

کاربردهای نوین کیتوزان در پانسمان‌های زخم: یک راهکار مؤثر در درمان خونریزی‌های تروماتیک

اسماعیل ملاح زاده^۱، جمشید اسلامی^۲

۱- دانشجوی دکتری زیست‌شناسی دانشگاه شهید بهشتی تهران Mallahzadeh73@gmail.com

۲- دانشجوی دکتری شیلات دانشگاه آزاد اسلامی واحد بندرعباس

چکیده

خونریزی ناشی از ضربه یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر در حوادث، سوانح و جنگ‌ها به‌شمار می‌رود و به‌ویژه در مواردی که خونریزی شدید و غیرقابل کنترل است، می‌تواند در مدت‌زمان کوتاهی منجر به شوک هموراژیک و مرگ شود؛ در این میان، استفاده از مواد هموستاتیک نوین مانند کیتوزان به‌عنوان روشی مؤثر و سریع برای کنترل خونریزی مورد توجه قرار گرفته است. کیتوزان، که از کیتین موجود در اسکلت سخت‌پوستان به‌دست می‌آید، یک پلی‌ساکارید زیست‌سازگار با بار مثبت است که از طریق برهم‌کنش الکترواستاتیک با سلول‌های خونی (دارای بار منفی) موجب تجمع سلولی و تشکیل لخته پایدار می‌شود و حتی در شرایطی که فرآیند انعقاد طبیعی مختل شده باشد، می‌تواند با سرعت بالا خونریزی را مهار کند. این ماده نه‌تنها به دلیل عملکرد سریع و مؤثرش در بند آوردن خون مورد استقبال قرار گرفته، بلکه به‌دلیل خواص ضدباکتریایی، ضدالتهابی و تسریع در روند ترمیم زخم، جایگاه ویژه‌ای در طراحی پانسمان‌های پیشرفته پیدا کرده است؛ به‌طوری‌که محصولات مختلفی همچون پودر Celox، پانسمان HemCon و گاز ChitoFlex بر پایه آن تولید شده و در میدان‌های جنگ و شرایط اورژانسی به کار گرفته شده‌اند. با این حال، چالش‌هایی مانند عملکرد محدود در زخم‌های عمیق یا بیماران با اختلالات انعقادی باعث شده پژوهشگران نسل جدیدی از ترکیبات کیتوزانی را توسعه دهند که با افزودن نانوذرات، پلیمرهای هوشمند یا ترکیبات طبیعی مانند اسید تانیک، خواصی چون رهایش کنترل‌شده دارو، پرکردن مؤثر زخم‌های نامنظم و قدرت بیشتر در مهار خونریزی و عفونت را ارائه دهند؛ در نتیجه، این پیشرفت‌ها نویدبخش استفاده گسترده‌تر از کیتوزان در درمان‌های اورژانسی و بهبود زخم‌های پیچیده در آینده‌ای نزدیک هستند.

کلمات کلیدی: کیتوزان، خونریزی، هموستاتیک، زخم، پانسمان.

مقدمه

خونریزی ناشی از ضربه معمولاً به دو نوع خونریزی خارجی و داخلی تقسیم می‌شود، نوع اول به جریان یافتن خون از یک زخم اشاره دارد، که معمولاً در بریدگی‌ها، شکاف‌ها، زخم‌های گلوله، آسیب‌های فشاری و موارد مشابه مشاهده می‌شود، نوع دوم به نشت خون در داخل بدن بدون وجود زخم واضح در پوست اشاره دارد، که در آن خون از طریق رگ‌های خونی به حفره‌ها، اندام‌ها، بافت‌ها و غیره منتقل می‌شود، علل خونریزی داخلی پیچیده‌تر و متنوع‌تر از خونریزی خارجی هستند، و همین امر درمان آن را دشوارتر می‌سازد، تا به امروز خونریزی شدید همچنان علت اصلی مرگ‌ومیر در درگیری‌های نظامی باقی مانده است، در میان جمعیت غیرنظامی خونریزی ناشی از تصادف دومین علت شایع مرگ‌ومیر ناشی از آسیب‌های تروماتیک محسوب می‌شود [1]. علاوه بر خونریزی تروماتیک ناشی از جنگ، تصادفات رانندگی و سایر عوامل، اقدامات جراحی مانند جراحی‌های قلب و عروق و کبد نیز ممکن است منجر به خونریزی‌های اورژانسی و غیرقابل کنترل شوند، این نوع خونریزی که می‌تواند به علت پارگی رگ‌های خونی رخ دهد، ممکن است باعث بروز مجموعه‌ای از واکنش‌های نامطلوب مانند طولانی شدن زمان جراحی، عفونت زخم، تأخیر در بهبودی زخم، نارسایی چند اندام و اختلالات انعقادی شود، در نهایت این امر می‌تواند موجب افزایش میزان بروز و مرگ‌ومیر بیماران گردد [2]. در صورت آسیب دیدگی ناشی از یک تصادف رانندگی، واکنش فیزیولوژیکی ذاتی بدن هموستاز است، که به عنوان مرحله اولیه در فرایند ترمیم شناخته می‌شود [3]. اصل هموستاز در بدن به صورت خلاصه شامل این مراحل است، رگ‌های خونی در محل زخم منقبض می‌شوند تا خونریزی کاهش یابد، پلاکت‌ها به طور مداوم تجمع یافته و یک پلاک پلاکتی تشکیل می‌دهند، و فاکتورهای انعقادی فعال شده و منجر به تشکیل لخته خون می‌شوند، این مکانیسم‌های فیزیولوژیکی با سرعت و هماهنگی با یکدیگر عمل می‌کنند تا هموستاز را برقرار کرده و روند توقف خونریزی را کامل کنند، روش‌های سنتی کمک‌های اولیه برای توقف خونریزی مانند الکتروکوتر، فشار دستی، تورنیکه و بخیه‌های جراحی دارای محدودیت‌ها و نواقص جدی هستند، این روش‌ها در برخی شرایط مانند آسیب‌های پیچیده یا نواحی سخت دسترسی می‌توانند ناکارآمد یا حتی خطرناک باشند [4]. بنابراین، در مواجهه با خونریزی‌های اورژانسی، استفاده سریع از عوامل هموستاتیک مؤثر می‌تواند تعداد مرگ‌ومیر ناشی از تروما یا بیماری را کاهش دهد، که این موضوع در درمان‌های اضطراری اهمیت حیاتی دارد، در حال حاضر مواد هموستاتیک نقش مهمی در جراحی و درمان‌های اورژانسی ایفا می‌کنند، چرا که مواد هموستاتیک توسعه یافته اخیر می‌توانند به طور مؤثر خونریزی را کنترل کنند، محدود به محیط‌های جراحی نیستند و استفاده از آن‌ها نیاز به عملیات حرفه‌ای ندارد، از این رو توسعه محصولات هموستاتیک چندکاره و جامع به شدت مورد نیاز است، مواد هموستاتیک به دو دسته معدنی و آلی تقسیم می‌شوند، عوامل هموستاتیک معدنی شامل رس‌های معدنی طبیعی و سیلیکات‌های سنتزی هستند، این مواد به دلیل داشتن سطح وسیع و بار منفی در سطح خود، می‌توانند مسیر درونی هموستاز را فعال کرده، پلاکت‌های غلیظ موجود در خون را جذب کرده، به تقویت فرآیند انعقاد کمک کرده و به عنوان مانعی فیزیکی برای جلوگیری از دست رفتن خون عمل کنند [5]. رس‌های معدنی طبیعی که در مواد معدنی استفاده می‌شوند شامل ژئولیت، کائولینیت، مونت‌موریلونیت و دیگر مواد مشابه هستند. این مواد به دلیل هزینه کم، راحتی در تولید و حمل و نقل، و ثبات فیزیکی و شیمیایی، به طور گسترده‌ای در جلوگیری از خونریزی استفاده می‌شوند و تاکنون برخی پانسمان‌های زخم با اثر سریع مانند QuikClot بر اساس این مواد ساخته شده‌اند [6]. همچنین پانسمان‌هایی بر اساس مواد هموستاتیک معدنی تهیه شده‌اند، اما این نوع پانسمان ممکن است خطر آسیب حرارتی را به همراه داشته باشد و دارای تجزیه پذیری بیولوژیکی ضعیف، سیتوتوکسیستی و هماتوتوکسیستی باشد [7]. و بدن نمی‌تواند QuikClot را جذب کند، که ممکن است منجر به تشکیل لخته‌های خون و عوارض جانبی جدی شود [8]. عوامل هموستاتیک آلی شامل پلیمرهای طبیعی مانند کیتوزان، آلژینات، ژلاتین و غیره هستند، استفاده از کیتوزان در زمینه‌های مختلف بیومدیکال قبلاً اثبات شده

است، به عنوان مثال می توان به استفاده از این ماده در سیستم های رهایش دارو و هموستاز اشاره کرد [9]. با این حال، پانسمان های کیتوزان تولید شده در اوایل اثرات هموستاتیک خوبی بر روی سطوح صاف دارند، اما اثرات هموستاتیک آن ها برای زخم های عمیق، باریک یا با اشکال نامنظم ایده آل نیست علاوه بر این، به دلیل حل نشدن کیتوزان در آب، نیاز به حل شدن در اسید رقیق دارد که ممکن است برای انسان مضر باشد و این امر کاربرد آن را محدود می کند [10]. از دیدگاه بیولوژیکی، بیمار و پزشک، پانسمان ایده آل باید توانایی جذب ترشحات زخم، حفظ سطح مناسب رطوبت زخم، ضد آب و قابل تنفس بودن، تسریع روند بهبود زخم، چسبندگی خوب و سهولت استفاده در عمل روزمره را داشته باشد، علاوه بر این، باید قیمت مناسبی داشته باشد تا بار مالی ایجاد نکند [11].

تأثیر کیتوزان در جلوگیری از خون ریزی

کیتوزان یک پلیمر طبیعی فعال است که می توان از آن برای بند آوردن خون استفاده کرد، توانایی آن در توقف خونریزی به مسیر معمول لخته شدن خون وابسته نیست، طبق یکی از فرضیه های رایج کیتوزان از طریق ایجاد تداخل الکترومغناطیسی بین بار مثبت خود و بار منفی موجود در غشای گلبول های قرمز باعث توقف خونریزی می شود، همچنین کیتوزان ویژگی های ضدلخته ای دارد، مطالعات جدید نشان داده اند که چون کیتوزان دارای بار مثبت قوی است می تواند به سرعت با گلبول های قرمز که بار منفی دارند از طریق نیروی الکترواستاتیکی واکنش دهد و در اطراف زخم لخته خون تشکیل دهد، این واکنش یکی از دلایل اصلی خاصیت بندآورندگی خون در کیتوزان است، علاوه بر این کیتوزان می تواند باعث چسبیدن و تجمع پلاکت ها شود که در روند لخته شدن نقش دارند، همچنین این ماده ممکن است با چسبیدن به پروتئین های پلاسما و عوامل اصلی انعقاد خون باعث افزایش لخته شدن شود که این فرآیند احتمالاً از طریق فعال سازی تماسی صورت می گیرد که در اثر تماس سطح ماده با خون اتفاق می افتد، در نهایت از نظر ساختار مولکولی کیتوزان به دلیل اینکه یک پلی ساکارید خطی است می تواند ساختار شبکه ای ایجاد کند که به تعامل بهتر اجزای خون با کیتوزان کمک کرده و باعث تشکیل لخته های قوی تر می شود [12].

فعالیت ضد میکروبی کیتوزان

بافت های آسیب دیده ممکن است دچار آسیب های جدی شوند، زخم ها مستعد عفونت های باکتریایی یا قارچی هستند، عفونت های باکتریایی باعث تولید بیش از حد گونه های فعال اکسیژن یا همان ROS می شوند که این موضوع به رگ های خونی و سلول ها آسیب زیادی وارد می کند، همچنین عفونت های باکتریایی می توانند باعث کمبود اکسیژن در محل زخم و کاهش مواد مغذی شوند، که این عوامل باعث کند شدن روند ترمیم زخم می گردند [13]. پلیمرهای طبیعی منبعی برای عوامل ضد میکروبی هستند و روش های جدیدی برای مقابله با عفونت های باکتریایی فراهم می کنند، عوامل ضد میکروبی که بار مثبت دارند می توانند غشای سلول های باکتری را تخریب کنند، کیتوزان به دلیل داشتن بار مثبت، خواص بندآورندگی خون، قابلیت تجزیه زیستی، غیرسمی بودن و کمک به بهبود زخم را داراست که آن را به یک پلیمر طبیعی امیدبخش برای تولید عوامل ضد میکروبی تبدیل کرده است، مکانیسم های عملکرد کیتوزان به عنوان یک ماده ضد میکروبی را می توان به سه دسته اصلی تقسیم کرد، اول اینکه گروه های آمینی آزاد و دارای بار مثبت در ساختار کیتوزان می توانند از طریق نیروهای الکترواستاتیکی با غشای سلول باکتری که بار منفی دارد واکنش دهند و باعث ترکیدن سلول شوند، دوم در باکتری های گرم منفی کیتوزان با ایجاد پیوند یونی با غشای بیرونی سلول نفوذپذیری آن را تغییر می دهد و جلوی ورود مواد مغذی را می گیرد که در نهایت باعث مرگ سلول به دلیل گرسنگی می شود، سوم اینکه کیتوزان می تواند با یون هایی مانند کلسیم و

منیزیم پیوند برقرار کند و تولید سم توسط باکتری‌ها را مهار کند و رشد میکروبی را کاهش دهد، همچنین باور بر این است که کیتوزان می‌تواند وارد دیواره و غشای داخلی باکتری شده و با DNA آن‌ها واکنش دهد و باعث اختلال در عملکرد سلولی، توقف ترجمه DNA و جلوگیری از ساخت mRNA و پروتئین شود، البته این نوع عملکرد بیشتر در کیتوزان‌هایی با وزن مولکولی پایین دیده می‌شود و در کیتوزان‌های سنگین‌تر و مشتقات آن کمتر اتفاق می‌افتد [14,15].

نقش کیتوزان در تسریع ترمیم بافت

فرآیند ترمیم زخم یک مسیر پویا برای بازسازی زخم و بازیابی یکپارچگی بافت است و شامل لخته شدن، التهاب و سنتز ماتریکس می‌باشد، نقص در هر یک از مراحل ترمیم زخم می‌تواند ناشی از آسیب‌های شدید پوستی، سوختگی‌ها، آسیب‌های شیمیایی، عفونت‌های میکروبی ثانویه و شرایط پاتولوژیک مانند دیابت باشد، زخم‌های مزمن یکی از بزرگترین بارهای پزشکی در دنیا شده‌اند، یکی از انواع عمده زخم‌های مزمن زخم‌های دیابتی است و درمان‌های معمول شامل برداشتن بافت نکروزه، استفاده از پانسمان‌های هدفمند و استفاده از داروهای ضد میکروبی سیستمیک و موضعی می‌باشد، برای تسریع ترمیم زخم‌ها باید آن‌ها با پانسمان‌های مناسب غیرسمی و نیمه‌تراوا پوشانده شوند که این پانسمان‌ها از زخم محافظت کرده و محیط مرطوبی را که برای فرآیند ترمیم بهینه است حفظ می‌کنند، در میان پلیمرهای زیستی مختلف، کیتوزان به دلیل ساختار مشابه آن با گلیکوزآمین‌وگلیکان‌ها و قابلیت تجزیه زیستی، به‌طور وسیعی در ترمیم زخم‌ها استفاده می‌شود، محصولات تجزیه شده آن می‌توانند سنتز اجزای ماتریکس خارج سلولی را تحریک کنند که این امر نشان‌دهنده ویژگی غیرسمی آن و مناسب بودن برای کاربردهای درون‌بدنی است، علاوه بر این کیتوزان می‌تواند تشکیل بافت گرانولاسیون را تحریک کرده و باعث تسریع در بازسازی بافت، تقویت فعالیت فاکتورهای رشد و تسهیل حل شدن فرآیندهای التهابی شود [16].

پانسمان‌های کیتوزان برای بند آوردن خون در آسیب‌های تروماتیک

در جنگ‌ها، حوادث رانندگی یا دیگر شرایط اضطراری، نیاز است که تدابیر موثر و به‌موقع برای بند آوردن خون در مواقع خونریزی شدید یا زخم‌های غیرمعمول به‌کار گرفته شود، گاز پانسمان‌های بندآورنده خون، اسفنج‌های بندآورنده خون، باندهای بندآورنده خون و دیگر محصولات مشابه از جمله محصولات سنتی شناخته‌شده برای بند آوردن خون هستند، در حال حاضر بیش از ۸۰۰ مطالعه منتشرشده در زمینه کیتوزان برای بند آوردن خون وجود دارد که نشان می‌دهد کیتوزان به‌عنوان یک ماده بندآورنده خون، پتانسیل بالایی برای کاربردهای آینده دارد (اطلاعات از وبسایت Web of Science)، تعدادی از محصولات تجاری مانند HemCon و Celox با موفقیت توسعه یافته‌اند و در حال حاضر در سطح وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرند، در سال ۲۰۰۲، شرکت HemCon Medical Technologies, Inc. محصول بندآورنده خون HemCon را توسعه داد که به ارتش آمریکا در عراق و افغانستان توزیع شد، تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که در مقایسه با گاز پانسمان‌های معمولی، پانسمان‌های کیتوزان می‌توانند خونریزی و مرگ و میر را به‌طور چشمگیری کاهش دهند و باعث بهبود ترمیم بافت و بند آوردن خون شوند، با این حال، اثر بندآورندگی خون آن هنوز رضایت‌بخش نیست و نتوانسته است به‌طور کلی نرخ بقا در میدان جنگ را تغییر دهد، به‌طور بعدی، پژوهشگران این پانسمان کیتوزان را بهبود داده و محصول بندآورنده خون ChitoFlex را تولید کردند که انعطاف‌پذیری بیشتری، جذب بهتر و ویژگی‌های چسبندگی بهتری دارد که باعث استفاده وسیع آن در نیروهای نظامی ایالات متحده در عراق و افغانستان شد [17]. گرچه پانسمان‌های ChitoFlex®، پانسمان‌های HemCon®، QuikClot® و دانه‌های CELOX™-free به‌طور موفقیت‌آمیز برای بند آوردن خون در میدان جنگ استفاده شده‌اند، اما اثربخشی این محصولات بندآورنده خون به اندازه کافی پایدار نیست، این محصولات می‌توانند

خونریزی را تحت شرایط آزمایشگاهی ایده آل متوقف کنند، اما در کاربردهای دنیای واقعی مانند میدان جنگ با مشکلات زیادی روبه‌رو شده‌اند، زمانی که زخم به‌قدری عمیق است که خونریزی از رگ‌های داخلی قابل مشاهده نیست، عدم توانایی در قرار دادن سریع مواد بندآورنده خون در محل خونریزی ممکن است منجر به عدم بندآوردن خون شود، پرسنل بهداشتی باید سریعاً نوع و شدت آسیب را ارزیابی کرده و سریعاً ماده بندآورنده خون را در محل مناسب قرار دهند، این امر نیازمند تجربه درمانی بالاتر از سوی کادر پزشکی است و فشار بیشتری بر پانسمان‌های بندآورنده خون وارد می‌کند، علاوه بر این، در درمان خونریزی‌های شدید، برخی از بیماران ممکن است دچار اختلالات انعقادی اولیه باشند یا از داروهای رقیق‌کننده خون مانند وارفارین و هپارین استفاده کنند که باعث چالش در بندآوردن خون می‌شود، بسیاری از عوامل بندآورنده خون که در حال حاضر در عمل بالینی استفاده می‌شوند بر اساس عملکرد عادی سیستم انعقادی هستند، بنابراین طراحی عوامل بندآورنده خون که برای بیماران با اختلالات انعقادی مفید باشد نیز از اهمیت بالایی برخوردار است [18].

پیشرفت‌های نوین در پانسمان‌های بندآورنده خون بر پایه کیتوزان

پانسمان‌های سنتی مانند گاز، باندها و محصولات اولیه بندآورنده خون دارای مشکلات زیادی در کاربردهای خود هستند، با پیشرفت تحقیقات در زمینه پانسمان‌های بندآورنده خون کیتوزان، پانسمان‌های ساده کیتوزان دیگر نمی‌توانند نیازهای مردم را برآورده کنند، پانسمان‌های ترکیبی کیتوزان که از طریق اتصال متقاطع با مواد دیگر ساخته می‌شوند به یک روند جدید در توسعه تبدیل شده‌اند، چانگ و همکاران در سال ۲۰۲۲ یک هیدروژل تزریقی چندمنظوره از کیتوزان آمونیوم چهارظرفیتی و اسید تانیک به‌عنوان عامل بندآورنده خون و پانسمان برای ترمیم زخم‌های پوستی توسعه دادند، این هیدروژل نسبت به پانسمان تجاری Tegaderm بهبود زخم سریع‌تری ایجاد می‌کند و باعث افزایش رسوب کلاژن در مدل زخم عمقی پوست می‌شود، همچنین واکنش‌های التهابی را کاهش داده و رشد رگ‌های خونی را تحریک می‌کند، نکته مهم این است که هنگام استفاده برای زخم‌های شریانی و عمیق که امکان فشردن‌سازی ندارند عملکرد سریع و مؤثری در بندآوردن خون از خود نشان داد، اسید تانیک نوعی ماده طبیعی اتصال‌دهنده است که در بیومواد به‌طور گسترده وجود دارد و علاوه بر بهبود ویژگی‌های مکانیکی می‌تواند با حذف رادیکال‌های آزاد به کنترل استرس اکسیداتیو زخم کمک کند [19]. همچنین به‌طور مشابه، شو و همکارانش در سال ۲۰۲۲ یک ژل سرد با پایه کیتوزان، نقره و اسید تانیک تهیه کردند که از اسید تانیک به‌عنوان عامل پیونددهنده بهره گرفته شده بود، این کریوژل در مدل زخم روی موش‌ها عملکرد خوبی داشت، به‌گونه‌ای که بهبود زخم را بهتر از گاز معمولی تسهیل کرده و اثر بندآورندگی قوی‌ای از خود نشان داد، همچنین ما و همکارانش در سال ۲۰۲۰ یک هیدروژل ترکیبی حساس به نور بر پایه کیتوزان را با استفاده از فناوری پیونددهی ساختند که دارای خواص قوی ضدباکتری و بندآورندگی است و می‌تواند برای درمان فوری زخم‌های تروماتیک کاربرد داشته باشد [20].

نتیجه گیری

خونریزی ناشی از ضربه، که به دو نوع خارجی و داخلی تقسیم می‌شود، یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر در حوادث تروماتیک و جنگ‌ها است. روش‌های سنتی برای توقف خونریزی مانند فشار دستی و بخیه محدودیت‌هایی دارند و در شرایط پیچیده یا دشوار می‌توانند ناکارآمد باشند. به همین دلیل، استفاده از مواد هموستاتیک پیشرفته مانند کیتوزان که یک پلیمر طبیعی است، به‌عنوان راه‌حلی مؤثر در کنترل خونریزی و تسريع ترمیم زخم‌ها مطرح شده است. کیتوزان با ویژگی‌های منحصر به‌فرد خود، از جمله بار مثبت آن که موجب تشکیل لخته خون می‌شود و همچنین خاصیت ضد میکروبی و تسريع‌کننده ترمیم بافت، می‌تواند در درمان خونریزی‌های اورژانسی و زخم‌های پیچیده مفید واقع شود. محصولات بر پایه کیتوزان مانند

HemCon و ChitoFlex در شرایط میدان جنگ و فوریت‌های پزشکی با موفقیت به‌کار گرفته شده‌اند و پژوهش‌های جدید نیز بر ارتقاء ویژگی‌های مکانیکی و زیست‌سازگاری این مواد تأکید دارند.

منابع

- [1] Malik, A., Rehman, F. U., Shah, K. U., Naz, S. S., & Qaisar, S. (2021). Hemostatic strategies for uncontrolled bleeding: A comprehensive update. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 109(10), 1465-1477.
- [2] Moldovan, H., Antoniac, I., Gheorghită, D., Safta, M. S., Preda, S., Broască, M., ... & Zaharia, O. (2022). Biomaterials as haemostatic agents in cardiovascular surgery: review of current situation and future trends. *Polymers*, 14(6), 1189.
- [3] Gheorghită, D., Moldovan, H., Robu, A., Bița, A. I., Grosu, E., Antoniac, A., ... & Băcilă, C. I. (2023). Chitosan-based biomaterials for hemostatic applications: a review of recent advances. *International journal of molecular sciences*, 24(13), 10540.
- [4] Parani, M., Lokhande, G., Singh, A., & Gaharwar, A. K. (2016). Engineered nanomaterials for infection control and healing acute and chronic wounds. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8(16), 10049-10069.
- [5] Parani, M., Lokhande, G., Singh, A., & Gaharwar, A. K. (2016). Engineered nanomaterials for infection control and healing acute and chronic wounds. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8(16), 10049-10069.
- [6] Yang, X., Shi, N., Liu, J., Cheng, Q., Li, G., Lyu, J., ... & Zhang, X. (2023). 3D printed hybrid aerogel gauzes enable highly efficient hemostasis. *Advanced Healthcare Materials*, 12(1), 2201591.
- [7] Alam, H. B., Burris, D., DaCorta, J. A., & Rhee, P. (2005). Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Military medicine*, 170(1), 63-69.
- [8] Zheng, Y., Wu, J., Zhu, Y., & Wu, C. (2023). Inorganic-based biomaterials for rapid hemostasis and wound healing. *Chemical Science*, 14(1), 29-53.
- [9] Mirzadeh, H., Yaghoubi, N., Amanpour, S., Ahmadi, H., MOHAGHEGHI, S., & Hormozi, F. (2002). Preparation of Chitosan Derived From Shrimp.
- [10] Tang, F., Lv, L., Lu, F., Rong, B., Li, Z., Lu, B., ... & Lan, G. (2016). Preparation and characterization of N-chitosan as a wound healing accelerator. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93, 1295-1303.
- [11] Yuan, N., Shao, K., Huang, S., & Chen, C. (2023). Chitosan, alginate, hyaluronic acid and other novel multifunctional hydrogel dressings for wound healing: A review. *International journal of biological macromolecules*, 240, 124321.
- [12] Hu, Z., Zhang, D. Y., Lu, S. T., Li, P. W., & Li, S. D. (2018). Chitosan-based composite materials for prospective hemostatic applications. *Marine drugs*, 16(8), 273.
- [13] Guo, J., Sun, W., Kim, J. P., Lu, X., Li, Q., Lin, M., ... & Yang, J. (2018). Development of tannin-inspired antimicrobial bioadhesives. *Acta biomaterialia*, 72, 35-44.



- [14] Rashki, S., Asgarpour, K., Tarrahimofrad, H., Hashemipour, M., Ebrahimi, M. S., Fathizadeh, H., ... & Mirzaei, H. (2021). Chitosan-based nanoparticles against bacterial infections. *Carbohydrate polymers*, 251, 117108.
- [15] Sahariah, P., & Másson, M. (2017). Antimicrobial chitosan and chitosan derivatives: A review of the structure–activity relationship. *Biomacromolecules*, 18(11), 3846-3868.
- [16] Koide, S. S. (1998). Chitin-chitosan: properties, benefits and risks. *Nutrition research*, 18(6), 1091-1101.
- [17] Devlin, J. J., Kircher, S., Kozen, B. G., Littlejohn, L. F., & Johnson, A. S. (2011). Comparison of ChitoFlex®, CELOX™, and QuikClot® in control of hemorrhage. *The Journal of emergency medicine*, 41(3), 237-245.
- [18] Littlejohn, L. F., Devlin, J. J., Kircher, S. S., Lueken, R., Melia, M. R., & Johnson, A. S. (2011). Comparison of Celox-A, ChitoFlex, WoundStat, and combat gauze hemostatic agents versus standard gauze dressing in control of hemorrhage in a swine model of penetrating trauma. *Academic Emergency Medicine*, 18(4), 340-350.
- [19] Shi, W., Kong, Y., Su, Y., Kuss, M. A., Jiang, X., Li, X., ... & Duan, B. (2021). Tannic acid-inspired, self-healing, and dual stimuli responsive dynamic hydrogel with potent antibacterial and anti-oxidative properties. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(35), 7182-7195.
- [20] Ma, Y., Yao, J., Liu, Q., Han, T., Zhao, J., Ma, X., ... & Xu, F. (2020). Liquid bandage harvests robust adhesive, hemostatic, and antibacterial performances as a first-aid tissue adhesive. *Advanced Functional Materials*, 30(39), 200182