأ خونریزی را به سرعت مسدود کنند. این در حالی است که محصولات اسفنجی و بافته شده به دلیل ساختار آن ها قابلیت جذب خون زیادی دارند. خون ایستان های هیدروژلی نیز ظرفیت جذب خوب، چسبندگی به زخم و استحکام فیزیکی خوبی دارند که موجب می شود، در برابر جریان خون شسته نشوند، البته در هیدروژل ها نیز به دلیل عدم دسترسی به زخم های عمیق، از سرعت خون ایستانی کاسته می شود. در بین حالت های فیزیکی مختلف پودر های خون ایستان قابلیت دسترسی به زخم های عمیق را دارند و می توانند جریان خون را مسدود کنند، اما چون پودر ها استحکام مکانیکی کافی ندارند، در مقابل آسیب های شدید که جریان خون شدیدی دارند، شسته می شوند.

۱-۵ پودرها

پودر های خون ایستان دارای ویژگی های منحصر به فردی هستند که

آن ها را به ابزاری حیاتی در کنترل خونریزی تبدیل کرده است. این محصولات عملکرد سریعی دارند و با جذب پلاسمای خون و تغلیظ فاکتور های انعقادی مانند پروترومبین، به سرعت فرایند خون ایستی را آغاز می کنند. افزون بر این، عدم ایجاد گرما در محل خونریزی و سهولت استفاده از دیگر ویژگی های برجسته این محصولات است. موارد کاربرد این پودر ها شامل کنترل خونریزی های ناشی از تروما، جراحات جنگی، بریدگی ها، خراشیدگی ها و نیز استفاده در بیماران مصرف کننده دارو های ضد انعقاد است [۱۰۹]. این محصولات در جراحی های مختلف مانند قلب و عروق، گوش و حلق و بینی، ارتوپدی، لاپاراسکوپی و حتی در موارد خاص مانند خونریزی بینی یا بیماران دیابتی نیز کاربرد دارند [۱۱۰]. پودر های خون ایستان با تسریع فرایند انعقاد و کاهش زمان خونریزی، نقش مهمی در حفظ جان بیماران و کاهش هزینه های درمانی ایفا می کنند.

Demirekin و همکاران [۶۴] نمونه های سلولوز اکسیده بازسازی شده را با پودر جدیدی با استفاده از دو یون فلزی مختلف که سدیم و پتاسیم بودند، با روش چند مرحله ای تهیه کردند. خواص شیمیایی با طیف سنجی زیر قرمز، میکروسکوپ الکترونی پویشی، طیف سنجی پراش پرتو X انجام دادند که ساختار اکسید شده و بلورینگی مشابه پودر ها را نشان داده بود. مطالعات درون تنی با موش ها نشان داد، هر دوی این مواد می توانند به عنوان ماده خون ایستان استفاده شوند. برتری اصلی این مطالعه این بود که روش سنتز به راحتی با کاربردهای صنعتی سازگار بود. در نتیجه، نمونه های پودر سنتز شده در این مطالعه ساختار پودری متخلخل و ریز با فعالیت خون ایستی و باکتری کشی کارآمد را نشان دادند. نتایج امیدوار کننده ای برای توسعه پودر قابل تجزیه زیست تخریب پذیر، باکتری کش و آسان برای کاربردهای خونریزی با اهمیت وجود یون های سدیم در دستیابی به فعالیت خون ایستی بهتر و سریع تر به دست آمد این پودر با خاصیت انعقادی و ساختار فیزیکی که دارد، مناسب برای زخم های عمیق است، این در حالی است که به دلیل عدم استحکام فیزیکی در برابر جریان خون و حتی شرایط محیطی ممکن است، شسته شده و از روی محل آسیب جدا شوند.

Sezer و همکاران [۱۱۱] درباره پودری ترکیبی از ژلاتین و سلولوز اکسید شده مطالعه کردند. ماده ای ایجاد کردند که هم زیست سازگار و هم به طور مؤثر خون ایستان بود، ژلاتین به دلیل ظرفیت جذب و تورم زیاد به عنوان جاذب خونی استفاده شده است. آزمایش های لخته شدن خون روی میکروذرات دارای پیوندهای عرضی در نسبت های مختلف نشان داد، ماده ژلاتین-سدیم سلولوز اکسید شده در ترکیب درصد معین بهترین نتایج را در مقایسه با سایر گروه های

۵-۲ گازها

گازهای خون ایستان به عنوان مواد شیمیایی یا زیستی شناخته می شوند که به تسریع فرایند انعقاد خون کمک کرده و نقش حیاتی در کنترل خونریزی در شرایط اورژانسی ایفا می کنند. گازهای خون ایستان با ایجاد سد مکانیکی در محل زخم، جریان خون را محدود کرده و از ادامه خونریزی جلوگیری می کنند [۱۱۴]. این گازها کاربردهای گسترده ای دارند، از جمله در اورژانس تروما برای کنترل خونریزی شدید و فوری، در جراحی های بزرگ برای کاهش خطر عوارض ناشی از خونریزی و در پزشکی نظامی برای نجات جان سربازان در میدان جنگ یا شرایط بحرانی [۱۱۵].

Wu و همکاران [۱۱۶] نمونه ای از پارچه بافته شده از سلولوز اکسید شده بازسازی شده تهیه کردند. آن ها نمونه های با نسبت مولی متغیر گروه کربوکسیل-سدیم هیدروکسید (۱/۴، ۱/۲، ۱/۳، ۱/۱) را بررسی کردند. نتایج الیاف با نسبت ۳/۴ (کربوکسیل-سدیم هیدروکسید) بهترین زمان خون ایستی را حدود ۱۰۲ s و کمترین مقدار خون از دست رفته حدود ۲/۴۵۸ g نشان داد. همان طور که براساس عملکرد گروه های کربوکسیل انتظار می رفت، با افزایش گروه های کربوکسیل عمل انعقاد بهتری صورت گرفت. اثر دیگری در آزمون های حیوانی ناشی از گروه های کربوکسیل و سدیم مشاهده شد که گویای تشکیل حالت ژلی است، این حالت ژلی موجب بسته شدن رگ ها شده بود. برای تنظیم حالت ژلی مشاهده شد، در مقادیر بیشتر گروه های کربوکسیل سرعت خون ایستی کاهش یافت. این نمونه سلولوز بازسازی شده، زمان ۲۴ s سریع تر از نمونه های تجاری عملکرد داشته است. با بررسی نتایج می توان گفت، بهینه درصد گروه های کربوکسیل بین حداقل ۱۶٪ و حداکثر ۳۰٪ است. این پارچه بافته شده به دلیل حالت فیزیکی، قابلیت استفاده در زخم های ناهموار و درون تنی را ندارد.

Cheng و همکاران [۱۱۷] از سلولوز ریزبلوری یک پارچه منعقد کننده ارزان و با کاربری مناسب تولید کردند. سلولوز ریزبلوری نرخ تورم کم، اندازه ذرات کمتری دارد. نتایج آزمون کشت یاخته ای نشان داد، مدت ۴۸ h پس از کشت تکثیر یاخته ای افزایش یافت و تمام یاخته ها زنده ماندند. نتایج بافتی، تخریب پذیری چهار هفته ای سلولوز اکسید شده را نشان دادند، همچنین تأیید شد، سلولوز اکسید شده زیست سازگاری خوبی با یاخته ها و حیوانات دارد. خون ایستی سلولوز اکسید شده بررسی شد که به توانمندی فاکتورهای انعقادی ذاتی منجر شد. یکی از فاکتورهای انعقاد خون، ترومبین است که با تولید ترومبین، فیبرین به سرعت تولید می شود و سرعت انعقاد را افزایش می دهد. انعقاد خونریزی نشان دهنده ایجاد لخته پایدار در داخل رگ ها است.

دارای سدیم سلولوز اکسید شده نشان داد. همچنین ژلاتین-سدیم سلولوز اکسید شده نسبت به ژلاتین و سدیم سلولوز اکسید شده به تنهایی نتایج بهتری از فعال سازی پلاکتی را به همراه داشت. افزون بر این، مطالعات زیست سازگاری در شرایط آزمایشگاهی نشان داد، اگرچه ژلاتین-سدیم سلولوز اکسید شده هیچ اثر سمیتی در مدت ۲۴ h نداشت و یک ماده ایمن تر را معرفی کرد، اما شبکه ژلاتین در برابر فشار جریان خون مقاومتی نشان نداده و شسته شده است استفاده از ژلاتین در کامپوزیت های خون ایستان در کنار فواید بسیاری که دارند، به دلیل حساسیت نسبت به دما در زمینه ذخیره سازی و نگهداری محدود می شوند. ژلاتین به تنهایی خاصیت انعقادی دارد، اما در صورت استفاده از عامل شبکه کننده، به استقامت کافی در برابر جریان خون دست می یابد. اکثر عوامل شبکه کننده در صورت استفاده در درصد های زیاد سمیت نشان می دهند، این در حالی است که شبکه ای کننده های بدون سمیت زمان رسیدن به استحکام ژل طولانی تری دارند.

Sezer و همکاران [۱۱۲] یک پودر سلولوز اکسید شده بازسازی شده را به عنوان خون ایستان با اتصال شیمیایی با ژلاتین و گلو تار آلدهید به عنوان عامل شبکه ای کننده ساختند. مطالعات زیست سازگاری در شرایط آزمایشگاهی نشان دادند، ژل سدیم سلولوز اکسید شده بازسازی شده هیچ اثر سمیتی به مدت ۲۴ h نداشت و یک ماده ایمن تر معرفی شد. این در حالی است که در این پژوهش از گلو تار آلدهید که عامل شبکه ای کننده سمی به شمار می رود، استفاده شده است و نتایج سمیت و آزمون یاخته ای برای یک دوره ایمن گزارش نشده است.

Seguchi و همکاران [۱۱۳] اثر خون ایستی پودر سلولوز کاهش یافته اکسید (ORC) در جراحی برش استخوان (Osteotome) را بررسی کردند. این مطالعه نشان داد، استفاده از پودر سلولوز کاهش یافته اکسید (ORC) به عنوان عامل خون ایستان در جراحی برش استخوان، به ویژه در بیماران مبتلا به شکاف لب و کام (cleft lip cleft palate, CLCP) می تواند به طور شایان توجهی خونریزی را کاهش دهد. با وجود نبود تفاوت های آماری معنادار در زمان عمل بین گروه ها، نتایج نشان داد، ORC در هر دو گروه، به ویژه در گروه مبتلا به CLCP، به بهبود کنترل خون ایستی کمک کرده است. همچنین، علائم پس از عمل مانند تورم و تب در بیماران تحت درمان با ORC بیشتر مشاهده شد، که نیازمند بررسی های بیشتری است. به طور کلی، ORC می تواند ابزاری مؤثری برای کاهش از دست دادن خون در جراحی های پیچیده فک باشد و قابلیت استفاده گسترده تری در شرایط بالینی مختلف دارد.

سلولوز اکسید شده از خود خواص فیزیکی شیمیایی و خواص زیستی عالی به عنوان ماده خون ایستان نشان داد.

Shefa و همکاران [۱۱۸] پارچه ترکیبی از سلولوز اکسید شده و فیبروئین که حاوی ترومبین بوده را ساختند و اثر افزایش ترومبین و فیبروئین را بررسی کردند. علت استفاده از فیبروئین در الیاف خون ایستان این است که فیبروئین از تبدیل فیبرینوژن به وجود می آید، نقش اساسی در خون ایستی دارد. این پروتئین با تشکیل شبکه ای از رشته های نامحلول در محل آسیب، لخته ای پایدار ایجاد می کند که مانع از ادامه خونریزی می شود. همچنین، فیبروئین با کمک فاکتور XIII پیوندهای کووالانسی بین زنجیرهای خود ایجاد کرده و پایداری لخته را افزایش می دهد. نتایج کار آن ها نشان داد، افزایش فیبروئین که نوعی پلیمر طبیعی است، خون ایستی سلولوز اکسید شده را افزایش داده است. ترومبین آنزیم مؤثری در خون ایستی است که به طور طبیعی در بدن وجود دارد، استفاده از ترومبین باعث کاهش مقدار خون از دست رفته شد. این ماده خون ایستان زمان خون ایستی را به طور چشم گیری در حدود مدت ۱۰۰ S کاهش داد. در آزمون های یاخته ای، استفاده از فیبروئین سازگاری خوبی با یاخته ها نشان داد. همچنین ترومبین رفتاری بدون سمیت و همراه با زنده نگه داشتن یاخته ها را داشت. اگرچه با افزودن ترومبین خارجی به زخم عمل انعقاد تسریع می یابد، اما روش های استخراج ترومبین از خون شرایط پیچیده ای دارد و همچنین نیازمند نگهداری در دماهای کم است. این موارد باعث محدودیت استفاده در شرایط مختلف اورژانسی می شود.

Ouyang و همکاران [۱۱۹] پارچه ای برای زخم پوش بر پایه آلژینات و سلولوز اکسید شده ساختند که خون ایستی سریع، فعالیت ضدباکتریایی، ارتقای التیام و تخریب درون تنی را نشان دادند. از سدیم آلژینات به دلیل اینکه پلیمر طبیعی با جذب آب و ترشحات زخم، به تشکیل ژل مؤثر کمک می کند استفاده شده است. این ژل نه تنها از پخش جانبی ترشحات جلوگیری می کند، بلکه خاصیت خون ایستی زیادی نیز دارد و به تسریع فرایند لخته شدن خون کمک می کند، همچنین ظرفیت جذب آب را برای زخم پوش خون ایستان افزایش می دهد، خون ایستی عالی در مدل خونریزی برش دم موش، مدل خونریزی کبدی و مدل خونریزی سرخرگ رانی نشان دادند. این زخم پوش توانست بهبود زخم های خراشیده را در شرایط آزمایشگاهی و زخم های ضخیم کامل پوست موش را در داخل بدن افزایش داد. به طور کلی، این زخم پوش ساخته شده ایمن، تجزیه پذیر و بسیار زیست سازگار و به عنوان زخم پوش چندمنظوره مفید بود.

Queirós و همکاران [۱۲۰] غشای خون ایستان بر پایه نانوسلولوز باکتریایی اکسید شده ساختند و آن را با نمونه اکسید نشده مقایسه

کردند. زیست سازگاری غشاهای نانوسلولوز باکتریایی از راه قابلیت آن ها برای القای تحریک، التهاب یا بافت مردگی در داخل بدن ارزیابی شد، این ماده با افزایش سرعت انعقاد خون و تسهیل تجمع گویچه های قرمز و فعال شدن پلاکت ها، به کاهش زمان خونریزی کمک می کند. پس از ۳، ۱۴ و ۵۶ روز از اعمال غشا، هیچ شواهد ماکروسکوپی التهاب، مانند قرمزی یا ترشحات اطراف نمونه های نانوسلولوز باکتریایی کاشته شده وجود نداشت. همه حیوانات در طول دوره مطالعه زنده ماندند و هیچ عفونت یا عوارض مربوط به جراحی در هر دو نمونه رخ نداد. واکنش بافت در نمونه های اکسید نشده در مقایسه با نمونه های اکسید شده مشهودتر بود، وجود بافت مردگی تنها در گروه آزمایشی اکسید نشده نیز گزارش شد. پس از ۵۶ روز در اطراف غشاهای نانوسلولوز باکتریایی اکسید شده، فرایند ترمیم زخم آشکارتر بود. نتایج نشان داد، واکنش اکسایش به طور عمده در لایه سطحی الیاف سلولوزی رخ می دهد. افزون بر این، شکل شناسی و بلورش غشاهای اکسایش یافته حفظ شد. گزارش ها نشان دادند، نانوسلولوز باکتریایی اکسید شده فعالیت خون ایستی بیشتری نسبت به نمونه اکسید نشده نشان می دهد. زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری غشاهای اکسید شده با کاشت غشاها در موش صحرایی ارزیابی شد و رفتار بسیار زیست سازگاری را نشان داد و تنها یک فرایند التهابی خفیف را آغاز کرد. سلولوز اکسید شده افزون بر افزایش انعقاد، باکتری کشی خوبی در شرایط آزمایشگاهی به دلیل وجود اسیدینگی گروه های کربوکسیل دارد.

۵-۳ اسفنج

اسفنج های خون ایستان ابزارهای مؤثری برای کنترل خونریزی و تسریع بهبود زخم هستند که از مواد زیست سازگار ساخته می شوند. سازوکار عمل آن ها بر پایه جذب سریع مایعات خون از راه ساختار متخلخل اسفنج است که باعث تجمع پلاکت ها، فعال سازی آنزیم های انعقادی و تشکیل لخته پایدار می شود. این محصولات در جراحی، اورژانس، دندان پزشکی و درمان زخم های مزمن کاربرد دارند [۱۲۱]. مزایای آن ها شامل عملکرد سریع و قابلیت جذب زیاد است که آن ها را به گزینه کارآمدی برای کنترل خونریزی در شرایط مختلف تبدیل می کند [۱۲۲].

Cheng و همکاران [۱۲۳] اسفنج های کامپوزیتی با واسطه نانوبلورهای سلولوز اکسید شده-آلژینات را با موفقیت آماده کرده و به طور هم زمان با یون کلسیم دوظرفیتی اتصال عرضی ایجاد کردند. کلسیم جز عناصری است که به طور ذاتی خاصیت انعقادی دارد. یکی از نقش های اصلی کلسیم، کمک به تبدیل پروترومبین به ترومبین

است. همچنین، کلسیم با فسفولیپیدها و سایر عوامل در تشکیل کمپلکس‌های پروترومبیناز همکاری می‌کند که موجب فعال‌سازی عوامل انعقاد بدن می‌شود. آزمایش‌های تخریب درون‌تنی نشان داد، تمام مواد توانستند پس از سه هفته به‌طور کامل و بدون واکنش التهابی تجزیه شوند. به‌ویژه، اسفنج کامپوزیتی نانوبلورهای سلولوز اکسید شده-آلژینات دارای ۳۰٪ سلولوز بدون سمیت یاخته‌ای، تخلخل و استحکام کششی بیشتری داشت و برای جذب ترشحات ناشی از زخم مفید بود و قابلیت جذب پلاکت‌ها و گویچه‌های قرمز را برای دستیابی به اثر خون‌ایستی سریع بهبود بخشید. در نتیجه، سرعت خون‌ایستی اسفنج کامپوزیت نانوبلورهای سلولوز اکسید شده-آلژینات دارای ۳۰٪ سلولوز بهترین زمان (حدود ۷۰ s) با کمترین مقدار هدررفت خون به ترتیب در مدل‌های ترومای شریان گوش خرگوش و آسیب کبدی بود [۶۹]. اگرچه اسفنج‌ها به دلیل ساختار متخلخلی که دارند، ظرفیت جذب زیادی دارند، اما به دلیل ساختار حجیمی که نسبت به سایر حالات فیزیکی دارند، نیازمند نیروی خارجی برای نگه داشتن در محل آسیب هستند.

رنجبر و همکاران [۱۲۴] اسفنجی برای کاربرد خون‌ایستی ساختند. هدف این کار افزایش عملکرد خون‌ایستی اسفنج ژلاتینی با استفاده از سلولوز اکسید شده بود. اسفنج‌ها دارای ساختار بسیار متخلخلی بودند که آن‌ها را قادر ساخت تا آب را جذب کنند و در صورت تماس با خون، سلول‌های خونی را حفظ کنند. فرایند خشک کردن انجمادی داربست‌های متخلخلی تولید کرد که برای جذب خون در کاربردهای خون‌ایستی مناسب بودند. شکل‌شناسی نشان داد، الیاف سلولوزی اکسید شده به منافذ کوچک‌تر در اسفنج‌های کیتوسان-ژلاتین منجر شد. اسفنج‌ها براساس سنجش سمیت زیست‌سازگار بودند. بررسی‌های درون‌تنی نشان داد، اسفنج‌های کامپوزیت کیتوسان-ژلاتین-سلولوز اکسید شده جذب زیستی بیشتر و خونریزی کمتری در کبد موش نسبت به نمونه بدون اکسایش دارند. نتایج این مطالعه نشان داد، اسفنج‌های کامپوزیت کیتوسان-ژلاتین دارای الیاف سلولوز اکسید شده، مواد امیدوارکننده‌ای برای استفاده به عنوان عوامل خون‌ایستان در کنترل خونریزی کم تا متوسط بودند.

Li و همکاران [۱۲۵] اسفنج ساخته شده از سلولوز اکسید طراحی کردند. ابتدا سلولوز را اکسید کردند تا گروه‌های عاملی فعال (مانند گروه‌های کربوکسیل) روی سطح آن ایجاد شد. این گروه‌ها باعث افزایش زیست‌سازگاری، جذب مایعات و قابلیت خون‌ایستی اسفنج شدند. سپس سلولوز اکسید شده به صورت اسفنج شکل‌دهی شد که این مرحله شامل خشک کردن انجمادی برای ایجاد ساختار متخلخل و سبک اسفنج است. فرایند انعقاد در این پژوهش شامل برهم‌کنش

بین اسفنج سلولوزی اکسید شده و اجزای موجود در خون، به‌ویژه پلاکت‌ها و گویچه‌های قرمز بود. این اسفنج با جذب مایعات و ترشحات زخم، محیط مرطوبی را ایجاد کرد که برای تسریع فرایند ترمیم ضروری بود. اثر خون‌ایستی این اسفنج در مقایسه با نمونه‌های تجاری، اسفنج ژلاتینی و خون‌ایستان شرکت آمریکایی Celox در مدل کبد موش بررسی شد. اسفنج سلولوز اکسید شده به‌طور شایان توجهی هدررفت خون کمتری نسبت به سایر نمونه‌ها نشان داد. همچنین زمان خون‌ایستی حدود ۱۳۵ s را ثبت کرد که بسیار کمتر از نمونه‌های تجاری بود. این اسفنج افزون بر خاصیت خون‌ایستی، به دلیل هندسه و زیست‌تخریب‌پذیری که داشت، در بهبود زخم عملکرد خوبی نشان داد. اسفنج سلولوز اکسید شده پس از اعمال به روی زخم پس از ۷ روز موجب بهبود زخم شد و جای زخم محدودی به جای گذاشت. این درحالی است که زخم بخیه زده شده پس از ۷ روز، مقدار بیشتری از جای زخم را باقی گذاشته بود.

Tripathi و همکاران [۱۲۶] اسفنج بر پایه سلولوز اکسید شده و سدیم آلژینات با کاربرد منعقدکنندگی تولید کردند. این اسفنج با استفاده از روش خشک کردن انجمادی ساخته شد و با استفاده از تانیک اسید به عنوان عامل شبکه‌ای‌کننده متصل شدند. ساخت اسفنج‌های منعقدکننده خون با روش انجمادی به تولید ساختارهای متخلخل و با جذب زیاد کمک کرد که توانست خون را به سرعت جذب کرده و لخته را تثبیت کنند. این روش امکان کنترل دقیق بر خواص فیزیکی و شیمیایی اسفنج‌ها را ایجاد کرد و باعث کاهش زمان انعقاد خون شد. افزون بر این، تانیک اسید دارای خواص ضد اکسیدانی و ضدباکتریایی است که توانست به بهبود ویژگی‌های زیستی این مواد کمک کند و خطر عفونت‌های احتمالی را کاهش دهد. زیست‌سازگاری یک ویژگی خیلی ضروری برای منعقدکننده‌هاست که رفتار تکثیر یاخته‌ای مثبتی نشان دادند. نمونه‌ها توانستند لخته پایدار مناسبی ایجاد کنند که به چسبندگی گویچه‌های قرمز پلاکت منجر شد. برای بررسی ترمیم زخم، نمونه‌ها روی موش صحرایی آزمایش شدند. نتایج نشان داد، با گذر زمان ناحیه زخم در نمونه‌ها کم شد. پس از دو هفته هیچ علائمی از عفونت زخم وجود نداشت. این ژل به دلیل سرعت لختگی و ایجاد محیط مرطوب مناسب در درمان زخم نسبت به نمونه‌های تجاری اثر بهتری در خون‌ایستی و بهبود زخم دارد. آزمون‌های درون‌تنی روی دم و کبد موش با معیار زمان خونریزی و مقدار خون از دست‌رفته انجام شد، نتایج سریع‌ترین سرعت خون‌ایستی را برای ترکیب آلژینات و سلولوز اکسید شده نسبت به نمونه‌های تجاری نشان داد.

۴-۵ هیدروژل

هیدروژل‌های خون‌ایستان به عنوان راهکار نوین در کنترل خونریزی‌های شدید و اورژانسی شناخته می‌شوند. موارد کاربردی هیدروژل‌های خون‌ایستان شامل استفاده در جراحی‌های اورژانسی و درمان زخم‌های عمیق و مزمن است. این هیدروژل‌ها می‌توانند در شرایط بحرانی به سرعت خونریزی را کنترل کرده و از دست دادن خون را کاهش دهند. همچنین، پژوهش‌های بالینی نشان داده‌اند، این هیدروژل‌ها در مدل‌های حیوانی با مشکلات رقیق‌بودن خون نیز مؤثر هستند [۱۲۷].

Pinkas و همکاران [۱۲۹] تولید هیدروژل بر پایه آلژینات و ژلاتین را بررسی کردند. آن‌ها برای افزایش استحکام مکانیکی، زیست‌سازگاری و انعطاف‌پذیری مناسب، پیوندهای عرضی را به کمک کربودی‌ایمید ایجاد کردند. برای مقایسه خون‌ایستی از دو ماده ترانگزامیک اسید و کائولن در درصدهای مختلف استفاده شد. این چسب‌ها استحکام زیاد و سمیت یاخته‌ای کمی نشان دادند. ترانگزامیک اسید داروی ضدلخته خون (fibrinolytic) است که در کنترل و کاهش خونریزی‌های شدید نقش مهمی دارد. این دارو با مهار تبدیل پلازمینوژن (plasminogen) به پلاسمین، آنزیمی که مسئول تجزیه لخته‌های خونی است، از تجزیه فیبرین جلوگیری می‌کند [۱۲۸]. افزایش ترانگزامیک اسید با افزایش تورم و کاهش چسبندگی همراه بود. این در حالی است که افزایش کائولن موجب کاهش تورم و افزایش چسبندگی شده بود. تمام نمونه‌های دارای کائولن و ترانگزامیک اسید سمیت کمی در مدت زمان ۷۲ h نشان دادند، اما به طور کلی نمونه‌های با ترانگزامیک اسید سمیت بیشتری نسبت به کائولن نشان دادند، این در حالی است که به دلیل کاربردهای پزشکی که ترانگزامیک اسید دارد، ماده زیست‌سازگار محسوب شده است اگرچه چسب زیستی تولید یا استحکام خوبی دارد، اما به دلیل سمیت یاخته‌ای که نشان داده است، برای استفاده داخلی در جراحی‌ها مناسب نیست و در صورت استفاده درون‌تنی پس از انعقاد باید به سرعت از محل آسیب خارج شوند.

محمودزاده و همکاران [۱۳۰] ژل ابرجاذب بر پایه سلولوز اکسید شده با پوشش سیلیکا ابروژل غنی شده با کلسیم کلرید به عنوان ماده خون‌ایستان مهندسی شده را ساختند. از سیلیکا با هدف افزایش استحکام ساختاری و ایجاد شبکه سه‌بعدی برای سطح تماس تعاملی بیشتر با خون و عوامل انعقادی استفاده شده است [۱۳۱]. در این پژوهش ابتدا مواد اولیه شامل سلولوز و سایر پلیمرها تهیه شدند. سپس از کلسیم به عنوان عامل شبکه‌ای‌کننده برای ایجاد پیوندهای عرضی بین زنجیرهای سلولوزی استفاده شد. این مرحله باعث تقویت ساختار شبکه‌ای پلیمر و افزایش خواص مکانیکی و جذب محصول شد. در ادامه، مخلوط حاصل وارد فرایند ژل‌سازی شده که طی آن واکنش‌های

شیمیایی بین اجزا رخ داده و در نهایت هیدروژل تشکیل شد. پس از تشکیل ژل، محصول نهایی خشک شده و به شکل‌های مختلف مانند اسفنج یا پودر تبدیل شد. ماده خون‌ایستان سنتز شده جدید به دلیل چسبندگی زیاد به بافت مرطوب (ایجاد سدی برای خون و چسبیدن به محل خونریزی)، چگالی کم، ظرفیت جذب خون بسیار قوی (به دلیل تخلخل و چسبندگی زیاد) عملکرد خون‌ایستی سریعی را نشان داد. از سوی دیگر، با تجزیه و تحلیل زیست‌شیمیایی و آسیب‌شناسی نفوذ و جذب در بدن موش صحرایی Wistar هیچ گونه سمیت یاخته‌ای را روی اندام‌های حیاتی مانند بافت‌های کبد و کلیه نشان نداد [۱۳۰].

Liu و همکاران [۱۳۲] توسعه هیدروژل خون‌ایستان جدید با نام TCNF/COL/CS (سلولوز نانوالیافی اکسید شده با TEMPO، کلاژن و کیتوسان) را بررسی کردند. این ماده به منظور کنترل خونریزی داخلی و بهبود خواص زیستی طراحی شد. این هیدروژل با استفاده از ساختار لایه‌ای و خودآرایی الکتروستاتیک بین TCNF و کیتوسان تولید شد. آزمایش‌های درون‌تنی نشان داد، این ترکیب دارای خواص انعقادی مطلوبی است و می‌تواند خونریزی را تا ۶۳٪ کاهش دهد و کارایی خون‌ایستی آن ۶۰٪ بیشتر از ماده خون‌ایستان تجاری Surgicel است. افزون بر این، TCNF/COL/CS دارای خواص ضدباکتریایی قوی بوده و در برابر باکتری‌های *E. Coli* و *S. Aureus* مقاومت زیادی نشان داد (به ترتیب ۹۶/۸ و ۹۵/۴٪). این ماده همچنین دارای تجزیه‌پذیری عالی در شرایط آزمون حیوانی و درون‌تنی است. ساختار متخلخل و جذب زیاد آب از ویژگی‌های کلیدی این هیدروژل به شمار می‌رود که آن را به گزینه‌ای مناسب برای کنترل خونریزی تبدیل می‌کند. در ارزیابی‌های حیوانی، عملکرد خون‌ایستی TCNF/COL/CS در مدل آسیب کبدی موش‌ها تأیید شد و زمان خون‌ایستی به طور شایان توجهی کاهش یافت. افزون بر این، تجزیه‌پذیری این ماده در شرایط آزمایشگاهی و حیوانی بررسی شد و نتایج نشان داد، این هیدروژل به طور مؤثری تجزیه می‌شود. نتایج این پژوهش نشان‌دهنده قابلیت زیاد TCNF/COL/CS به عنوان ماده خون‌ایستان نوآورانه با خواص زیستی مطلوب است که می‌تواند در مدیریت خونریزی‌های داخلی و تسریع فرایند ترمیم زخم استفاده شود. با توجه به خواص ضدباکتریایی، سازگاری زیستی و قابلیت تجزیه‌پذیری، این هیدروژل می‌تواند جایگزینی مناسب برای مواد خون‌ایستان سنتی باشد. خون‌ایستان‌های بر پایه ORC قابلیت تأمین نیازهای اورژانسی را دارند، از طرفی این خون‌ایستان در ترکیب با مواد مختلف پلیمری و معدنی خواص منحصر به فردی به دست می‌آورد. هر یک از ترکیبات دارای نقاط ضعف و قوتی هستند که با توجه به نوع کاربرد می‌توان محصول منعقدکننده را طراحی کرد. با شناخت این نقاط می‌توان امید داشت، با محصولی که

جدول ۴- مزایا و معایب ترکیبات مختلف خون ایستان بر پایه سلولوز اکسید شده بازسازی شده.

Table 4. Advantages and disadvantages of various bleeding coagulant compounds based on oxidized regenerated cellulose.

Bleeding coagulant based on oxidized cellulose containing:	Physical state	Advantage	Disadvantage	Reference
Pure oxidized regenerated cellulose	Powder	Antibacterial, suitable for deep wounds, high contact surface, high coagulation speed	Low strength in heavy bleeding	[133-135]
Pure oxidized regenerated cellulose	Fibers, sponges	Suitable for superficial wounds, high blood absorption, physical strength	Require holding power, less functional variety	[136, 137]
Alginates	Hydrogel, film, sponge	High adhesion, antibacterial, good hemostatic, high gelling speed	Low gel strength, requiring a holding force (sponge)	[138, 139]
Gelatin	Hydrogel, film, sponge, powder	High mechanical strength, suitable for low bleeding, relatively cheap	Sensitive to heat for storage, carrier of the disease of origin, low homeostasis speed, low gelation speed, requires a holding force (sponge)	[140-142]
Fibroin	Fibers, powder	Antibacterial, excellent mechanical strength	Heat sensitivity for maintenance, high cost, less functional variety	[143, 144]
Silica	Hydrogel	High coagulation speed, anti-inflammatory	Failure to control the amount of coagulation, the possibility of toxicity	[145, 146]

هفته در محل جراحی تجزیه و جذب شود که این موضوع به کاهش عوارض جانبی کمک می کند [۱۴۸]. در حالی که ORC دارای سابقه ایمنی خوبی در کاربردهای بالینی است، برخی عوارض جانبی نیز گزارش شده اند. به عنوان مثال، استفاده از ORC در نزدیکی عصب های حساس مانند عصب بینایی یا عصب سیاتیک ممکن است، به آسیب عصبی یا فلج منجر شود، این عوارض معمولاً ناشی از ورم یا اسیدینگی ORC هستند که ممکن است، باعث فشردگی و آسیب به اعصاب شود [۱۴۹]. با وجود این، پژوهش ها نشان داد، ORC در جراحی های ستون فقرات عوارض منفی خاصی ایجاد نمی کند و به افزایش بافت فیبروزی اپیدورال پس از لامینکتومی کمک نمی کند.

۷- چشم انداز و آینده

سلولوز بازسازی اکسید شده به عنوان ماده نوآورانه در کنترل خونریزی های

شامل ترکیبات متفاوت است، تولید شود و ضعف های هر جز را پوشش دهد تا در نهایت عملکرد بهینه نشان دهد. در جدول ۴، نقاط قوت و ضعف ها با توجه به نتایج آزمون های مقالات، آزمون های بالینی و حیوانی بیان شده اند.

۶- زیست سازگاری و ایمنی

سلولوز اکسید شده به عنوان پلیمر طبیعی، دارای زیست سازگاری زیادی است. این ماده به طور عمده از سلولوز گیاهی تولید می شود و به دلیل عدم وجود اجزای انسانی، خطر انتقال بیماری های ویروسی مانند HIV را نسبت به روش های انتقال خون و سایر مواد پلیمری مانند ژلاتین و کلاژن کاهش می دهد [۱۴۷]. ORC به خوبی با بافت های بدن سازگار است و معمولاً واکنش های ناخواسته ای مانند التهاب یا حساسیت را ایجاد نمی کند. مطالعات نشان دادند، ORC می تواند در مدت چند

۸- نتیجه گیری

سلولوز اکسید شده به عنوان ماده مؤثر در کنترل خونریزی و ترمیم زخم‌ها دارای مزایای شایان توجهی از جمله خواص ضدباکتریایی، سطح تماس زیاد و سرعت زیاد انعقاد خون است. با وجود این، معایبی نیز دارد؛ از جمله ضعف مکانیکی در خونریزی‌های شدید و نیاز به نگرانی صحیح روی زخم دارد. این ماده بیشتر برای زخم‌های سطحی مناسب است و تنوع عملکردی کمتری نسبت به برخی دیگر از گزینه‌ها دارد. این ماده با اصلاح و اکسایش به خواص بهینه‌ای مانند افزایش قابلیت خون‌ایستی دست می‌یابد. افزون بر این، شکل ساختاری ORC و مواد افزودنی می‌توانند اثر زیادی بر عملکرد آن داشته باشند. افزودنی‌ها، بسته به نوع، می‌توانند سرعت انعقاد فعال‌سازی آنزیم‌های ذاتی را افزایش دهند، اما ممکن است، عوارض جانبی مانند کاهش چسبندگی و آسیب به بافت نیز ایجاد کنند. هدف آینده در این زمینه، طراحی محصولاتی است که افزون بر خواص زیستی خوب، دسترسی سریع به محل خونریزی داشته باشند و استحکام مکانیکی کافی برای مقابله با جریان خون شدید را فراهم کنند. این محصولات می‌توانند ترکیبی از هیدروژل و پودر باشند که در تماس با خون به سرعت تبدیل به ژل شوند و رگ‌های خونی را مسدود کنند. با شناخت مؤثر سازوکارها و ترکیب بهترین افزودنی‌ها، می‌توان کامپوزیت‌هایی کارآمد، حداقل سمیت و سرعت زیاد انعقاد تولید کرد که قابلیت استفاده در انواع زخم‌ها، از بریدگی‌های ساده تا جراحات پیچیده مانند عمل قلب را داشته باشند.

۹- مراجع

- Neuffer M.C., McDivitt J., Rose D., King K., Cloonan C.C., and Vayer J.S., Hemostatic Dressings for the First Responder: A Review, *Mil. Med.*, **169**, 716-20, 2004.
- Bodaghkhan F., Ramzi M., Vazirian S.R., Ahmadi M., Hajebi Rajabi M., Kohan N., and Fakhraei F., The Prevalence of Acute Blood Transfusion Reactions in Nemazee Hospital, *Sci. J. Iran. Blood Transfus. Organ.*, **11**, 247-251, 2014.
- Owens J., Otero J.E., Noiseux N.O., Springer B.D., and Martin J.R., Risk Factors for Post-Operative Blood Transfusion Following Total Knee Arthroplasty, *The Iowa Orthop. J.*, **40**, 69, 2020.
- 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.
- 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.
- 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.
- Aghajan M.H., Panahi-Sarmad M., Alikarami N., Shojaei S., Saeidi A., Khonakdar H.A., Shahrousvan M., and Goodarzi V., Using Solvent-Free Approach for Preparing Innovative Biopolymer Nanocomposites Based on PGS/Gelatin, *Eur. Polym. J.*, **131**, 109720, 2020.
- Nizevičienė D., Vaičiukynienė D., Michalik B., Bonczyk M., Vaitkevičius V., and Jusas V., The Treatment of Phosphogypsum with Zeolite to Use it in Binding Material, *Constr. Build. Mater.*,

- 180, 134-142, 2018.
9. Peng H.T. and Shek P.N., Novel Wound Sealants: Biomaterials and Applications, *Expert. Rev. Med. Devices*, **7**, 639-659, 2010.
 10. He Y., Zhao W., Dong Z., Ji Y., Li M., Hao Y., Zhang D., Yuan C., Deng J., and Zhao P., A Biodegradable Antibacterial Alginate/Carboxymethyl Chitosan/Kangfuxin Sponges for Promoting Blood Coagulation and Full-Thickness Wound Healing, *Int. J. Biol. Macromol.*, **167**, 182-192, 2021.
 11. Carsten J., Introduction: Blood Will Out. *J. R. Anthropol. Inst.*, **19**, S1-S23, 2013.
 12. Schuhmacher C., Pratschke J., Weiss S., Schneeberger S., Mihaljevic A.L., Schirren R., Winkler M., and Emmanouilidis N., Safety and Effectiveness of a Synthetic Hemostatic Patch for Intraoperative Soft tissue Bleeding, *Med. Devices (Auckl)*, **8**, 167-74, 2015.
 13. Zarei R., Mirmasoudi S.S., Feizkhah A., Pourmohammadi Bejarpasi Z., and Shahrousvand M., The Optimizing Process of the Blood Coagulation Powder Composition With Response Surface Methodology, *Comput. Sci. Eng.*, **2**, 311-322, 2022.
 14. Shahrousvand M., Mirmasoudi S.S., Pourmohammadi-Bejarpasi Z., Feizkhah A., Mobayen M., Hedayati M., Sadeghi M., Esmailzadeh M., Mirkatoul F.B., and Jamshidi S., Polyacrylic Acid/Polyvinylpyrrolidone Hydrogel Wound Dressing Containing Zinc Oxide Nanoparticles Promote Wound Healing in a Rat Model of Excision Injury, *Heliyon*, **9**, e19230, 2023.
 15. Mathew-Steiner S.S., Roy S., and Sen C.K., Collagen in Wound Healing, *Bioengineering*, **8**, 63, 2021.
 16. Peng X., Xu X., Deng Y., Xie X., Xu L., Xu X., Yuan W., Yang B., Yang X., and Xia X., Ultrafast Self-Gelling and Wet Adhesive Powder for Acute Hemostasis and Wound Healing, *Adv. Funct. Mater.*, **31**, 2102583, 2021.
 17. Lu W.-F., Lu T.-Y., Liu Y.-C., Liu T.-H., Feng C.-C., Lin C.-W., Wang K.-C., Yang Y., Wei, and Yu J., Keratin-Associated Protein Nanoparticles as Hemostatic Agents, *ACS Appl. Nano Mater.*, **4**, 12798-12806, 2021.
 18. Dogan S., Kocaeli H., and Doygun M., Oxidised Regenerated Cellulose as a Cause of Paraplegia After Thoracotomy: Case Report and Review of the Literature, *Spinal Cord.*, **43**, 445-447, 2005.
 19. Kuchinka J., Willems C., Telyshev D.V., and Groth T., Control of Blood Coagulation by Hemocompatible Material Surfaces-A Review, *Bioengineering*, **8**, 215, 2021.
 20. Wei X., Ding S., Liu S., Yang K., Cai J., Li F., Wang C., Lin S., and Tian F., Polysaccharides-Modified Chitosan as Improved and Rapid Hemostasis Foam Sponges, *Carbohydr. Polym.*, **264**, 118028, 2021.
 21. Li M., Zhang Z., Liang Y., He J., and Guo B., Multifunctional Tissue-Adhesive Cryogel Wound Dressing for Rapid Nonpressing Surface Hemorrhage and Wound Repair, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**, 35856-35872, 2020.
 22. Shahrousvand E., Shahrousvand M., Ghollasi M., Seyedjafari E., Jouibari I.S., Babaei A., and Salimi A., Preparation and Evaluation of Polyurethane/Cellulose Nanowhisker Bimodal Foam Nanocomposites for Osteogenic Differentiation of HMSCs, *Carbohydr. Polym.*, **171**, 281-291, 2017.
 23. Padash A., Halabian R., Salimi A., Kazemi N.M., and Shahrousvand M., Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells on the Bimodal Polymer Polyurethane/Polyacrylonitrile Containing Cellulose Phosphate Nanowhisker, *Hum. Cell.*, **34**, 310-324, 2021.
 24. Křížová P., Mášová L., Suttar J., Salaj P., Dyr J., Homola J., and Pecka M., The Influence of Intrinsic Coagulation Pathway on Blood Platelets Activation by Oxidized Cellulose, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **82**, 274-280, 2007.
 25. Haouache S., Jimenez-Saelices C., Cousin F., Falourd X., Pontoire B., Cahier K., Jérôme F., and Capron I., Cellulose Nanocrystals from Native and Mercerized Cotton, *Cellulose*, **29**, 1567-1581, 2022.
 26. Manian A.P., Cordin M., and Pham T., Extraction of Cellulose Fibers from Flax and Hemp: A Review, *Cellulose*, **28**, 8275-8294, 2021.
 27. Malyushevskaya A., Malyushevskii P., and Yushchishina A., Extraction of Cellulose from Flax Fiber by Electric Discharge Cavitation, *Surf. Eng. Appl. Electrochem.*, **57**, 228-232, 2021.
 28. Ummartyotin S. and Manuspiya H., A Critical Review on Cellulose: From Fundamental to an Approach on Sensor Technology, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, **41**, 402-412, 2015.
 29. Tang Y., Yang H., and Vignolini S., Recent Progress in Production Methods for Cellulose Nanocrystals: Leading to More Sustainable Processes, *Adv. Sustain. Syst.*, **6**, 2100100, 2022.
 30. Ramamoorthy S.K., Skrifvars M., and Persson A., A Review of Natural Fibers Used in Biocomposites: Plant, Animal and Regenerated Cellulose Fibers. *Polym. Rev.*, **55**, 107-162, 2015.
 31. Rodsamran P. and Sothornvit R., Carboxymethyl Cellulose from Rice Stubble Waste. *Songklanakarin, J. Sci. Technol.*, **42**, 2020.
 32. Radotić K. and Mičić M., Methods for Extraction and

- Purification of Lignin and Cellulose from Plant Tissues, *Sample Preparation Techniques for Soil, Plant, and Animal Samples*, 365-376, 2016.
33. Shui T., Feng S., Chen G., Li A., Yuan Z., Shui H., Kuboki T., and Xu C., Synthesis of Sodium Carboxymethyl Cellulose Using Bleached Crude Cellulose Fractionated from Cornstalk, *Biomass Bioenerg.*, **105**, 51-58, 2017.
 34. Keshavarzi S., MacDougall M., Lulic D., Kasasbeh A., and Levy M., Clinical Experience with the Surgicel Family of Absorbable Hemostats (Oxidized Regenerated Cellulose) in Neurosurgical Applications: A Review, *Wounds Compend. Clin. Res. Pract.*, **25**, 160-7, 2013.
 35. Junter G.-A. and Lebrun L., Cellulose-Based Virus-Retentive Filters: A Review, *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.*, **16**, 455-489, 2017.
 36. Abba M., Abdullahi M., Md Nor M.H., Chong C.S., and Ibrahim Z., Isolation and Characterisation of Locally Isolated Gluconacetobacter Xylinus BCZM sp. with Nanocellulose Producing Potentials, *IET Nanobiotechnol.*, **12**, 52-56, 2017.
 37. Ul-Islam M., Khan S., Ullah M.W., and Park J.K., Comparative Study of Plant and Bacterial Cellulose Pellicles Regenerated from Dissolved States, *Int. J. Biol. Macromol.*, **137**, 247-252, 2019.
 38. Oprea M. and Voicu S.I., Recent Advances in Composites Based on Cellulose Derivatives for Biomedical Applications, *Carbohydr. Polym.*, **247**, 116683, 2020.
 39. Campano C., Balea A., Blanco A., and Negro C., Enhancement of the Fermentation Process and Properties of Bacterial Cellulose: A Review, *Cellulose*, **23**, 57-91, 2016.
 40. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., and Timashev P., Skin Tissue Regeneration for Burn Injury, *Stem Cell Res. Ther.*, **10**, 94, 2019.
 41. Picheth G.F., Pirich C.L., Sierakowski M.R., Woehl M.A., Sakakibara C.N., de Souza C.F., Martin A.A., da Silva R., and de Freitas R.A., Bacterial Cellulose in Biomedical Applications: A Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, **104**, 97-106, 2017.
 42. Jozala A.F., de Lencastre-Novaes L.C., Lopes A.M., de Carvalho Santos-Ebinuma V., Mazzola, Pessoa P.G.A., Jr., Grotto D., Gerenutti M., and Chaud M.V., Bacterial Nanocellulose Production and Application: A 10-Year Overview, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **100**, 2063-2072, 2016.
 43. Chen C., Ding W., Zhang H., Zhang L., Huang Y., Fan M., Yang J., and Sun D., Bacterial Cellulose-based Biomaterials: From Fabrication to Application, *Carbohydr. Polym.*, **278**, 118995, 2022.
 44. Volova T.G., Prudnikova S.V., Sukovatyi A.G., and Shishatskaya E.I., Production and Properties of Bacterial Cellulose by the Strain Komagataeibacter Xylinus B-12068, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **102**, 7417-7428, 2018.
 45. Lai C., Zhang S., Chen X., and Sheng L.Y., Nanocomposite Films Based on TEMPO-Mediated Oxidized Bacterial Cellulose and Chitosan, *Cellulose*, **21**, 2014.
 46. Smole M.S., Hribernik S., Kurečić M., Krajnc A.U., Kreže T., and Kleinschek K.S., *Surface Properties of Non-conventional Cellulose Fibres*, Springer, 2019.
 47. Tian M., Qu L., Zhang X., Zhang K., Zhu S., Guo X., Han G., Tang X., and Sun Y., Enhanced Mechanical and Thermal Properties of Regenerated Cellulose/Graphene Composite Fibers, *Carbohydr. Polym.*, **111**, 456-462, 2014.
 48. Han J., Zhou C., French A.D., Han G., and Wu Q., Characterization of Cellulose II Nanoparticles Regenerated from 1-Butyl-3-Methylimidazolium Chloride, *Carbohydr. Polym.*, **94**, 773-781, 2013.
 49. Marvast E.H., Abdulkhani A., Karimi A.N., and Hamzeh Y., Study on Dissolution and Regeneration of Cellulose with Two Types of Ionic Liquids, *J. For. Wood Prod.*, **67**, 93-103, 2014.
 50. Gao Q., Shen X., and Lu X., Regenerated Bacterial Cellulose Fibers Prepared by the NMMO-H₂O Process, *Carbohydr. Polym.*, **83**, 1253-1256, 2011.
 51. Sayyed A.J., Deshmukh N.A., and Pinjari D.V., A Critical Review of Manufacturing Processes Used in Regenerated Cellulosic Fibres: Viscose, Cellulose Acetate, Cuprammonium, LiCl/DMAc, Ionic Liquids, and NMMO Based Lyocell, *Cellulose*, **26**, 2913-2940, 2019.
 52. Rosenau T., Potthast A., Sixta H., and Kosma P., The chemistry of Side Reactions and Byproduct Formation in the System NMMO/Cellulose (Lyocell Process), *Prog. Polym. Sci.*, **26**, 1763-1837, 2001.
 53. Zainul Armir N.A., Zulkifli A., Gunaseelan S., Palanivelu S.D., Salleh K.M., Che Othman, M.H. and Zakaria S., Regenerated Cellulose Products for Agricultural and Their Potential: A Review, *Polymers*, **13**, 3586, 2021.
 54. Sharma D., Sinnarkar P., Antre R., and Nimje H., Preparation of Cuprammonium Biodegradable Rayon Fibers from Different Papers with Schweitzer's Solution, *J. Curr. Pharma Res.*, **5**, 1382, 2014.

55. Krysztof M., Olejnik K., Kulpinski P., Stanislawski A., and Khadzhynova S., Regenerated Cellulose from N-Methylmorpholine N-Oxide Solutions as a Coating Agent for Paper Materials. *Cellulose*, **25**, 3595-3607, 2018.
56. Alves L.C.H., *Cellulose solutions: Dissolution, Regeneration, Solution Structure and Molecular Interactions*, Universidade de Coimbra (Portugal), 45-78, 2015.
57. Wu C.-N., Fuh S.-C., Lin S.-P., Lin Y.-Y., Chen H.-Y., Liu J.-M., and Cheng K.-C., TEMPO-Oxidized Bacterial Cellulose Pellicle with Silver Nanoparticles for Wound Dressing. *Biomacromolecules*, **19**, 544-554, 2018.
58. Wu Y.D., He J.M., Huang Y.D., Wang F.W., and Tang F., Oxidation of Regenerated Cellulose with Nitrogen Dioxide/Carbon Tetrachloride, *Fibers Polym.*, **13**, 576-581, 2012.
59. Wu Y., He J., Huang Y., Wang F., and Tang F., Oxidation of Regenerated Cellulose with Nitrogen Dioxide/Carbon Tetrachloride. *Fibers Polym.* **13**, 2012.
60. Jetten J.M., Van Den Dool R., Van Hartingsveldt W., and Besemer A.C., Process for Selective Oxidation of Cellulose, *Google Patents*, 2004.
61. Kumar V. and Dang Y., Biodegradable Oxidized Cellulose Esters, *US Pat. 7,123,456*, 2010.
62. Eslahi kalurazi A., Shahrousvand M., Davachi S.M., Mohammadi-Rovshandeh J., and Mobayen M.R., Hemostatic Materials Based on Natural Polymers, *Sci. J. Iran. Blood Transfus. Organ.*, **21**, 254-267, 2024.
63. Duceac I.A., Tanasa F., and Coseri S., Selective Oxidation of Cellulose-A Multitask Platform with Significant Environmental Impact, *J. Mater.*, **15**, 5076, 2022.
64. Basagaoglu Demirekin Z., Aydemir Sezer U., Ulusoy Karatopuk D., and Sezer S., Development of Metal Ion Binded Oxidized Regenerated Cellulose Powder as Hemostatic Agent: A Comparative Study with In Vivo Performance, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **54**, 4906-4914, 2015.
65. Sezer U.A., Kocer Z., Sahin I., Aru B., Demirel G.Y., and Sezer S., Oxidized Regenerated Cellulose Cross-linked Gelatin Microparticles for Rapid and Biocompatible Hemostasis: A Versatile Cross-linking Agent. *Carbohydr. Polym.*, **200**, 624-632, 2018.
66. Peng S., Zheng Y., Wu J., Wu Y., Ma Y., Song W., and Xi T., Preparation and Characterization of Degradable Oxidized Bacterial Cellulose Reacted with Nitrogen Dioxide, *Polym. Bull.*, **68**, 415-423, 2012.
67. Wu Y.D., He J.M., Huang Y.D., Tang F., and Wang F.W., Investigation on Degradation and Stability of Oxidized Regenerated Cellulose, *Fibers Polym.*, **13**, 582-586, 2012.
68. He J., Wu Y., Wang F., Cheng W., Huang Y., and Fu B., Hemostatic, Antibacterial and Degradable Performance of the Water-Soluble Chitosan-Coated Oxidized Regenerated Cellulose Gauze, *Fibers Polym.*, **15**, 504-509, 2014.
69. Cheng F., Liu C., Wei X., Yan T., Li H., J. He, and Huang Y., Preparation and Characterization of 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-Oxyl (TEMPO)-oxidized Cellulose Nanocrystal/alginate Biodegradable Composite Dressing for Hemostasis Applications, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **5**, 3819-3828, 2017.
70. 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.
71. Isogai A. and Kato Y., Preparation of Polyuronic Acid from Cellulose by TEMPO-Mediated Oxidation, *Cellulose.*, **5**, 153-164, 1998.
72. Tang Z., Li W., Lin X., Xiao H., Miao Q., Huang L., Chen L., and Wu H., TEMPO-Oxidized Cellulose with High Degree of Oxidation, *Polymers*, **9**, 421, 2017.
73. Nevell T., 5-The Oxidation of Cotton Cellulose by Nitrogen Dioxide, *J. Text. Inst. Trans.*, **42**, T91-T129, 1951.
74. Yi T., Zhao H., Mo Q., Pan D., Liu Y., Huang L., Xu H., Hu B., and Song H., From Cellulose to Cellulose Nanofibrils-A Comprehensive Review of the Preparation and Modification of Cellulose Nanofibrils, *J. Mater.*, **13**, 5062, 2020.
75. Ivanova A., Frka-Petesic B., Paul A., Wagner T., Jumabekov A.N., Vilk Y., Weber J., Schmedt auf der Gönne J.r., Vignolini S., and Tiemann M., Cellulose Nanocrystal-Templated Tin Dioxide Thin Films for Gas Sensing, *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **12**, 12639-12647, 2020.
76. Zhong Y., Gao X., Zhang W., Wang X., and Wang K., Carboxylated Nanocrystalline Cellulose from Salix Psammophila Prepared by Sulfuric Acid Hydrolysis Combined with 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-Oxyl (TEMPO)-oxidation, *BioResources*, **17**, 2022.
77. Troisi R., Balasco N., Autiero I., Sica F., and Vitagliano L., New Insight into the Traditional Model of the Coagulation Cascade and Its Regulation: Illustrated Review of a Three-Dimensional View. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, **7**, 2023.
78. Ghaffari-Bohlouli P., Hamidzadeh F.P., Zahedi M., and

- Shahrousvand M., Fallah-Darrehchi, Antibacterial nanofibers Based on Poly(l-lactide-co-d,l-lactide) and Poly(vinyl alcohol) Used in Wound Dressings Potentially: A Comparison between Hybrid and Blend Properties, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **31**, 219-243.2020
79. Ellis S., Lin E.J., and Tartar D., Immunology of Wound Healing, *Curr. Dermatol. Rep.*, **7**, 350-358, 2018.
80. Gonzalez A.C.d.O., Costa T.F., Andrade Z.d.A., and Medrado A.R.A.P., Wound Healing-A Literature Review, *An. Bras. Dermatol.*, **91**, 614-620, 2016.
81. McDonald B., Pittman K., Menezes G.B., Hirota S.A., Slaba I., Waterhouse C.C., Beck, P.L. Muruve D.A., and Kubes P., Intravascular Danger Signals Guide Neutrophils to Sites of Sterile Inflammation, *Science*, **330**, 362-6, 2010.
82. Eming S.A., Martin P., and Tomic-Canic M., Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation, *Sci. Transl. Med.*, **6**, 265sr6, 2014.
83. MacLeod A.S. and Mansbridge J.N., The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Adv. Wound Care.*, **5**, 65-78, 2016.
84. Landén N.X., Li D., and Ståhle M., Transition from Inflammation to Proliferation: A Critical Step during Wound Healing, *Cell. Mol. Life Sci.*, **73**, 3861-3885, 2016.
85. Lau K., Paus R., Tiede S., Day P., and Bayat A., Exploring the Role of Stem Cells in Cutaneous Wound Healing, *Exp. Dermatol.*, **18**, 921-33, 2009
86. Fantin A., Vieira J.M., Gestri G., Denti L., Schwarz Q., Prykhodzhiy S., Peri F., Wilson S.W., and Ruhrberg C., Tissue Macrophages Act as Cellular Chaperones for Vascular Anastomosis Downstream of VEGF-Mediated Endothelial Tip Cell Induction, *Blood*, **116**, 829-40, 2010.
87. Gonzalez A.C.d.O., Costa T.F., Andrade Z.d.A., and Medrado A.R.A.P., Wound Healing-A Literature Review, *An. Bras. Dermatol.*, **91**, 614-620, 2016.
88. Singh S., Young A., and McNaught C.-E., The Physiology of Wound Healing, *Surgery (Oxf)*, **35**, 473-477, 2017.
89. Mascharak S., DesJardins-Park H.E., Davitt M.F., Griffin M., Borrelli M.R., Moore A.L., Chen K., Duoto B., Chinta M., and Foster D.S., Preventing Engrailed-1 Activation in Fibroblasts Yields Wound Regeneration without Scarring, *Science*, **372**, eaba2374, 2021.
90. Patrick A. and Chen-Charpentier B., Ready to Rebuild: Modeling Proliferation and Remodeling Stages of the Wound Healing Process, *Authorea Prepr*, 2023.
91. Diller R.B. and Tabor A.J., The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing: A Review, *Biomimetics*, **7**, 87, 2022.
92. Hu M.S., Maan Z.N., Wu J.-C., Rennert R.C., Hong W.X., Lai T.S., Cheung A.T., Walmsley G.G., Chung M.T., and McArdle A., Tissue Engineering and Regenerative Repair in Wound Healing, *Ann. Biomed. Eng.*, **42**, 1494-1507, 2014.
93. Mohammadi Aria M., Erten A., and Yalcin O., Technology Advancements in Blood Coagulation Measurements for Point-of-Care Diagnostic Testing, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **7**, 395, 2019.
94. Castro-López V., Harris L., and Killard A., Coagulation Monitoring Devices: Past, Present, and Future at the Point of care, *TrAC-Trend Anal. Chem.*, **50**, 85-95, 2013.
95. Pratiwi D.A.N.I. and Sutawan I.B.K.J., Peningkatan Glasgow Coma Scale Yang Signifikan Pada Pasien Epidural Hematome Post Operasi Trepanasi Evakuasi Klot, *Medicina*, **52**, 44-47, 2021.
96. Jeong H.-G., Bang J.S., Kim B.J., Bae H.-J., and Han M.-K., Hematoma Hounsfield Units and Expansion of Intracerebral Hemorrhage: A Potential Marker of Hemostatic Clot Contraction, *Int. J. Stroke*, **16**, 163-171, 2021.
97. Xu M., Luo L., Du M., Tang L., Hu Y., and Mei H., Fibrinogen Levels are Associated with Bleeding in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia, *Platelets*, **31**, 763-770, 2020.
98. Mertaniemi O., Escobedo-Lucea C., Sanz-Garcia A., Gandía C., Mäkitie A., Partanen J., Ikkala O., and Yliperttula M., Human Stem Cell Decorated Nanocellulose Threads for Biomedical Applications, *Biomaterials*, **82**, 208-220, 2016.
99. Hutchinson R.W., George K., Johns D., Craven L., Zhang G., and Shnoda P., Hemostatic Efficacy and Tissue Reaction of Oxidized Regenerated Cellulose Hemostats, *Cellulose*, **20**, 537-545, 2013.
100. Ohta S., Nishiyama T., Sakoda M., Machioka K., Fuke M., Ichimura S., Inagaki F., Shimizu A., Hasegawa K., and Kokudo N., Development of Carboxymethyl Cellulose Nonwoven Sheet as a Novel Hemostatic Agent, *J. Biosci. Bioeng.*, **119**, 718-723, 2015.
101. Ansari A., Khosronezhad Y., Shallageh Zare A., Afaghi S., Saray, and Hasanzadeh M., A Review of Hemostatic F. Agents and Products, *Sci. J. Iran. Blood Transfus. Organ.*, **18**, 291-312, 2021.
102. Jia Y.-J., Du W.-Q., Zong Z.-W., Jiang R.-Q., Zhong X., Ye Z., Li T.-S., Yang H.-Y., Xiao L.-P., and Fan J., Hemostatic

- Effects of Bio-zeolite Gauze and QuikClot Combat Gauze on major Bleeding in Rabbits Acutely Exposed to High Altitude, *Prehosp. Emerg. Care.*, **27**, 592-599, 2023.
103. Binnetoglu K., Kumandas A., Ekici H., Ozbaykus A.C., and Tiryaki M., Comparison of the Algan Hemostatic Agent with Celox in Rat Femoral Artery Bleeding Model, *Medicine*, **10**, 1469-73, 2021.
 104. Gazzeri R., Galarza M., and Giordano M., Physical and Mechanical Properties of Cellulose Based Hemostatic Agents: an In Vitro Comparison, *Health Technol.*, 1-10, 2024.
 105. Zhang Y.-J., Gao B., and Liu X.-W., Topical and Effective Hemostatic Medicines in the Battlefield, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, **8**, 10, 2015.
 106. Herrera K.A., A Comparative Analysis on the Effectiveness of Modern Mechanical Hemostatic Agents, *Bachelor Thesis, Eastern Kentucky University, USA*, 2017.
 107. Lewis K., Spazierer D., Urban M., Lin L., Redl H., and Goppelt A., Comparison of Regenerated and Non-regenerated Oxidized Cellulose Hemostatic Agents, *Eur. Surg. - Acta Chir. Austriaca.*, **45**, 213-220, 2013.
 108. Lewis K.M., Spazierer D., Urban M.D., Lin L., Redl H., and Goppelt A., Comparison of Regenerated and Non-Regenerated Oxidized Cellulose Hemostatic Agents, *Eur Surg.*, **45**, 213-220, 2013.
 109. Kumar A., Sah D.K., Rai Y., Yadav A.K., Solanki P.R., Ansari M.S., and Bhatt A.N., Granular Hemostatic Composite of Alginate, Calcium, and Zinc for Rapid and Effective Management of Post-Traumatic Hemorrhage, *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **16**, 10565-10579, 2024.
 110. Nassimzadeh A., Technology in Rhinology Surgery-Evaluating New Developments and Clinical Challenges, PhD Thesis, University of Groningen, EUR, 2024
 111. Sezer U.A., Kocer Z., Sahin İ., Aru B., Demirel G.Y., and Sezer S., Oxidized Regenerated Cellulose Cross-linked Gelatin Microparticles for Rapid and Biocompatible Hemostasis: A Versatile Cross-Linking Agent, *Carbohydr. Polym.*, **200**, 624-632, 2018.
 112. 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.
 113. Seguchi N., Sakamoto Y., Kikuchi A., and Kishi K., Hemostatic Efficacy of Oxidized Regenerated Cellulose Powder in Le Fort 1 Osteotomy, *J. Craniofacial Surg.*, **35**, 189-191, 2024.
 114. Montazerian H., Davoodi E., Baidya A., Baghdasarian Sarikhani E., Meyer C.E., Haghniaz R., Badv M., Annabi N., and Khademhosseini A., Engineered Hemostatic Biomaterials for Sealing Wounds, *Chem. Rev.*, **122**, 12864-12903, 2022.
 115. Zhang W., Geng X., Qin S., Xie Z., Li W., and Li J., Research Progress and Application of Chitosan Dressings in Hemostasis: A Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, 136421, 2024.
 116. Wu Y., He J., Cheng W., Gu H., Guo Z., Gao S., and Huang Y., Oxidized Regenerated Cellulose-Based Hemostat with Microscopically Gradient Structure, *Carbohydr. Polym.*, **88**, 1023-1032, 2012.
 117. Cheng W., He J., Chen M., Li D., Li H., Chen L., Cao Y., Wang, J., and Huang Y., Preparation, Functional Characterization and Hemostatic Mechanism Discussion for Oxidized Microcrystalline Cellulose and Its Composites, *Fiber. Polym.*, **17**, 1277-1286, 2016.
 118. Shefa A.A., Taz M., Lee S.Y., and Lee B.-T., Enhancement of Hemostatic Property of Plant Derived Oxidized Nanocellulose-Silk Fibroin Based Scaffolds by Thrombin Loading, *Carbohydr. Polym.*, **208**, 168-179, 2019.
 119. Ouyang X.-k., Zhao L., Jiang F., Ling J., Yang L.-Y., and Wang N., Cellulose Nanocrystal/Calcium Alginate-Based Porous Microspheres for Rapid Hemostasis and Wound Healing, *Carbohydr. Polym.*, **293**, 119688, 2022.
 120. Queirós E.C., Pinheiro S.P., Pereira J.E., Prada J., Pires I., Dourado F., Parpot P., and Gama M., Hemostatic Dressings Made of Oxidized Bacterial Nanocellulose Membranes, *Polysaccharides*, **2**, 80-99, 2021.
 121. Dinkova A.S., Shopova D., and Daskalov H., Local Haemostasis in the Contemporary Oral Surgery: A Comprehensive Review, 2024.
 122. Zhou Y., Ma X., Li Z., and Wang B., Efficacy, Safety, and Physicochemical Properties of a Flowable Hemostatic Agent Made from Absorbable Gelatin Sponge via Vacuum Pressure Steam Sterilization, *J. Biomater. Appl.*, **35**, 776-789, 2021.
 123. Nelsestuen G.L., Calcium Function in Blood Coagulation, In *Metal Ions in Biological Systems*. CRC, 353-380, 2024.
 124. 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.
 125. Li S., Wu X., Bai N., Ni J., Liu X., Mao W., Jin L., Xiang H.,

- Fu H., and Shou Q., Fabricating Oxidized Cellulose Sponge for Hemorrhage Control and Wound Healing, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **9**, 6398-6408, 2023.
126. Tripathi G., Park M., Lim H., and Lee B.-T., Natural TEMPO Oxidized Cellulose Nano Fiber/Alginate/DSECM Hybrid Aerogel with Improved Wound Healing and Hemostatic Ability. *Int. J. Biolog.Macromol.*, **243**, 125226, 2023.
 127. Liu L., Jing R., Yao L., Wang Y., Mu L., and Hu Y., Hemostasis Strategies and Recent Advances in Hydrogels for Managing Uncontrolled Hemorrhage, *ACS Appl. Bio Mater.*, 2025.
 128. Tengborn L., Blombäck M., and Berntorp E., Tranexamic Acid—an Old Drug Still Going Strong and Making a Revival, *Thromb. Res.*, **135**, 231-242, 2015.
 129. Pinkas O. and Zilberman M., Effect of Hemostatic Agents on Properties of Gelatin-Alginate Soft Tissue Adhesives, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **25**, 555-73, 2014.
 130. Mahmoodzadeh A., Moghaddas J., Jarolmasjed S., Kalan A.E., Edalati M., and Salehi R., Biodegradable Cellulose-Based Superabsorbent as Potent Hemostatic Agent, *Chem. Eng. J.*, **418**, 129252, 2021.
 131. Michel R., Roquart M., Llusar E., Gaslain F., Norvez S., Baik J.S., Yi G.-R., Manassero M., and Corté L., Hydrogel-Tissue Adhesion Using Blood Coagulation Induced by Silica Nanoparticle Coatings, *ACS Appl. Bio Mater.*, **3**, 8808-8819, 2020.
 132. Liu L., Liu L., Chen L., Chen G., Wei Y., and Hong F.F., Synthesis of Hemostatic Aerogel of TEMPO-Oxidized Cellulose Nanofibers/Collagen/Chitosan and in Vivo/Vitro Evaluation, *Mater. Today Bio.*, **28**, 101204, 2024
 133. Al-Shaikh S., Muddaiah A., Lee R.J., and Bhutta M.F., Oxidised Cellulose Powder for Haemostasis Following Sinus Surgery: A Pilot Randomised Trial, *J. Laryngol. Otol.*, **128**, 709-13, 2014.
 134. Li H., Cheng W., Liu K., Chen L., Huang Y., Wang X., Lv Z., He J., and Li C., Reinforced Collagen with Oxidized Microcrystalline Cellulose Shows Improved Hemostatic Effects. *Carbohydr. Polym.*, **165**, 30-38, 2017.
 135. 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.
 136. He J.M., Wu Y.D., Wang F.W., Cheng W.L., Huang Y.D., and Fu B., Hemostatic, Antibacterial and Degradable Performance of the Water-soluble Chitosan-Coated Oxidized Regenerated Cellulose Gauze, *Fibers Polym.*, **15**, 504-509, 2014.
 137. Zhang S., Li J., Chen S., Zhang X., Ma J., and He J., Oxidized Cellulose-Based Hemostatic Materials, *Carbohydr. Polym.*, **230**, 115585, 2020.
 138. Asadi L., Mokhtari J., and Abbasi M., An Alginate-PHMB-AgNPs Based Wound Dressing Polyamide Nanocomposite with Improved Antibacterial and Hemostatic Properties, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **32**, 1-11, 2021.
 139. 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.
 140. Schuhmacher C., Pratschke J., Weiss S., Schneeberger S., Mihaljevic A.L., Schirren R., Winkler M., N. Emmanouilidis and, Safety and Effectiveness of a Synthetic Hemostatic Patch for Intraoperative Soft tissue Bleeding, *Med. Devices: Evid. Res.*, 167-174, 2015.
 141. Valiente-Alandi I., Schafer A.E., and Blaxall B.C., Extracellular Matrix-Mediated Cellular Communication in the Heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **91**, 228-237, 2016.
 142. Lan G., Lu B., Wang T., Wang L., Chen J., Yu K., Liu J., Dai F., and Wu D., Chitosan/Gelatin Composite Sponge is an Absorbable Surgical Hemostatic Agent, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **136**, 1026-1034, 2015.
 143. Shefa A.A., Amirian J., Kang H.J., Bae S.H., Jung H.-I., Choi H.-J., Lee S.Y., and Lee B.-T., In Vitro and In Vivo Evaluation of Effectiveness of a Novel TEMPO-Oxidized Cellulose Nanofiber-Silk Fibroin Scaffold in Wound Healing, *Carbohydr. Polym.*, **177**, 284-296, 2017.
 144. Dai M., Li M., Gong J., Meng L., Zhang B., Zhang Y., Yin Y., and Wang J., Silk Fibroin/Gelatin/Calcium Alginate Composite Materials: Preparation, Pore Characteristics, Comprehensive Hemostasis In Vitro. *Mater. Des.*, **216**, 110577, 2022.
 145. Liu C., Yao W., Tian M., Wei J., Song Q., and Qiao W., Mussel-Inspired Degradable Antibacterial Polydopamine/Silica Nanoparticle for Rapid Hemostasis, *Biomaterials*, **179**, 83-95, 2018.
 146. Zhang Z., Liu T., Qi Z., Li F., Yang K., Ding S., Lin S., and Tian F., Fabrication of Effective Mesoporous Silica Materials for Emergency Hemostasis Application, *Silicon*, **14**, 10521-10534, 2022.
 147. Levy M., Clinical Experience with the Surgicel Family of Absorbable Hemostats (Oxidized Regenerated Cellulose) in Neurosurgical Applications, *Wounds Compend. Clin. Res.*

- Pract.*, **25**, 160-167, 2013.
148. Temel S.G., Ozturk C., Temiz A., Ersozlu S., and Aydinli U., A New Material for Prevention of Epidural Fibrosis After Laminectomy: Oxidized Regenerated Cellulose (Interceed), An Absorbable Barrier, *J. Spinal Disord. Tech.*, **19**, 270-5, 2006.
149. Leisz S., Trutschel M.-L., Mäder K., Scheller C., Strauss C., and Simmermacher S., Tabotamp®, Respectively, Surgicel®, Increases the Cell Death of Neuronal and Glial Cells In Vitro, *J. Mater.*, **13**, 2453, 2020.
150. Dhandapani V., Ringuette V., Desrochers M., Sirois M., and Vermette P., Composition, Host Responses and Clinical Applications of Bioadhesives, *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.*, **110**, 2779-2797, 2022.