

## مروری بر انواع مواد و محصولات مؤثر بر تسریع انعقاد خون

علی انصاری<sup>۱</sup>، فاطمه خسرونژاد<sup>۲</sup>، یوسف شلاکه<sup>۳</sup>، ابوالفضل زارع<sup>۴</sup>، شبنم آفاقی<sup>۵</sup>، مهدی حسن‌زاده<sup>۶</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

خونریزی شدید، عامل بسیاری از مرگ و میرهای ناشی از تروماهای جنگی و غیر جنگی است؛ به طوری که حدود نیمی از موارد مرگ و میر ناشی از تصادفات به علت خونریزی شدید پیش از رسیدن به بیمارستان اتفاق می‌افتد. مهار خونریزی در موارد شدید، مستلزم استفاده از مواد مؤثر بر تسریع انعقاد خون (مواد هموستاتیک) است. هدف از این مطالعه، آشنایی با انواع مواد و محصولات منعقد کننده خون در مراحل تحقیقاتی تا تجاری و دسته‌بندی آن‌ها از نظر مبانی فیزیولوژی انعقاد خون بود. بررسی و مقایسه هر یک از گروه‌های محصولات می‌تواند در جهت کاربرد بالینی بهینه این محصولات و نیز در انجام پژوهش‌های اصیل در ادامه مطالعه‌های پیشین در این حوزه کمک کننده باشد.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، جستجوی داده‌ها در پایگاه‌های معتبر علمی PubMed، Scopus، Science Direct، Magiran، SID و IranMedex بدون محدودیت تاریخ انتشار با ترکیب کلمات کلیدی مرتبط از جمله مواد منعقد کننده خون، خونریزی، زخم پوش و تروما انجام شد. مطالعه‌های مرتبط با بررسی چکیده مقالات توسط دو پژوهشگر به صورت مستقل انتخاب شدند.

#### یافته‌ها

در این مطالعه، با توجه به مبانی انعقاد خون، مواد و محصولات منعقد کننده خون بر مبنای مکانیسم عمل در قالب پنج گروه شامل (۱) مواد انعقادی و پیش‌انعقادی، (۲) تغلیظ کننده‌های فاکتورهای انعقادی، (۳) بسترهای انعقادی مکانیکی، (۴) مواد انعقادی فیزیولوژیک و (۵) مواد انعقادی شیمیایی دسته‌بندی و مقایسه شدند.

#### نتیجه‌گیری

هر یک از محصولات منعقد کننده خون می‌توانند با توجه به مکانیسم عمل و اثربخشی خود در کنترل خونریزی در شرایطی ویژه از جمله تروماهای جنگی و غیر جنگی و جراحی‌ها مؤثر باشند.

**کلمات کلیدی:** مواد انعقادی، فاکتورهای انعقاد خون، زخم پوش، تروما

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۹/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۱۴

- ۱- دانشجوی دکترای عمومی پزشکی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کانون برگزیدگان باشگاه نانو - تهران - ایران
- ۲- دانشجوی کارشناسی ارشد گرایش انتخاب و شناسایی مواد - دانشکده مهندسی و علم مواد دانشگاه صنعتی شریف و کانون برگزیدگان باشگاه نانو - تهران - ایران
- ۳- دانشجوی دکترای عمومی پزشکی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کانون برگزیدگان باشگاه نانو - تهران - ایران
- ۴- دانشجوی کارشناسی ارشد گرایش استخراج فلزات - دانشکده مهندسی و علم مواد - دانشگاه تهران و کانون برگزیدگان باشگاه نانو - تهران - ایران
- ۵- دانشجوی کارشناسی مهندسی پزشکی - دانشکده مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی امیر کبیر و کانون برگزیدگان باشگاه نانو - تهران - ایران
- ۶- مؤلف مسئول: دکترای تخصصی مهندسی نساجی - استادیار دانشکده مهندسی نساجی - دانشگاه یزد - یزد - ایران - کدپستی: ۸۹۱۵۸۱۸۴۱۱

**مقدمه**

توقف سریع خونریزی در جراحات عمیق، مسأله مهمی در حفظ حیات فرد آسیب‌دیده است؛ به طوری که از دست رفتن شدید خون ممکن است حتی منجر به مرگ افراد شود. خونریزی‌های کنترل نشده یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در اثر آسیب‌های جنگی و غیر جنگی به شمار می‌رود. ۵۰ درصد از افرادی که در اثر صدمه دیدن پیش از رسیدن به بیمارستان می‌میرند، به دلیل خونریزی‌های شدید جان خود را از دست می‌دهند (۱، ۲). در میان مصدومان تصادفات جاده‌ای نیز ۸۰ درصد قربانیان به دلیل خونریزی جانشان را از دست می‌دهند (۳). هم‌چنین، دومین دلیل اصلی مرگ و میر در بیمارستان‌ها، خونریزی در بیماران است (۴). نکته قابل توجه این است که بسیاری از این مرگ‌ها، با روش‌های ساده‌ای مانند پوشاندن زخم و جلوگیری از خونریزی قابل پیشگیری هستند.

از گذشته تاکنون از مواد مختلفی به منظور پوشاندن زخم استفاده شده است که از آن جمله می‌توان به مواد طبیعی نظیر کتان، کنف، پشم، چربی‌های حیوانی، عسل، موم زنبور و چای سبز اشاره کرد (۵-۷). اکثر این زخم پوش‌ها به دلیل جذب ترشحات زخم و چسبیدن به محل زخم، سبب التهاب و عفونت و در نتیجه کندشدن روند ترمیم زخم می‌شوند (۸-۱۰). هم‌چنین روش‌های قدیمی کنترل خونریزی که مبتنی بر اعمال فشار بر روی زخم هستند مانند استفاده از تورنیکه یا زخم‌بند (تسمه یا نواری که دور عضوی بسته می‌شود تا مانع عبور خون گردد)، پانسمان فشاری و بخیه‌زدن، در مواقعی که زخم سطحی وسیع بوده و فشار آوردن به تنهایی نتواند خونریزی را متوقف کند، کاربرد چندانی نخواهند داشت. امروزه با توسعه پلیمرهای زیستی جدید و توسعه روش‌های ساخت پانسمان‌های جدید، امکان بهبود سریع‌تر و کاهش احتمال عفونت زخم فراهم شده است (۱۱، ۱۰). با این وجود محدودیت اصلی این پانسمان‌ها، عدم توانایی آن‌ها برای جلوگیری از خونریزی در زمان کوتاه و شرایط بحرانی می‌باشد. به منظور رفع این مشکلات، محققان از مواد مختلفی مانند کیتوسان، ژلاتین، کراتین، کتیرا و پلی وینیل الکل (PolyVinyl Alcohol, PVA) که از طریق تأثیر بر

مراحل مختلفی از انعقاد خون، توانایی تسریع در فرآیند انعقاد خون را دارند استفاده کرده‌اند (۹-۱۵). این مواد انعقادی تاکنون در کاربردهای مختلفی از جمله اورژانس‌های تروما، جراحی‌ها و نیز در کاربردهای نظامی به طور گسترده و پیشرو در حال تکامل و استفاده بوده‌اند (۱۶-۲۱). شناخت مبانی فیزیولوژی انعقاد خون در بدن انسان می‌تواند در جهت شناخت مکانیسم دقیق عملکرد این مواد و یافتن انواع دیگری از این مواد منعقدکننده خون کمک‌کننده باشد.

به طور کلی دو نوع ماده اصلی در فرآیند انعقاد خون نقش دارند. دسته اول پروکواگولانت‌ها (ProCoagulants) هستند که سبب پیشبرد فرآیند انعقاد خون می‌شوند و دسته دوم موادی که سبب مهار انعقاد خون می‌گردند و ضد انعقاد (AntiCoagulants) نام دارند. تعادل بین این دو دسته مواد در حالت طبیعی در خون به گونه‌ای است که غلظت مواد آنتی‌کواگولانت بر غلظت مواد پروکواگولانت غالب است. میزان پروکواگولانت‌ها معمولاً به دنبال آسیب بافتی زیاد می‌شود و با به هم خوردن تعادل طبیعی، فرآیند تشکیل لخته (هموستاز) آغاز می‌گردد (۲۲). هرگاه یک رگ خونی در محل آسیب بافتی، دچار آسیب یا پارگی شود، هموستاز با چند مکانیسم عمده به ترتیب زیر صورت می‌گیرد: ۱- انقباض رگ، ۲- تشکیل میخ پلاکتی، ۳- تشکیل لخته خونی و در نتیجه انعقاد خون و ۴- استحکام لخته خون و مهار جریان خونریزی (۲۲، ۱۶). در واقع به دنبال آسیب عروقی و شروع خونریزی، به ترتیب مراحل انقباض دیواره عروق جهت کاهش جریان خون در محل، چسبندگی (Adhesion) پلاکت‌ها به دیواره آسیب‌دیده عروق، فعال شدن پلاکت‌ها و تجمع (Aggregation) آن‌ها در کنار هم اتفاق می‌افتد و به تشکیل میخ پلاکتی (Platelet Plug) اولیه منجر می‌شود (۲۳). این میخ پلاکتی استحکام کافی جهت مهار جریان خونریزی را ندارد. بنابراین شبکه‌ای تور مانند از رشته‌های پروتئین فیبرین در اطراف پلاکت‌ها تشکیل شده و لخته‌ای مستحکم ایجاد می‌شود. در واقع به دنبال آسیب عروقی و آزاد شدن برخی مواد شیمیایی، آبشاری از فاکتورهای انعقادی در قالب دو مسیر داخلی و خارجی انعقاد به دنبال یکدیگر فعال شده و در

صورت مستقل انتخاب شدند. مطالعه‌های انتخاب شده در هر دو حوزه مطالعه‌های انسانی و مطالعه مدل‌های حیوانی بود. بیشتر مقالات مرور شده به زبان انگلیسی بوده و از تعدادی از مطالعه‌های فارسی مرتبط با این حوزه نیز استفاده شد. در نهایت از میان بیش از ۳۶۰ مقاله اولیه مورد بررسی، ۱۱۰ مقاله انتخاب شده و مورد مرور نتایج قرار گرفتند.

### یافته‌ها

با توجه به مبانی انعقاد خون، مواد مختلفی که به طور مستقیم یا غیر مستقیم بتوانند بر یک یا چند مرحله از مراحل انعقاد خون تاثیر مثبت بگذارند، قابلیت استفاده به عنوان منعقد کننده خون را دارند. این مواد به طور کلی بر مبنای نحوه عملکرد و تاثیر بر مراحل هموستاز به ۵ دسته تقسیم می‌شوند: ۱- عوامل انعقادی و پیش انعقادی، ۲- مواد تغلیظ کننده فاکتورهای انعقادی، ۳- مواد ایجاد کننده سد مکانیکی در برابر جریان خون ۴- مواد انعقادی فیزیولوژیک ۵- سایر مواد شیمیایی انعقادی (شکل ۱ و جداول ۱-۵). در ادامه به تشریح هر یک از پنج دسته مواد انعقادی و ارائه مثال‌های مرتبط پرداخته می‌شود.

### عوامل انعقادی و پیش‌انعقادی:

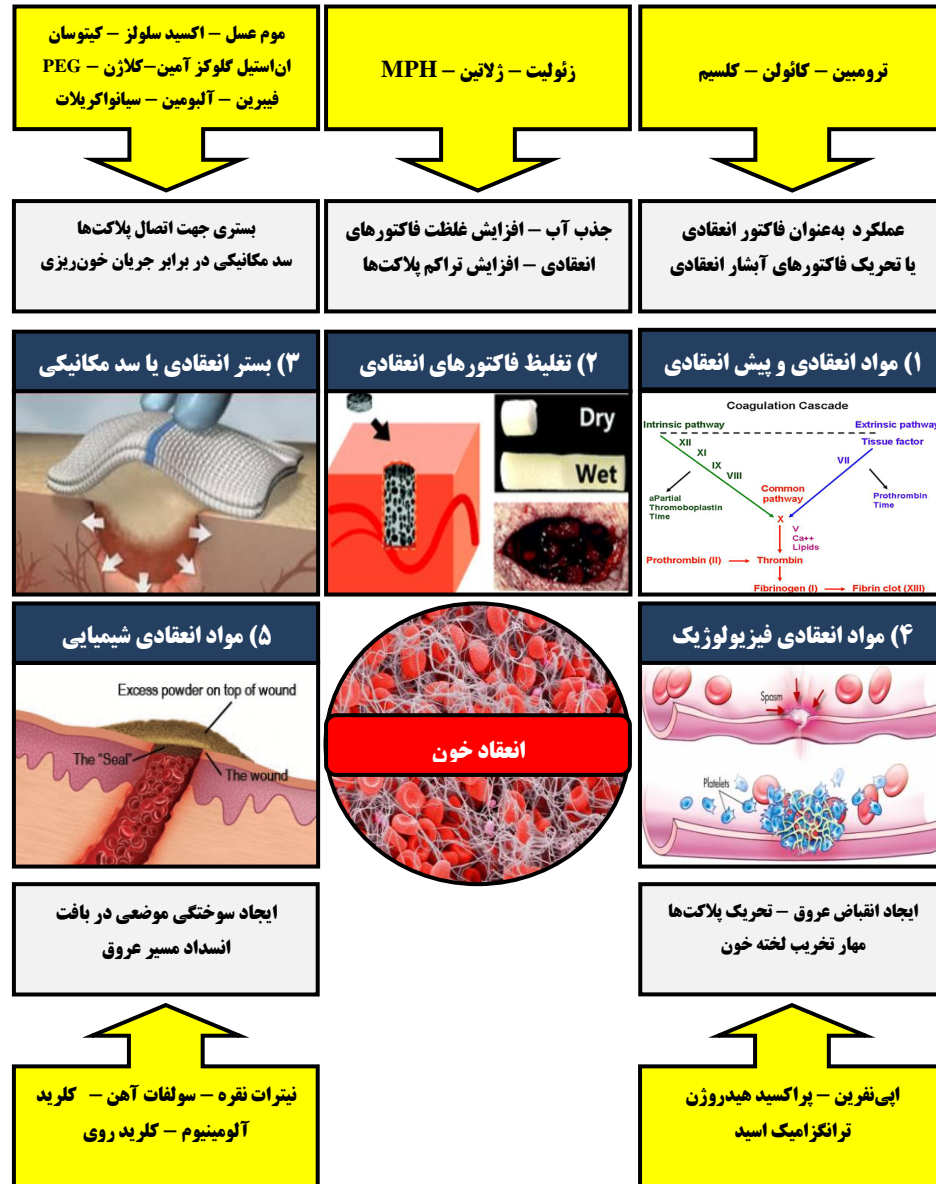
این دسته از مواد، یا با تأثیر مستقیم بر فاکتورهای آبشار انعقادی بدن فرد آسیب دیده و فعال‌سازی این فاکتورها عمل کرده (عوامل پیش‌انعقادی) و یا خود به عنوان فاکتور انعقادی در مسیرهای آبشار انعقادی ایفای نقش می‌کنند (عوامل انعقادی) (۲۷). از جمله عوامل پیش‌انعقادی که تاکنون برای بند آوردن خونریزی استفاده شده‌اند می‌توان به کائولن اشاره کرد. کائولن، سیلیکات آلومینیومی است که با تأثیر قوی بر فعال‌سازی مسیر داخلی آبشار انعقادی (خصوصاً از طریق فعال‌سازی فاکتور ۱۲) باعث تسریع روند انعقاد خون در زخم می‌شود. برای مثال، محصولی به نام QuickClot Combat Gauze از زخم پوش پلی‌استری حاوی کائولن ساخته شده است که حدود سه دقیقه پس از قرار دادن آن بر روی زخم به همراه اعمال فشار مستقیم با دست می‌تواند موجب بند آمدن خونریزی شود (۳۰-۲۶).

نهایت از طریق مسیر مشترک به تشکیل شبکه فیبرینی منجر می‌شود (۲۴، ۱۶). مانند کیتوسان و ژلاتین که بر فرآیند انعقاد خون مؤثرند و در قالب زخم‌پوش‌ها و مواد منعقدکننده موضعی خون قابل استفاده هستند. معیارهای انتخاب مواد منعقدکننده خون شامل: ۱- شروع اثر فوری برای مهار انواع خون‌ریزی شریانی ویا وریدی (در کم‌تر از ۲ دقیقه)، ۲- زیست‌سازگاری (عدم سمیت و حساسیت‌زایی موضعی ویا سیستمیک)، ۳- عدم ایجاد درد یا آسیب حرارتی در موضع، ۴- قابلیت قراردادن و برداشتن آسان در محل زخم، ۵- اثر انعقادی قوی بر زخم‌هایی که حتی اثر فشاری تورنیکه نیز بر آن‌ها موثر نیست، ۶- پایداری و امکان نگهداری طولانی، ۷- صرفه‌ی اقتصادی و ۸- زیست‌تخریب‌پذیری می‌باشد (۲۶، ۲۵)؛ بنابراین شناخت دقیق خصوصیات هر یک از مواد در جهت انتخاب به عنوان منعقدکننده خون بر طبق معیارهای مطرح شده ضروری و مورد نیاز است.

در مطالعه پیش رو، انواع مواد دارای قابلیت انعقاد خون که تاکنون معرفی و استفاده شده‌اند، مورد بررسی قرار می‌گیرند تا با شناخت مزایا و معایب هر یک، دید بهتری برای انتخاب مواد انعقادی و معرفی مواد جدید بر طبق معیارهای مطرح شده به مخاطب ارائه شود.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، جستجوی داده‌ها در پایگاه‌های معتبر علمی PubMed، Scopus، Science Direct، SID، Magiran و IranMedex بدون محدودیت تاریخ انتشار و نوع مطالعه با ترکیب کلمات کلیدی مرتبط با موضوع مواد و محصولات منعقد کننده خون انجام شد. کلمات کلیدی مورد جستجو شامل: مواد منعقدکننده خون، خونریزی، زخم‌پوش، زخم، پانسمان، تروما، ترومای جنگی و ترومای غیر جنگی بودند. هم‌چنین جستجوی مطالعه‌ها با کلید واژه نام‌های اختصاصی مواد و محصولات هموستاتیک از جمله CombatGauze، Celox، HemCon، Chitosan، ترومبین، فیبرین و غیره انجام شد. از مقالات معتبر رفرنس داده شده در مقالات اصیل یافت شده نیز استفاده شد. مطالعه‌های مرتبط با بررسی چکیده مقالات توسط دو پژوهشگر به



شکل ۱: انواع مواد منعقد کننده خون بر مبنای مکانیسم عمل. مواد منعقد کننده خون در قالب ۵ گروه شامل مواد انعقادی و پیش انعقادی، تغلیظ کننده فاکتورهای انعقادی، بسترهای انعقادی مکانیکی، مواد انعقادی فیزیولوژیک و هم چنین مواد انعقادی شیمیایی تقسیم بندی شده اند (۱۳)

استفاده است (۳۲، ۳۱، ۲۸). در مطالعه ای توسط آرنود و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در مقایسه ۱۰ نوع ماده منعقد کننده خون، QuickClot جزو ۴ محصول برتر از نظر کاهش حجم خونریزی و افزایش بقای جاندار نشان داده شد (۳۳).

در مطالعه دیگری که توسط خیرآبادی و همکارانش

این محصول در سال ۲۰۰۸ توسط کمیته مراقبت از تلفات مبارزه تاکتیکی (CoTCCC) به عنوان خط اول درمان خونریزی های شدیدی که به بستن تورنیکه پاسخ نمی دهند، انتخاب شد و هم چنان به عنوان یکی از زخم پوش های منعقد کننده خون توسط ارتش امریکا مورد

وابستگی به مراحل قبلی آبشار، در بیمارانی که به دلیل مصرف داروهای ضد انعقادی و یا بیماری انعقادی دچار اختلال عملکرد فاکتورهای انعقادی هستند نیز کاربرد دارد(۴۶).

ترومبین جهت استفاده در محصولات منعقدکننده خون از منشا حیوانی یا انسانی و یا ترومبین نو ترکیب استحصال می‌شود. ترومبین گاوی از حدود ۶۰ سال پیش به عنوان ماده هموستاتیک موضعی استفاده می‌شده است اما به علت حساسیت‌زایی و تحریک سیستم ایمنی انسان و عوارض ناشی از آن، هشدار خطر در مورد عوارض مصرف آن توسط سازمان غذا و دارو ارائه شده است(۵۰-۴۶).

سپس استفاده از ترومبین انسانی مطرح شد که احتمال انتقال برخی از بیماری‌های ویروسی از فرد دهنده به گیرنده را به دنبال دارد. ترومبین نو ترکیب عوارض کمتری نسبت به انواع حیوانی و انسانی دارد(۵۱).

از جمله محصولات مبتنی بر ترومبین می‌توان به EVITHROM (ترومبین گاوی)، THROMBIN-JMI (ترومبین انسانی) و RECOThROM (ترومبین نو ترکیب) اشاره کرد(۴۸). از جمله محدودیت‌های ترومبین، پایداری نسبتاً کم در دمای محیط و دماهای بالاتر است. برای مثال، EVITHROM حداکثر به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق و حداکثر ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد پایدار است و بنابراین باید در فریزر نگهداری شود(۴۸).

در مطالعه‌های اخیر، اثر بخشی ترکیبی از ترومبین و نوعی فاکتور بافتی نو ترکیب (TT-173) در مهار خونریزی جراحی تعویض کامل مفصل زانو در مدل حیوانی گوسفند و هم‌چنین مهار خونریزی کبدی در مدل حیوانی خوکی بیشتر از اثر انعقادی ترومبین به تنهایی گزارش شده است(۵۳، ۵۲). در مطالعه منتشر شده در سال ۲۰۲۱، تاثیر ترومبین موضعی در مهار خونریزی طی جراحی آرتروپلاستی کامل مفصل شانه برابر با تاثیر هموستاتیک ترانگزامیک اسید وریدی گزارش شده و در نتیجه ترومبین موضعی به‌عنوان جایگزینی برای ترانگزامیک اسید در موارد منع مصرف ترانگزامیک اسید پیشنهاد شده است(۵۴).

در سال ۲۰۰۹، درباره مقایسه عملکرد ۴ نوع زخم‌پوش منعقدکننده خون شامل TraumaStat، Celox، HemCon، QuickClot و گاز معمولی بر روی مدل خوکی خونریزی شریانی انجام شد، نتایج نشان داد که زخم‌پوش QuickClot بهترین کارایی را از نظر کاهش حجم خون از دست رفته، افزایش میزان بقای جاندار و حفظ میانگین فشار خون پس از جراحی در جاندار، در میان این ۴ محصول داشت(۳۴). مشاهده شده است که تأثیر Combat Gauze در مهار خونریزی اندام‌ها و سر و گردن بیشتر از خون‌ریزی‌های تنه‌ای است(۳۵). در برخی افراد که دچار بیماری‌های انعقادی دائمی هستند و یا در برخی شرایط گذرا از جمله اختلال انعقادی ناشی از تروما (Trauma Induced Coagulopathy, TIC)، خونریزی شدید و از دست دادن پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی، هیپوترمی (کاهش دمای مرکزی بدن به کم‌تر از ۳۵ °C)، اسیدوز، افزایش تخریب لخته خونی (هیپرفیبرینولیز) و اختلال الکترولیتی، سیستم انعقادی بدن دچار اختلال شده و استفاده از مواد پیش‌انعقادی ممکن است تاثیر مطلوب بر روند انعقاد خون نداشته باشد(۳۶، ۳۷). زیرا سیستم انعقادی خود فرد دچار اختلال گشته و فاکتورهای انعقادی قابلیت فعال‌سازی توسط مواد پیش‌انعقادی را ندارند(۳۸). در چنین شرایطی لازم است از مواد انعقادی به‌جای مواد پیش‌انعقادی استفاده گردد. در این میان می‌توان محصولات هموستاتیک حاوی موادی مانند ترومبین، فیبرینوژن، فاکتور ۷، ۸ و یا کلسیم را نام برد(۳۸). نشان داده شده است که QuickClot در این شرایط از جمله هیپوترمی مؤثرتر از پانسمان گاز معمولی بوده است؛ ولی تاثیر کمتری نسبت به محصولات مبتنی بر عوامل انعقادی از جمله ترومبین و فیبرینوژن داشته است(۳۹-۴۲). از جمله عوامل انعقادی مؤثر بر بند آوردن خونریزی، ترومبین می‌باشد. ترومبین از طریق مکانیسم‌های انعقادی مختلفی از جمله تبدیل فیبرینوژن به فیبرین، فعال‌سازی فاکتور ۵، ۸ و ۱۱ و هم‌چنین تحریک چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها به‌سرعت موجب انعقاد خون می‌شود(۴۳-۴۵). ترومبین به دلیل عملکرد در مرحله آخر آبشار انعقادی (تبدیل فیبرینوژن به فیبرین) و عدم

جدول ۱: انواع مواد و محصولات هموستاتیک مبتنی بر مکانیسم انعقادی و پیش انعقادی

مکانیسم انعقادی و پیش انعقادی				
منبع	عوارض جانبی	موارد مصرف	محصولات	مواد
(۴۶-۵۱)	انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) / ترومبوز / اختلال انعقادی ایمونولوژیک / ایجاد آنتی بادی ضد ترومبین به دنبال مصرف ترومبین گاوی / انتقال عفونت از جمله HIV ، پاروویروس B19 و پریون‌ها به دنبال مصرف ترومبین انسانی / واکنش آلرژیک به پروتئین‌های موش به دنبال مصرف ترومبین نو ترکیب	خونریزی خفیف مویرگی و یا وریدی کوچک / آناستوموز عروقی / محل فیستول شریانی - وریدی / جراحی قلب، نخاع، اعصاب، ارتوپدی و شکم / جراحی پوست و پلاستیک / تزریق مستقیم در محل آنوریسیم کاذب / خونریزی سطحی کبد و طحال	THROMBIN- JMI®	ترومبین (گاوی)
		خونریزی خفیف مویرگی و یا وریدی کوچک / جراحی اعصاب، ارتوپدی، تیروئید، پوست و پلاستیک، شکم، گوش و حلق	EVITHROM®	ترومبین (انسانی)
		خونریزی خفیف مویرگی و یا وریدی کوچک / جراحی اعصاب، ارتوپدی، تیروئید، پوست و پلاستیک و شکم	RECOTHROM®	ترومبین (نو ترکیب)

#### مواد تغلیظ‌کننده فاکتورهای انعقادی:

این دسته از مواد از طریق جذب سریع محتوای آب موجود در خون و در نتیجه افزایش غلظت فاکتورهای انعقادی موجود در خون فرد و افزایش تراکم پلاکت‌ها، موجب تسریع روند انعقاد خون می‌شوند (جدول ۲). از جمله مواد مبتنی بر این مکانیسم می‌توان ژئولیت‌ها و ساختارهای پلی‌ساکاریدی میکرو متخلخل حاصل از نشاسته گیاهی ( MPH: Microporous Polysaccharide ) را بیان کرد. برای مثال محصول QuickClot (Hemospheres) ساخته شده و در سال ۲۰۰۲ تاییدیه FDA را دریافت کرد (۵۵). ژئولیت‌ها طی واکنشی گرامازا، آب را جذب می‌کنند. از آنجایی که گرمای تولید شده می‌تواند موجب آسیب بافتی موضعی و حتی ترومبوز عروقی گردد، این محصول در سال ۲۰۰۸ توسط CoTCCC کنار گذاشته شد (۵۶، ۵۷). برخلاف این محصول، ساختارهای میکرومتخلخل نشاسته می‌توانند بدون تولید گرما، آب محیط را جذب کنند و بدون آسیب حرارتی به بافت، موجب تغلیظ فاکتورهای انعقادی، افزایش تراکم سلول‌های

انعقادی و همچنین ایجاد بستری ژل مانند جهت تشکیل شبکه فیبرینی شوند (۶۰-۵۸). بنابراین از طریق دو مکانیسم تغلیظ فاکتورها و ایجاد بستر مکانیکی عمل می‌کنند. از دیگر مزایای این مواد، زیست‌سازگاری، عدم سمیت و عدم حساسیت‌زایی است (۴۸). این مواد در بدن پس از حدود ۴۸ ساعت، جذب شده و یا با آنزیم آمیلاز و پیراز موجود در سرم تجزیه می‌شوند (۶۱). از محصولات مبتنی بر MPH می‌توان به PerClot به صورت اپلیکاتور از پیش آماده، PerClot Laparoscopic به صورت اپلیکاتور دارای کاتتر بلند و نازک (قطر مقطع mm ۵) برای استفاده در جراحی‌های لاپاروسکوپی و همچنین EndoClot PHS به صورت اپلیکاتور حاوی کاتتر جهت استفاده در حین اندوسکوپی برای مهار خونریزی‌های لوله گوارشی اشاره کرد (۴۸). در مطالعه آلام و همکارانش (۲۰۰۳)، در مقایسه اثر هموستاتیک QuickClot، TraumaDEX (محصول مبتنی بر MPH) و گاز معمولی، در مدل خوکی خونریزی شدید شریان و ورید فمورال، TraumaDEX اثر کمتری نسبت به QuickClot و اثر بیشتری نسبت به گاز معمولی داشت (۶۲).

جدول ۲: انواع مواد و محصولات هموستاتیک مبتنی بر مکانیسم تغلیظ فاکتورهای انعقادی

مکانیسم تغلیظ فاکتورهای انعقادی				
منبع	عوارض جانبی	موارد مصرف	محصولات	مواد
(۵۷-۵۵)	واکنش گرمازا/ سوختگی موضعی بافت و درد موضعی	خونریزی شدید زخم‌های ناشی از تروما خصوصاً در مصارف نظامی/ آسیب شدید طحال و کبد/ جراحی نفرکتومی پارشیال لاپاروسکوپی	QuickClot Combat Gauze	ژئولیت
(۶۱-۵۸)	ایجاد آمبولی به دنبال تزریق داخل عروقی/ هیپرگلاسیمی	خونریزی شریانچه‌ای، مویرگی یا وریدی حین جراحی/ محل آناستوموز عروقی جراحی پوست و پلاستیک/ خونریزی حین گرفتن مسیر وریدی/ جراحی گوش و حلق/ خونریزی بینی	Arista™ AH	MPH
(۴۸)		خونریزی شریانچه‌ای، مویرگی یا وریدی حین جراحی/ خونریزی استخوانی/ آناستوموز عروقی/ آسیب اندام‌های داخلی (مانند کبد)	PerClot®	
(۶۹-۶۶)	ایجاد کانونی برای عفونت/ فشار به ساختارهای عصبی یا عروقی مجاور/ تداخل با ترمیم استخوان/ تشکیل آمبولی به دنبال ورود به فضای داخلی عروق	خونریزی شریانچه‌ای، مویرگی یا وریدی حین جراحی/ خونریزی استخوانی/ آناستوموز عروقی/ آسیب اندام‌های داخلی (مانند کبد)	GELFOAM®	ژلاتین خوک
		خونریزی شریانچه‌ای کم‌فشار، مویرگی یا وریدی حین جراحی/ جراحی عروق، نخاع، گوش و حلق/ خونریزی استخوانی	SURGIFLOAM®	
(۷۰، ۴۸)	افزایش فشار به بافت‌های اطراف به دلیل افزایش حجم ژلاتین/ امکان ایجاد عفونت یا تحریک واکنش حساسیتی به عنوان جسم خارجی در بدن/ عوارض ناشی از ترومبین از جمله انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، ترومبوز، اختلال انعقادی ایمنولوژیک، انتقال عفونت از جمله HIV، پاروویروس B19 و پریون‌ها به دنبال مصرف ترومبین انسانی	جراحی قلب (از جمله CABG و ترمیم و تعویض دریچه)/ خونریزی به دنبال مصرف هیپارین یا داروهای ضد پلاکت/ جراحی گوش، حلق، تیروئید، سینوس‌های هوایی/ خونریزی بینی/ جراحی‌های اورولوژیک از جمله نفرکتومی پارشیال/ جراحی عروقی و محل آناستوموز عروقی/ جراحی و خونریزی کبدی/ خونریزی ناشی از سیروز کبدی/ ترومای نافذ به کبد و طحال/ جراحی لاپاروسکوپی تخمدان و میومکتومی رحم/ جراحی اعصاب و نخاع/ جراحی ارتوپدی	FLOAEAL®	ژلاتین گاوی + ترومبین انسانی
(۷۳، ۴۸)		خونریزی شریانچه‌ای، مویرگی یا وریدی حین جراحی/ جراحی گوش، حلق، بینی و سینوس‌های هوایی/ خونریزی ناشی از اختلال عملکرد پلاکتی	SURGIFLO®	ژلاتین خوک + ترومبین انسانی

ژلاتینی در مقایسه با SURGIFLO معرفی شده است (۷۳). باید توجه داشت که میزان جذب آب و افزایش حجم ژلاتین در مقایسه با کیتوسان و سلولز بیش تر است که از یک طرف موجب افزایش اثر هموستاتیک مکانیکی شده و از طرف دیگر عوارض فشاری بر بافت‌های اطراف را نیز به دنبال دارد (۷۴).

#### مواد ایجاد کننده بستر انعقادی و یا سد مکانیکی در برابر جریان خون:

این دسته از مواد با چسبیدن به بافت‌های اطراف محل خونریزی و ایجاد یک سد مکانیکی در برابر جریان خون، موجب مهار جریان خون به سمت خارج از عروق می‌شوند (۶۹)؛ بنابراین انعقاد خون به دنبال استفاده از این مواد، مستلزم عملکرد کامل سیستم انعقادی بدن فرد شامل اتصال و تجمع پلاکت‌ها و آبشار انعقادی نیز می‌باشد (۷۵، ۴۵، ۴۳). به طور کلی استفاده از این گروه از مواد و محصولات هموستاتیک، راحت‌تر و ارزان‌تر از سایر گروه‌ها و معمولاً نیازمند فشار موضعی با دست می‌باشد (۴۶). در سال ۱۸۸۶، برای اولین بار از ترکیب موم عسل، سالیسیلیک اسید و روغن بادام برای مهار خونریزی از جمجمه سگ استفاده شد (۷۶، ۶۷). سپس ترکیبات جدیدتری مبتنی بر موم عسل و با تفاوت در چربی اضافه شده به آن (پارافین، ایزوپروپیل پالمیتات و غیره) نیز مورد استفاده قرار گرفتند. این ترکیبات اغلب برای مهار خونریزی استخوانی استفاده می‌شوند که از طریق انسداد مکانیکی کانال‌های استخوانی و انسداد مسیر خونریزی عمل می‌کنند (۷۷، ۴۶). برای مثال می‌توان محصولی به نام Bone Wax که دارای تاییدیه FDA برای مهار خونریزی‌های استخوانی و جراحی‌های پوست می‌باشد، را نام برد. این محصول، نامحلول بوده و به مدت طولانی در محل مورد استفاده در جراحی باقی می‌ماند و موجب تحریک دستگاه ایمنی ذاتی و فعال شدن فاگوسیت‌ها و به دنبال آن ایجاد عوارض خفیف تا شدید (بسته به محل و نوع جراحی) از جمله اختلال در تولید و ترمیم استخوان و هم‌چنین تشکیل گرانولوما در محل استفاده می‌شود (۸۳-۷۸).

در مطالعه دیگری بر مقایسه اثر هموستاتیک TraumaDEX و Celox در مدل خوکی خونریزی شدید شریانی و وریدی فمورال، حجم خونریزی به دنبال مصرف هر یک از دو نوع ماده منعقدکننده خون کاهش یافت، اما تفاوت معناداری بین میزان اثر TraumaDEX و Celox مشاهده نشد (۶۳). البته این مطالعه‌ها به صورت محدود و با حجم نمونه کم انجام شده‌اند و برای اظهار نظر دقیق‌تر در مورد مقایسه اثر انعقادی این محصولات به مطالعات بیش‌تر در سطوح شواهد بالاتر نیاز است. انواعی دیگر از محصولات مبتنی بر ژلاتین ساخته شده‌اند که بیشتر از طریق مکانیسم جذب آب و تغلیظ سلول‌های خونی و فاکتورهای انعقادی عمل می‌کنند (۶۵، ۶۴، ۴۶). هر چند که معمولاً مواد انعقادی و پیش انعقادی از جمله ترومبین نیز در ترکیب با ژلاتین قرار داده می‌شود تا از ترکیبی از مکانیسم‌های انعقادی برای تسریع روند انعقاد خون استفاده شود (۶۶، ۴۶). اسفنج ژلاتینی قابلیت جذب آب معادل ۳۵ تا ۴۵ برابر وزن خود را دارد که همین امر علاوه بر تغلیظ فاکتورهای انعقادی، موجب افزایش حجم ژلاتین و ایجاد فشار و مانع مکانیکی موضعی در برابر جریان خونریزی می‌شود. ژلاتین ترکیبی آب‌دوست، غیرمحرک، غیرسمی و غیرحساسیت‌زا بوده و پس از استفاده معمولاً طی ۴ تا ۶ هفته قابل جذب است (۶۷، ۴۶). محصول GELFOAM در سال ۱۹۴۵ و محصول SURGIFLO در سال ۱۹۸۳ با ترکیب ژلاتین حاصل از پوست خوک ساخته شدند (۶۸، ۶۶). هم‌چنین محصول GELFOAM PLUS، شامل پودر ترومبین انسانی جهت ترکیب با آب و آغشته کردن GELFOAM به آن است تا عملکرد انعقادی ترومبین نیز به عملکرد ژلاتین افزوده گردد (۶۹). محصولاتی نیز به صورت سیال از جمله FLOSEAL و SURGIFLO از ترکیب ژلاتین و ترومبین جهت تسریع انعقاد خون ساخته و به بازار عرضه شده‌اند (۷۱، ۷۰، ۴۸). کاربرد FLOSEAL در جراحی اندومتروما موجب بهبود کنترل خونریزی حسن جراحی و نیز بازگشت عملکرد تخمدان پس از جراحی شده است (۷۲، ۱۸). در مطالعه‌های جدیدتر، ترکیبی از ژلاتین و ترانس‌گلوتامیناز میکروبی با قابلیت ایجاد اتصالات عرضی بیشتر و مستحکم‌تر بین اجزای

جدول ۳: انواع مواد و محصولات هموستاتیک مبتنی بر مکانیسم تغلیظ فاکتورهای انعقادی

مکانیسم ایجاد بستر انعقادی یا سد مکانیکی در برابر جریان خون				
منبع	عوارض جانبی	موارد مصرف	محصولات	مواد
(۷۸-۸۶)	ممانعت از دفع باکتری‌ها/ تشکیل کانون عفونی/ واکنش آلرژیک/ واکنش بافتی موضعی/ کندشدن تشکیل استخوان	تاییدیه FDA برای خون‌ریزی استخوانی / جراحی پوست	Bone Wax Ostene	موم غسل
-۹۴، ۱۱۲) ۸۷، ۶۴ (۵۹، ۶۰)	ایجاد واکنش به عنوان جسم خارجی/ التهاب موضعی/ تشکیل کانون عفونی/ تاخیر ترمیم زخم/ تشکیل گرانولوم موضعی که ممکن است با تومور اشتباه شود/ اعمال فشار به اعصاب مجاور و ایجاد نوروپاتی/ سمیت عصبی	خون‌ریزی وریدی حجیم در خلف صفاق/ خون‌ریزی شریانچه‌ای کوچک، مویرگی یا وریدی حین جراحی/ آناستوموز عروقی/ جراحی نخاع	SURGICEL® Original	اکسید سلولز
		تروما و آسیب اندام‌های داخلی (مانند کبد)/ جراحی کاردیوتوراسیک/ خون‌ریزی شریانچه‌ای کوچک، مویرگی یا وریدی حین جراحی/ خون‌ریزی رحمی	SURGICEL® NUKNIT®	
		جراحی کرانیوتومی/ جراحی CABG/ خون‌ریزی شریانچه‌ای کوچک، مویرگی یا وریدی حین جراحی	SURGICEL® FIBRILLAR™	
		جراحی شکم از جمله اقدامات کم‌تهاجمی و نفرکتومی پارشیال/ جراحی تونسیلکتومی/ جراحی قلبی-عروقی/ جراحی‌های ارتوپدی/ خون‌ریزی محل همودیالیز/ جراحی‌های دهان و دندان	WoundClot™	
(۱۱۹) (۱۰۸)	ریسک ایجاد میکروآمبولی و آسیب به اندام‌هایی چون ریه و قلب در استفاده‌ی طولانی مدت	دارای تاییدیه FDA زخم‌های کوچک در جراحی‌های ماگزیلوفاشیال، اعصاب، جراحی عمومی و تروما/ خون‌ریزی ناشی از زخم‌های تروما/ خون‌ریزی مسیر عروقی همودیالیز خصوصا	HemCon	کیتوسان

		در بیماران دارای اختلال انعقادی		
(۱۲۷-۱۴۱)	ریسک ایجاد میکروآمبولی و آسیب به اندام‌هایی چون ریه و قلب در استفاده‌ی طولانی مدت	مناسب برای زخم‌های ناشی از تصادفات، اجسام تیز و نافذ، زخم محل جراحی و دبریدمان زخم‌هایی همچون زخم دیابتی همراه با قابلیت پیشگیری از عفونت زخم	ChitoFlex	
(۱۲۸)	ریسک ایجاد میکروآمبولی و آسیب به اندام‌هایی چون ریه و قلب در استفاده‌ی طولانی مدت، ریسک ایجاد DIC	مناسب برای زخم‌های ناشی از تصادفات، اجسام تیز و نافذ، زخم محل جراحی و دبریدمان زخم‌هایی همچون زخم دیابتی / همراه با قابلیت پیشگیری از عفونت زخم	ChitoGauze	
(۱۲۹-۱۴۰)، ۳۳، ۳۱	ریسک ایجاد میکروآمبولی و آسیب به اندام‌هایی چون ریه و قلب در استفاده‌ی طولانی مدت، ریسک ایجاد DIC	جراحی CABG / آناستوموز عروقی / خون‌ریزی ناشی از زخم‌های تروماتیک خصوصا در مصارف نظامی	Celox	
(۱۳۱)، (۱۳۰)	امکان واکنش افزایش حساسیت	زخم‌های کوچک در جراحی‌های ماگزیلوفاسیال، اعصاب، جراحی عمومی و تروما / خون‌ریزی داخل شکمی به دنبال اختلال انعقادی ناشی از بیماری انعقادی، اسیدوز یا هیپوترمی / آسیب کبدی به دنبال وقوع پره‌اکلامپسی در سه‌ماهه سوم بارداری	MRDH	ان-استیل گلوکز آمین
(۶۷، ۶۷)	آسیب اندام در صورت ورود بقایای کلاژن به فضای داخل عروق انتهایی اندام / تداخل با ترمیم استخوانی / اتصال به ساختارهای عصبی و ایجاد درد / واکنش آلرژیک / واکنش گرانولوماتوز / التهاب موضعی / ایجاد عفونت	جراحی‌های اعصاب و اورولوژی / خون‌ریزی بافت پارانشیم اندام‌ها / خون‌ریزی سطحی وسیع اندام‌ها / خون‌ریزی به دنبال مصرف هپارین یا داروهای ضدپلاکت / جراحی	Avitene™ Ultrafoam™ Sponge Syringe Avitene™ EndoAvitene™	کلاژن (گاوی)

	(نادر)	قلب با خطر بالای تزریق فرآورده‌های خونی / آناستوموز عروقی		
۱۳۵، ۱۳۶) (۴۶)	بروز آنسفالیت اسفنجی شکل ناشی از ترومبین گاو/ واکنش حساسیتی و آنافیلاکسی به اجزای سرم انسانی یا گاو/ اختلال انعقادی ناشی از مصرف ترومبین گاو/ سمیت عصبی ناشی از ترانگزامیک اسید/ انتقال پاروویروس B19 ناشی از فیبرین	چسب بافتی برای اتصال گرفت پوستی/ جراحی پوست و پلاستیک	ARTISSTM	فیبرینوژن (انسانی)+ ترومبین (انسانی)
		دارای تاییدیه‌ی FDA - خون‌ریزی‌های خفیف حین جراحی/ جراحی شکمی/ جراحی عروق محیطی/ جراحی قلبی - عروقی/ ترومای طحال/ رزکسیون کبد/ جراحی‌های اورولوژیک/ جراحی تعویض مفصل هیپ و زانو/ جراحی و اقدامات مامایی و زنان/ جراحی چشم/ جراحی پوست و پلاستیک	EVICEL®	
		جراحی داخلی شکم/ خون‌ریزی وریدی خفیف در خلف صفاق/ ترومای نافذ یا بلانت طحال/ جراحی قلب/ جراحی عروق محیطی/ خون‌ریزی سطحی کبد در جراحی لاپاروسکوپی یا محل بیوپسی کبد/ جراحی‌های اورولوژی از جمله پارشیال نفرکتومی لاپاروسکوپی و PCNL و ترومای نافذ کلیه/ جراحی تعویض مفصل هیپ و زانو/ جراحی و اقدامات مامایی و زنان/ جراحی چشم/ جراحی پوست و پلاستیک	TISSEEL®	
۱۳۸، ۱۴۰) (۱۳۷)	خون‌ریزی بافت نرم حین جراحی باز خلف صفاقی، داخل شکمی، لگنی یا توراسیک غیر قلبی/ جراحی کبد خصوصا در خون‌ریزی ناشی از سیروز کبدی/	EVARREST ® Patch	فیبرینوژن (انسانی)+ ترومبین + اکسید سلولز	

		جراحی رزکسیون کلیه		
		تروما و جراحی طحال/ جراحی کبدی-صفراوی و پانکراس/ رزکسیون کبد و کلیه/ جراحی و اقدامات قلبی-عروقی	TachoSil® Patch	فیبرینوژن (انسانی) + ترومبین + کلاژن اسبی
(۷۷، ۱۴۴)		جراحی باز کبد/ جراحی های ارتوپدی/ جراحی و اقدامات قلبی/ خونریزی حین جراحی	Vitagel® (CoStasis)	فیبرینوژن اتولوگ + انسانی + ترومبین (گاوی) + کلاژن + پلاکت
(۴۸، ۱۴۱)	اعمال فشار بر بافت های مجاور/ واکنش ازدیاد حساسیت/ تاخیر در ترمیم زخم	جراحی ترمیم عروق/ جراحی های قلبی-عروقی از جمله آنوریسم و دایسکسیون آنورت، تعویض دریچه و CABG	Coseal	پلی اتیلن گلیکول (PEG)
(۶۷، ۶۸)، (۴۶، ۶۰)	واکنش ازدیاد حساسیت/ ایجاد ترومبوآمبولی ناشی از ورود ماده به داخل عروق و در نتیجه آسیب اندام های انتهایی/ آسیب حاد عصبی خصوصا آسیب به عصب فرنیک/ اختلال در رشد و بازسازی عروق/ نکروز موضعی بافت/ فیروز وسیع ریه/ بروز آنوریسم کاذب در محل آناستوموز عروق	تاییدیه FDA برای هموستاز حین جراحی باز عروق بزرگ (آنورت، فمورال، کاروتید) خصوصا جراحی دایسکسیون آنورت و بازسازی ریشه آنورت/ آناستوموز عروقی/ جراحی قلبی از جمله تعویض دریچه/ جراحی عروق محیطی/ تروما و جراحی طحال/ جراحی نفرکتومی لاپاروسکوپی/ تقویت بافت در مبتلایان به بیماری های بافت همبند	BioGlue	آلبومین گاوی + گلو تار آلدهید (۱۰٪)
(۱۴۲، ۱۴۳)، (۶۰، ۶۷)	آمبولی ناشی از ورود ماده و ترومبوز به داخل عروق و در نتیجه انسداد عروق و آسیب اندام های انتهایی	تاییدیه FDA برای هموستاز حین جراحی عروق/ محل آناستوموز لوله گوارشی/ آناستوموز عروقی	OMNEX	سیانوآکریلات

جدول ۴: انواع مواد و محصولات هموستاتیک مبتنی بر مکانیسم تغلیظ فاکتورهای انعقادی

مکانیسم انعقادی فیزیولوژیک			
منبع	عوارض جانبی	موارد مصرف	مواد
(۷۷، ۱۴۵، ۱۴۶)	تاکی آریتمی قلب / افزایش واکنش جریان خون موضعی	جراحی و پروسیجرهای پوستی از جمله بیوپسی پوست و مخاط / محل گرفتن گرفت پوستی / مصرف قبل از اقداماتی که احتمال خونریزی دارند	اپی نفرین
(۴۶، ۷۷)	تاخیر در ترمیم زخم	خونریزی‌های خفیف حین جراحی / برخی بیماری‌های پوستی	پراکسید هیدروژن
(۶۰، ۱۴۸-۱۵۳، ۲۰، ۵۴)	میوپاتی / افت فشار خون / سمیت کلیوی / ترومبوز داخل عروقی	منوراژی شدید / خونریزی پس از زایمان / تومورهای بدنخیم لوله گوارشی فوقانی / جراحی‌های حلق، بینی و دهانی / گرفت پوستی / جراحی ترمیم مفصل	ترانگزامیک اسید

جدول ۵: انواع مواد هموستاتیک مبتنی بر مکانیسم انعقادی شیمیایی

مکانیسم انعقادی شیمیایی			
منبع	عوارض جانبی	موارد مصرف	مواد
(۴۶، ۷۷)	تاخیر ترمیم زخم / رسوب نقره در محل استفاده / تحریک موضعی بافت	زخم‌های کوچک	نیترات نقره
(۱۵۹)	اریتم موضعی / اختلال پیگمانتاسیون پوست / تاخیر در اپیتلیالیزه شدن پوست و ترمیم زخم / فیبروز پوست / بروز عفونت	زخم‌های کوچک / پس از بیوپسی پوست یا مخاط	سولفات آهن (MONSEL sol)
(۱۵۶، ۱۵۸)	تحریک موضعی بافت / گزگز موضعی / ایجاد اسکار وسیع	پروسیجرهای کوچک مانند بیوپسی انگشت یا ناخن / زخم‌های کوچک / مصرف پس از بیوپسی یا کورتاژ	کلرید آلومینیوم
(۱۵۶، ۱۵۸)	درد و تحریک موضعی بافت	خونریزی واژینال در سرطان سرویکس / خونریزی پوستی در سرطان پستان / کارسینوم‌های پوستی	کلرید روی

صورت یک سد مکانیکی عمل می‌کنند (۶۴، ۶۰). هم‌چنین pH اسیدی اکسید سلولز از طرفی موجب اثرات سوزاننده موضعی و نکروز انعقادی و در نتیجه کمک به مهار خونریزی می‌شود و از طرف دیگر باعث غیر فعال شدن برخی از فاکتورهای انعقادی بدن و تضعیف سیستم انعقادی می‌گردد (۷۷، ۶۹). اسیدیته اکسید سلولز هم‌چنین با اثر باکتریوستاتیک موضعی از رشد انواعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی جلوگیری می‌کند (۸۱، ۸۸، ۶۰).

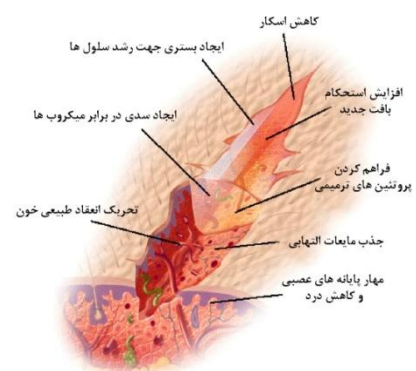
به همین دلیل، در سال ۲۰۰۱، محصول جدیدتری به نام Osteone که حاوی کولپلیمر آلکیلن‌اکسید بود به بازار معرفی شد (۸۴). این ترکیب محلول در آب، قابل جذب و قابل دفع از طریق ادرار بوده و عوارض Bone Wax را به دنبال نداشت (۸۶، ۸۵، ۶۷).

اکسید سلولز در سال ۱۹۴۲ برای اولین بار به عنوان ماده منعقد کننده خون معرفی شد (۸۷). الیاف اکسید سلولز به عنوان بستری برای شروع فرآیند انعقاد و هم‌چنین به

این ویژگی‌ها وابسته به درجه داستیلاسیون و وزن مولکولی کیتوسان متغیر است (۹۶). کیتوسان اثر انعقادی مستقیم بر مراحل انعقاد خون ندارد؛ بلکه در اثر ایجاد پیوند الکترواستاتیکی بین بارهای مثبت زنجیره‌های پلیمری کیتوسان و بار منفی سطح غشای گلبول‌های قرمز و پلاکت‌های خون، موجب ایجاد یک سد مکانیکی ژل مانند در برابر جریان خون می‌شود (۱۲۱-۹۶). اتصال کیتوسان به سطوح مخاطی نیز بر همین اساس است؛ به طوری که پیوند الکترواستاتیکی بین بارهای مثبت کیتوسان و بارهای منفی گلیکوپروتئین موسین موجود در سطوح مخاطی صورت می‌گیرد (۱۲۲، ۹۶). به دلیل همین مکانیسم مستقل از مسیرهای انعقادی بدن، مشاهده شده است که کیتوسان بر تسریع فرآیند انعقاد خون در مدل‌های موشی دارای اختلال انعقادی از جمله در مهار خونریزی شریانی موش‌های هیپوترم دریافت‌کننده وارفارین و هم‌چنین مهار خونریزی کبدی موش‌های دریافت‌کننده هپارین سیستمیک مؤثر است (۱۲۴، ۱۲۳). در مطالعه بر روی یکی از اولین زخم‌پوش‌های مبتنی بر کیتوسان به نام HemCon، نشان داده شد که این محصول موجب کاهش خونریزی در مدل خوکی خونریزی وریدی و کبدی می‌شود؛ اما اثرگذاری کمتری بر مهار خونریزی‌های شریانی دیده شد (۱۰۸). نسل دوم محصولات مبتنی بر کیتوسان، زخم‌پوش ChitoFlex است که موجب تسریع انعقاد خون می‌گردد؛ اما در زمان معرفی این محصول، برتری خاصی در نتیجه آزمایش‌های انجام‌شده نسبت به سایر محصولات هموستاتیک موجود در بازار مشاهده نشد (۱۲۷-۳۳). سپس زخم‌پوشی به نام ChitoGauze به عنوان نسل سوم محصولات منعقدکننده مبتنی بر کیتوسان ارائه شد که اثرگذاری بالایی مشابه Combat Gauze داشت؛ البته ChitoGauze به علت زمان کمتری که برای انعقاد خون نیاز دارد و هم‌چنین به دلیل حجم خونریزی کم‌تر با مصرف زخم‌پوش در مقایسه با Combat Gauze، بیشتر مورد استقبال قرار گرفت (۱۲۸). محصول دیگری که مبتنی بر کیتوسان در سال ۲۰۰۶ ارائه شد، Celox نام داشت. Celox به دو شکل گرانول و گاز زخم‌پوش به بازار ارائه شد و در مطالعه‌های مختلف، اثر انعقادی آن تایید شده است (۱۲۹-۳۲). فرم گرانول این

اکسید سلولز پس از استفاده در موضع معمولاً پس از ۲ تا ۶ هفته به طور کامل جذب می‌شود (۹۰-۵۹). معایب محصولات مبتنی بر اکسید سلولز نیز به دلیل جذب ناکامل از موضع، سوختگی موضعی، التهاب و تشکیل گرانولوما می‌باشد (۹۴-۹۱). محصولات مختلفی از جمله SURGICEL، SURGICEL NUKNIT، SURGICEL FIBRILLAR و SURGICEL SNOW بر مبنای اکسید سلولز ساخته و عرضه شده‌اند (۹۵). محصول WoundClot نیز حاوی الیاف سلولز اکسید نشده درون ژلاتین است و از مکانیسم جذب آب ژلاتین به میزان ۲۵ برابر وزن آن و در نتیجه تغلیظ فاکتورهای انعقادی استفاده می‌کند (۶۱). در مطالعه‌ای، در مقایسه اثر محصولات هموستاتیک موضعی شامل فرم پودر و اسفنج Cutanoplast (مبتنی بر ژلاتین) و فرم زخم‌پوش Emoist (مبتنی بر اکسید سلولز)، نشان داده شد که هر دو این محصولات در کنترل خونریزی‌های احشای داخلی بدن مؤثر هستند (۶۴).

بسیاری دیگر از محصولات مبتنی بر این مکانیسم، حاوی کیتوسان هستند. کیتوسان پلی‌ساکاریدی حاصل از فرآیند استیل‌زدایی (Deacetylation) کیتین موجود در اسکلت خارجی سخت پوستان (مانند خرچنگ) است و بعد از سلولز، به عنوان فراوان‌ترین پلی‌ساکارید موجود در طبیعت شناخته می‌شود (۹۶). کیتوسان ترکیبی زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر، ضدباکتری و ضد قارچ، ضد سرطان، مؤثر در تسریع فرآیند انعقاد خون، ترمیم زخم (۱۱۱، ۱۱۰، ۱۰۶) و بازسازی بافت‌ها، آنتی‌اکسیدان و هم‌چنین دارای خاصیت ضد درد موضعی است (شکل ۲) (۱۱۸-۹۷).



شکل ۲: تصویر شماتیک اثرات کیتوسان بر زخم (۱۰)

کلی استفاده از مواد و محصولات گروه بسترهای انعقادی و سدهای مکانیکی در وهله اول و هم چنین گروه تغلیظ‌کننده‌های فاکتورهای انعقادی در وهله دوم، راحت‌تر و ارزان‌تر از سایر گروه‌ها بوده و بنابراین در موارد استفاده انبوه از جمله کاربردهای نظامی و اورژانس حوادث بیشتر مورد استقبال بوده‌اند. در مقایسه مواد و محصولات از نظر قابلیت آن‌ها در کنترل خونریزی‌های شدید، اغلب گروه مواد انعقادی و پیش‌انعقادی در صدر جدول قرار می‌گیرند. بنابراین در برخی خونریزی‌های شدید و یا شرایط اختلال انعقادی در بیماران، از محصولات انعقادی مؤثرتر به ویژه گروه مواد انعقادی و پیش‌انعقادی استفاده می‌شود که البته قیمت بالاتر و اغلب شرایط نگهداری سخت‌تری دارند.

گروه مواد انعقادی فیزیولوژیک نیز اغلب به علت کاربرد سیستمیک در موارد کاربرد موضعی، اثرات سیستمیک بر تمام بدن داشته و در موارد جراحات موضعی کاربرد گسترده‌ای ندارد و صرفاً در موارد استفاده می‌شوند. در طرف مقابل، گروه مواد انعقادی شیمیایی به علت ایجاد سوختگی بافتی، صرفاً در موارد موضعی و به صورت محدود کاربرد داشته و در کاربردهای سیستمیک استفاده نمی‌شوند.

در دهه‌های گذشته، توجه محققان بیشتر به سمت یافتن مواد انعقادی جدید در هر یک از این پنج گروه بوده است و محصولات انعقادی اغلب بر مبنای یک گروه از این مواد ساخته و به بازار عرضه می‌شدند. اما در سال‌های اخیر، تمایل و توجه بیشتری به محصولات مبتنی بر ترکیب مواد انعقادی از چند گروه مختلف معطوف شده و کارایی بیشتری از این محصولات ترکیبی گزارش شده است. از جمله این محصولات ترکیبی می‌توان به Floseal، Surgiflo، TachoSil، Evarrest و Vitagel اشاره کرد که در جداول ۲ و ۳ به ارائه جزئیاتی از مزایا و معایب آن‌ها از نظر کاربرد بالینی و عوارض جانبی پرداخته شده است (۱۶).

در سال‌های اخیر تلاش محققان و شرکت‌ها بر آن بوده که هر یک از محصولات انعقادی به فرم‌های مختلف برای کاربردهای متنوع از جمله فرم زخم پوش برای جراحات سطحی، فرم گرانوله و سیال برای زخم‌های عمقی یا

محصول به علت دشواری استفاده بر روی زخم در زیر باران، در باد شدید یا نور کم، امکان استفاده از آن را در شرایط اورژانسی یا جنگی سخت کرده است و زخم‌پوش گازی‌شکل این محصول (Celox Gauze) امکان کاربرد راحت‌تری دارد؛ به طوری که به‌عنوان زخم‌پوش منعقدکننده خون در نیروهای نظامی بریتانیا مورد استفاده قرار گرفته است (۳۱).

### بحث

خونریزی‌های شدید می‌توانند تهدیدکننده حیات انسان باشند و انسان‌ها همواره به دنبال روش‌هایی برای بند آوردن خونریزی و حفظ جان خود در شرایط اورژانسی انواع تروما از جمله جراحات نظامی، تصادفات جاده‌ای و عمل‌های جراحی بوده‌اند. این روش‌ها به طور کلی شامل پوشاندن زخم و اعمال فشار بر آن بوده است؛ اما با توجه به عدم کارایی این روش‌ها در خونریزی‌های شدید، تلاش‌ها به سمت یافتن موادی جهت کمک به انعقاد سریع‌تر خون معطوف شد (۷، ۶). شروع استفاده از این مواد را می‌توان از دهه ۱۸۸۰ میلادی با کاربرد موم عسل جهت پوشاندن زخم‌های خونریزی دهنده دانست (۷۶، ۶۷). سپس انواع مواد منعقدکننده خون در قالب محصولات متنوعی معرفی و روانه بازار شدند. هر یک از این محصولات بر یک یا چند مرحله از مراحل سه‌گانه انعقاد خون (انقباض عروق، تشکیل میخ پلاکتی و ایجاد لخته فیبرینی محکم) اثر تحریکی دارند.

در این مطالعه، با مروری بر مطالعه‌های قبلی در حوزه انواع مواد و محصولات منعقدکننده خون، این مواد و محصولات با توجه به نحوه عملکرد و تاثیر آن‌ها بر مراحل انعقاد خون در قالب ۵ گروه اصلی شامل مواد انعقادی و پیش‌انعقادی، تغلیظ‌کننده‌های فاکتورهای انعقادی، بسترهای انعقادی و سدهای مکانیکی، مواد انعقادی فیزیولوژیک و مواد انعقادی شیمیایی دسته‌بندی شده‌اند. هر یک از این مواد با توجه به کاربرد مورد نظر، مزایا و معایبی دارند که از نظر موارد مصرف و منع مصرف، عوارض جانبی و امکان استفاده راحت مقایسه شده‌اند.

در مقایسه راحتی کاربرد بالینی این محصولات، به طور

هم چنین انجام کارآزمایی‌های بالینی معتبر جهت تائید عملکردهای قبلی مواد هموستاتیک باشد.

### نتیجه‌گیری

هر یک از مواد و محصولات منعقدکننده خون می‌توانند با توجه به مکانیسم اثر خود فرآیند انعقاد خون و اثر بخشی خود در کنترل خونریزی در شرایطی ویژه از جمله تروماهای جنگی و غیرجنگی، جراحی‌ها و سایر موارد اورژانس مؤثر باشند و شناخت خصوصیات هر ماده می‌تواند در کاربرد بالینی بهینه و کاهش عوارض جانبی مؤثر باشد. از طرفی در حوزه پژوهشی، ارائه دسته‌بندی جامعی از مواد هموستاتیک با تکیه بر فیزیولوژی انعقاد خون می‌تواند به شناخت کامل‌تر و دسته‌بندی ذهنی منظم‌تری از انواع مواد هموستاتیک جهت ادامه تحقیقات و پرکردن خلایهای علمی موجود، منجر شود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری و حمایت‌های مادی و معنوی ستاد ویژه توسعه فناوری نانو کمال تقدیر و تشکر را دارند.

جراحی‌های داخلی و در قالب اپلیکاتور برای جراحی‌های لاپاراسکوپیک به بازار عرضه شوند. در سال‌های اخیر، نگاه ویژه‌ای توسط شرکت‌ها برای تولید مواد انعقادی شناخته شده در قالب فرم‌های جدید و اختصاصی برای کاربردهای ویژه وجود داشته است.

از طرف دیگر با پیشرفت‌های حوزه فناوری نانو در سال‌های اخیر، استفاده از ظرفیت‌های فناوری نانو از جمله ساخت نانو الیاف با تخلخل بالا به عنوان بستر مواد انعقادی زخم پوش موجب بهبود عملکرد زخم‌پوش‌ها و دستیابی به روش‌هایی ارزان و در دسترس از جمله الکتروریسی برای ساخت این زخم‌پوش‌ها شده است (۱۶۳، ۱۶۲).

اخیراً در حوزه پژوهشی، ایالات متحده آمریکا در رده اول و چین در رده دوم از نظر تعداد مقالات چاپ شده در زمینه مواد منعقدکننده خون بوده‌اند. به طور کلی روند پژوهش و چاپ مقالات در این زمینه طی ۲۰ سال گذشته روند صعودی داشته و پیش‌بینی می‌شود که پژوهش‌های آینده بیشتر به بررسی کارآیی ترکیب چند ماه هموستاتیک، بررسی کارآیی فرم‌های مختلف از یک ماده هموستاتیک و

### References:

- Pogorielov M V, Sikora VZ. Chitosan as a Hemostatic Agent: Current State. *Eur J Med Ser B* 2015; 1(1): 24-33.
- Alam HB, Burris D, DaCorta JA, Rhee P. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Mil Med* 2005; 170(1): 63-9.
- Liu J, Lan G, Lu B, He L, Yu K, Chen J, *et al.* Properties of a new hemostatic gauze prepared with in situ thrombin induction. *Biomed Phys Eng Express* 2017; 3: 015001.
- Nakielski P. Investigation of blood clotting mechanism in contact with nanofibers. Funding agency: National Science Centre (NCN); 2016. Available from: <http://www.nanoprg.com/blood-clotting-nanofibers>.
- Kalalinia F, Amiri N, Mehrvarzian N, Fazly Bazzaz BS, Iranshahi M, Shahroodi A, *et al.* Topical green tea formulation with anti-hemorrhagic and antibacterial effects. *Iran J Basic Med Sci* 2020; 23(8): 1085-90.
- Brown TM, Fee E. Henry E. Sigerist: medical historian and social visionary. *Am J Public Health* 2003; 93(1): 60.
- Aris A. Hemostatic herbs. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(4): 1291.
- Alipour H, Koosha M, Sarraf Shirazi MJ. Modern Commercial Wound Dressings and Introducing New Wound Dressings for Wound Healing: A Review. *Basparesh* 2016; 6(4): 65-80.
- Hassiba AJ, El Zowalaty ME, Nasrallah GK, Webster TJ, Luyt AS, Abdullah AM, *et al.* Review of recent research on biomedical applications of electrospun polymer nanofibers for improved wound healing. *Nanomedicine* 2016; 11(6): 715-37.
- Zahedi P, Rezaeian I, Ranaei-Siadat SO, Jafari SH, Supaphol P. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polym Adv Technol* 2010; 21(2): 77-95.
- Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *Br J Surg* 2020; 107(2): 26-38.
- Ghosh S, Tripathi A, Gayen P, Sinha Roy R. Peptide-based topical agents and intravenous hemostat for rapid hemostasis. *RSC Med Chem* 2020; 11(10): 1100-11.
- Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, Chiarugi M, Mingoli A, Olivero G, *et al.* A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg* 2018; 18(68): 1-20.
- Hadjizadeh A, Doillon CJ. Directional migration of endothelial cells towards angiogenesis using polymer fibres in a 3D co-culture system. *J Tissue Eng Regen Med* 2010; 4(7): 524-31.
- Bohl Masters KS, Leibovich SJ, Belem P, West JL, Poole-Warren LA. Effects of nitric oxide releasing poly(vinyl alcohol) hydrogel dressings on dermal wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen*

- 2002; 10(5): 286-94.
- 16- Zhong Y, Hu H, Min N, Wei Y, Li X LX. Application and outlook of topical hemostatic materials: a narrative review. *Ann Transl Med* 2021; 9(7): 577.
  - 17- Mikhail C, Pennington Z, Arnold PM, Brodke DS, Chapman JR CN. Minimizing Blood Loss in Spine Surgery. *Glob Spine J* 2020; 10(1): 71-83.
  - 18- Anne M Stachowicz JLW. Topical Hemostatic Agents in Gynecologic Surgery for Benign Indications. *Obs Gynecol* 2020; 135(2): 463-8.
  - 19- Rachel M Cullifer, Gretchen Makai, Michelle Pacis TH. Topical hemostatic and tissue-sealing agents in gynecologic surgery. *Curr Opin Obs Gynecol* 2020; 32(4): 285-91.
  - 20- Haram Kang SHH. Does topical application of tranexamic acid reduce intraoperative bleeding in sinus surgery during general anesthesia? *Braz J Otorhinolaryngol* 2020; 86(1): 111-8.
  - 21- Number 812. Topical Hemostatic Agents at Time of Obstetric and Gynecologic Surgery: ACOG Committee Opinion. *Obs Gynecol* 2020; 136(4): 81-9.
  - 22- Guyton AC. *Guyton Physiology: Textbook of Medical Physiology*. 20th ed. USA: Saunders; 2011. p. 1112.
  - 23- Chan KYT, Yong ASM, Wang X, Ringgold KM, St John AE, Baylis JR, *et al*. The adhesion of clots in wounds contributes to hemostasis and can be enhanced by coagulation factor XIII. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20116.
  - 24- Versteeg HH, Heemskerck JW, Levi M RP. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 327-58.
  - 25- Hamrang A, Howell BA. *Foundations of High Performance Polymers: Properties, Performance and Applications*. Philadelphia: Taylor & Francis; 2013. p. 271.
  - 26- Kheirabadi B. Evaluation of topical hemostatic agents for combat wound treatment. *US Army Med Dep J* 2011; 25-37.
  - 27- Peralta MR CP. The use of new procoagulants in blunt and penetrating trauma. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32(2): 200-5.
  - 28- Gegel BT, Austin PN, Johnson AD. An evidence-based review of the use of a combat gauze (QuikClot) for hemorrhage control. *AANA J* 2013; 81(6): 453-8.
  - 29- Rhee P, Brown C, Martin M, Salim A, Plurad D, Green D, *et al*. QuikClot use in trauma for hemorrhage control: case series of 103 documented uses. *J Trauma* 2008; 64(4): 1093-9.
  - 30- Choron RL, Hazelton JP, Hunter K, Capano-Wehrle L, Gaughan J, Chovanes J, *et al*. Intra-abdominal packing with laparotomy pads and QuikClotTM during damage control laparotomy: A safety analysis. *Injury* 2017; 48(1): 158-64.
  - 31- Bennett BL, Littlejohn LF, Kheirabadi BS, Butler FK, Kotwal RS, Dubick MA, *et al*. Management of External Hemorrhage in Tactical Combat Casualty Care: Chitosan-Based Hemostatic Gauze Dressings--TCCC Guidelines-Change 13-05. *J Spec Oper Med* 2014; 14(3): 40-57.
  - 32- Kheirabadi BS, Edens JW, Terrazas IB, Estep JS, Klemcke HG, Dubick MA, *et al*. Comparison of New Hemostatic Granules / Powders With Currently Deployed Hemostatic Products in a Lethal Model of Extremity Arterial Hemorrhage in Swine. *J Trauma* 2009; 66(2): 316-26.
  - 33- Parren D, Tomori T, Delima MG, Teranishi K, Carr W, Mcnamee G, *et al*. Comparison of 10 Hemostatic Dressings in a Groin transection model in swine. *J Trauma* 2009; 67(4): 848-55.
  - 34- Kheirabadi BS, Scherer MR, Estep JS, Dubick MA, Holcomb JB. Determination of Efficacy of New Hemostatic Dressings in a Model of Extremity Arterial Hemorrhage in Swine. *J Trauma* 2009; 67(3): 450-9.
  - 35- Schauer SG, April MD, Naylor JF, Fisher AD, Cunningham CW, Ryan KL, *et al*. QuikClot® Combat Gauze® Use by Ground Forces in Afghanistan The Prehospital Trauma Registry Experience. *J Spec Oper Med* 2017; 17(2): 101-6.
  - 36- Shand S, Curtis K, Dinh M, Burns B. What is the impact of prehospital blood product administration for patients with catastrophic haemorrhage: an integrative review. *Injury* 2019; 50(2): 226-34.
  - 37- Rijnhout TWH, Wever KE, Marinus RHAR, Hoogerwerf N, Geeraedts LMG Jr, Tan ECTH. Is prehospital blood transfusion effective and safe in haemorrhagic trauma patients? A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2019; 50(5): 1017-27.
  - 38- Johansson PI. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy (Br J Surg 2012; 99(Suppl 1): 40-50). *Br J Surg*. 2012 Jan; 99 Suppl 1: 51.
  - 39- Sena MJ, Douglas G, Gerlach T, Grayson JK, Pichakron KO, Zierold D. A pilot study of the use of kaolin-impregnated gauze ( Combat Gauze ) for packing high-grade hepatic injuries in a hypothermic coagulopathic swine model. *J Surg Res* 2013; 183(2): 704-9.
  - 40- Causey MW, Mcvay DP, Miller S, Beekley A, Martin M. The efficacy of Combat Gauze in extreme physiologic conditions. *J Surg Res* 2012; 177(2): 301-5.
  - 41- Floyd CT, Rothwell SW, Risdahl J, Martin R, Olson C RN. Salmon thrombin-fibrinogen dressing allows greater survival and preserves distal blood flow compared to standard kaolin gauze in coagulopathic Swine with a standardized lethal femoral artery injury. *J Spec Oper Med* 2012; 12(2): 16-26.
  - 42- Kheirabadi BS, Mace JE, Terrazas IB, Fedyk CG, Valdez KK, MacPhee MJ, *et al*. Clot-Inducing Minerals Versus Plasma Protein Dressing for Topical Treatment of External Bleeding in the Presence of Coagulopathy. *J Trauma* 2010; 69(5): 1062-73.
  - 43- Spotnitz WD, Burks S. State-of-the-art review: Hemostats, sealants, and adhesives II: Update as well as how and when to use the components of the surgical toolbox. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16(5): 497-514.
  - 44- Barkun AN, Moosavi S, Martel M. Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 77(5): 692-700.
  - 45- Emilia M, Luca S, Francesca B, Luca B, Paolo S, Giuseppe F, *et al*. Topical hemostatic agents in surgical practice. *Transfus Apher Sci* 2011; 45(3): 305-11.
  - 46- Howe N, Cherpelis B. Obtaining rapid and effective

- hemostasis: Part I. Update and review of topical hemostatic agents. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(5): 659.e1-659.e17.
- 47- Holbert SE, Patel D, Rizk T, Dimitri NG JM. Intraoperative Anaphylaxis in Response to Hemostatic Agents With Protein Derivatives. *Cureus* 2020; 12(8): 9881.
- 48- Allison J. Tompeck. A Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents: The Good, The Bad, and the Novel. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 88(1): 1-21.
- 49- Lawson JH, Lynn KA, Vanmatre RM, Domzalski T, Klemp KF, Ortel TL, *et al.* Antihuman factor V antibodies after use of relatively pure bovine thrombin. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(3): 1037-8.
- 50- Schoenecker JG, Johnson RK, Leshner AP, Day JD, Love SD, Hoffman MR, *et al.* Exposure of Mice to Topical Bovine Thrombin Induces Systemic Autoimmunity. *Am J Pathol* 2001; 159(5): 1957-69.
- 51- Chapman WC, Singla N, Genyk Y, Mcneil JW, Jr KLR, Reynolds TC, *et al.* A Phase 3 , Randomized , Double-Blind Comparative Study of the Efficacy and Safety of Topical Recombinant Human Thrombin and Bovine Thrombin in Surgical Hemostasis. *J Am Coll Surg* 2007; 205(2): 256-65.
- 52- Centeno A, Rojas S, Arias B, Miquel I, Sánchez P, Ureta C, *et al.* A new topical hemostatic agent TT-173 reduces blood loss in a sheep model of total knee arthroplasty. *Knee* 2017; 24(6): 1454-61.
- 53- Centeno A, Rojas S, Arias B, Miquel I, Sánchez P, Ureta C, *et al.* Experimental Evaluation of a New Tissue Factor-Based Topical Hemostat (TT-173) for Treatment of Hepatic Bleeding. *J Invest Surg* 2020; 33(4): 339-49.
- 54- Belay ES, O'Donnell J, Flamant E, Hinton Z, Klifto CS AO. Intravenous tranexamic acid vs. topical thrombin in total shoulder arthroplasty: a comparative study. *J Shoulder Elb Surg* 2021; 30(2): 312-6.
- 55- Alam HB, Chen Z, Jaskille A, Querol RI, Koustova E, Inocencio R, *et al.* Application of a Zeolite Hemostatic Agent Achieves 100 % Survival in a Lethal Model of Complex Groin Injury in Swine. *J Trauma* 2004; 56(5): 974-83.
- 56- Bennett BL, Littlejohn L. Review of new topical hemostatic dressings for combat casualty care. *Mil Med* 2014; 179(5): 497-514.
- 57- Arnaud F, Tomori T, Carr W, McKeague A, Teranishi K, Prusaczyk K, *et al.* Exothermic Reaction in Zeolite Hemostatic Dressings: QuickClot ACS and ACS+. *Ann Biomed Eng* 2008; 36(10): 1708-13.
- 58- Lewis KM, Atlee H, Mannone A, Lin L, Goppelt A. Efficacy of hemostatic matrix and microporous polysaccharide hemospheres. *J Surg Res* 2015; 193(2): 825-30.
- 59- Barnard J, Millner R, Cth F, Surgery C, Centre LC, Hospital BV, *et al.* A Review of Topical Hemostatic Agents for Use in Cardiac Surgery. *ATS* 2009; 88(4): 1377-83.
- 60- Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, *et al.* 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(3): 944-82.
- 61- Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Seifalian AM. Topical haemostatic agents. *Br J Surg* 2008; 95(10): 1197-225.
- 62- Alam HB, Uy GB, Miller D, Koustova E, Hancock T, Inocencio R, *et al.* Comparative Analysis of Hemostatic Agents in a Swine Model of Lethal Groin Injury. *J Trauma* 2003; 54(6): 1077-82.
- 63- Gegel BT, Burgert JM, Lockhart C, Austin R 3rd, Davila A, Deeds J, *et al.* Effects of Celox and TraumaDEX on hemorrhage control in a porcine model. *AANA J* 2010; 78(2): 115-20.
- 64- Paternò VA, Bisin A, Addis A. Comparison of the efficacy of five standard topical hemostats: a study in porcine liver and spleen models of surgical bleeding. *BMC Surg* 2020; 20(1): 215.
- 65- Samudrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. *AORN J* 2008; 88(3): S2-11.
- 66- Morse DC, Silva E, Bartrom J, Young K, Bass EJ, Potter D, *et al.* Improved bleeding scores using Gelfoam Powder with incremental concentrations of bovine thrombin in a swine liver lesion model. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42(3): 352-9.
- 67- Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Shapiro ML, Lawson JH. A Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents Efficacy and Recommendations for Use. *Ann Surg* 2010; 251(2): 217-28.
- 68- M G. Absorbable hemostatic agents. *Am J Heal Syst Pharm* 2006; 63(13): 1244-53.
- 69- Gabay M, Boucher BA. An Essential Primer for Understanding the Role of Topical Hemostats , Surgical Sealants, and Adhesives for Maintaining Hemostasis. *Pharmacotherapy* 2013; 33(9): 935-55.
- 70- Kamamoto D, Kanazawa T, Ishihara E, Yanagisawa K, Tomita H, Ueda R, *et al.* Efficacy of a topical gelatin-thrombin hemostatic matrix, FLOSEAL®, in intracranial tumor resection. *Surg Neurol Int* 2020; 7(11): 16.
- 71- Selim Mısırlıoğlu, Engin Türkgeldi, Hande Yağmur, Bülent Urman BA. Use of a gelatin-thrombin hemostatic matrix in obstetrics and gynecological surgery. *Turk J Obs Gynecol* 2018; 15(3): 193-9.
- 72- Chung J, Law T, Chung C, Mak J, Sahota DS, Li TC. Impact of haemostatic sealant versus electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy of ovarian endometriomas: a randomised controlled trial. *BJOG* 2019; 126(10): 1267-75.
- 73- Lv F, Cong X, Tang W, Han Y, Tang Y, Liu Y, *et al.* Novel hemostatic agents based on gelatin-microbial transglutaminase mix. *Sci China Life Sci* 2017; 60(4): 397-403.
- 74- Huang L, Liu GL, Kaye AD, Liu H. Advances in Topical Hemostatic Agent Therapies: A Comprehensive Update. *Adv Ther* 2020; 37(10): 4132-48.
- 75- Neveleff DJ. Optimizing Hemostatic Practice Matching the Appropriate Hemostat to the Clinical Situation. *AORN J* 2012; 96(5): 1-17.
- 76- Tan T, Black PM, Ph D. Sir Victor Horsley (1857-1916): Pioneer of Neurological Surgery. *Neurosurgery* 2002; 50(3): 607-11.
- 77- Ltman JESA. Topical Hemostatic Agents: A Review.

- Dermatol Surg. 2008; 34(4): 431-45.
- 78- GEARY JR, KNEELAND FRANTZ V. New absorbable hemostatic bone wax; experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1950; 132(6): 1128-37.
- 79- Hill J, Little J, Ford T. Bone wax: a foreign body/giant cell reaction in the foot. *Foot Ankle Spec* 2013; 6(3): 236-8.
- 80- Anfinson OG, Sudmann B, Rait M, Bang G, Sudmann E. Complications secondary to the use of standard bone wax in seven patients. *J Foot Ankle Surg* 1993; 32(5): 505-8.
- 81- Lavigne M, Boddu Siva Rama KR, Doyon J, Vendittoli PA. Bone-wax granuloma after femoral neck osteoplasty. *Can J Surg* 2008; 51(3): 58-60.
- 82- Ateş O. Bone wax can cause foreign body granuloma in the medulla oblongata. *Br J Neurosurg* 2004; 18(5): 538-40.
- 83- Sudmann B, Bang G, Sudmann E. Histologically verified bone wax ( beeswax ) granuloma after median sternotomy in 17 of 18 autopsy cases. *Pathology* 2006; 38(2): 138-41.
- 84- Wang MY, Armstrong JK, Ph D, Fisher TC, Ch B, Meiselman HJ, *et al.* A New, Pluronic-based, Bone Hemostatic Agent That Does Not Impair Osteogenesis. *Neurosurgery* 2001; 49(4): 34-7.
- 85- Magyar CE, Ph D, Ph D, Atti E. Ostene, a new alkylene oxide copolymer bone hemostatic material, does not inhibit bone healing. *Neurosurgery* 2008; 63(4): 373-8.
- 86- Wellisz T, Armstrong JK, Cambridge J, An YH, Wen X, Hill CM, *et al.* The Effects of a Soluble Polymer and Bone Wax on Sternal Healing in an Animal Model. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(5): 1776-80.
- 87- Frantz VK. ABSORBABLE COTTON, PAPER AND GAUZE: (OXIDIZED CELLULOSE). *Ann Sur* 1943; 118(1): 116-26.
- 88- Spangler D, Rothenburger S, Nguyen K, Jampani H, Weiss S, Bhende S. *In vitro* antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms. *Surg Infect (Larchmt)* 2003; 4(3): 255-62.
- 89- Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. The use of local agents: bone wax , gelatin , collagen , oxidized cellulose. *Eur Spine J* 2004; 13(1): 89-96.
- 90- Sileshi B, Achneck HE LJ. Management of surgical hemostasis: topical agents. *Vascular* 2008; 16(1): 22-8.
- 91- Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. *J Artif Organs* 2005; 8(3): 137-42.
- 92- Wang H. Surgicel® (oxidized regenerated cellulose) granuloma mimicking local recurrent gastrointestinal stromal tumor: A case report. *Oncol Lett* 2013; 5(5): 1497-500.
- 93- Igari T, Iwaya F, Abe T, Hagiwara K, Tanji M, Satokawa H, *et al.* A case of foreign body granuloma after aortic valve replacement. *Kyobu Geka* 1990; 43(7): 550-2. [Article in Japanese]
- 94- Banerjee T GK. "Surgiceloma" manifested as cauda equina syndrome. *South Med J* 1998; 91(5): 481-3.
- 95- Develle R, Schaerf R, Najibi S, Conrad J AG. Efficacy and safety of regenerated cellulose topical gauze haemostats in managing secondary haemostasis: a randomised control trial. *J Wound Care* 2020; 29(11): 670-7.
- 96- Aranaz I, Mengibar M, Harris R, Paños I, Miralles B, Acosta N, *et al.* Functional Characterization of Chitin and Chitosan. *Curr Chem Biol* 2009; 3(2): 203-30.
- 97- Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: Amer Pharmacists Assn; 2006. p. 159-63.
- 98- Suzuki SY, Chemistry HM. Protecting Effect of Chitin and Chitosan on Experimentally Induced Murine Candidiasis. *Microbiol Immunol* 1984; 28(8): 903-12.
- 99- Rementer A, Abaitua F, Garc R, Hernando F. Resistance to candidiasis and macrophage activity in chitin-treated mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997; 19(3): 223-30.
- 100- Roller S. Antimicrobial Actions of Degraded and Native Chitosan against Spoilage Organisms in Laboratory Media and Foods. *Appl Env Microbiol* 2000; 66(1): 80-6.
- 101- Sano H, Shibasaki K, Matsukubo T TY. Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation. *Bull Tokyo Dent Coll* 2003; 44(1): 9-16.
- 102- Jun Murata, Ikuo Saiki, Kazuhiko Matsuno, Seiichi Tokura and IA. Inhibition of Tumor Cell Arrest in Lungs by Antimetastatic Chitin Heparinoid. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81(5): 506-13.
- 103- Maeda Y, Kimura Y. Nutrition and Cancer Antitumor Effects of Various Low-Molecular-Weight Chitosans Are Due to Increased Natural Killer Activity of Intestinal Intraepithelial Lymphocytes in Sarcoma 180 - Bearing Mice 1. *J Nutr* 2004; 134(4): 945-50.
- 104- Klokkevold PR, Lew DS, Ellis DG, Bertolami CN. Effect of Chitosan on Lingual Hemostasis in Rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49(8): 858-63.
- 105- Rao SB, Sharma CP. Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential. *J Biomed Mater Res* 1997; 34(1): 21-8.
- 106- Ishihara M, Nakanishi K, Ono K, Sato M. Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process. *Biomaterials* 2002; 23(3): 833-40.
- 107- Valeri CR, Srey R, Tilahun D, Ragno G. *In Vitro* Effects of Poly-N-Acetyl Glucosamine on the Activation of Platelets in Platelet-Rich Plasma with and without Red Blood Cells. *J Trauma* 2004; 57: 22-5.
- 108- Pusateri AE, McCarthy SJ, Gregory KW, Harris RA, Cardenas L, Mcmanus AT, *et al.* Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine. *J Trauma* 2003; 54(1): 177-82.
- 109- Kozen BG, Kircher SJ, Henao J, Godinez FS, Johnson AS. An alternative hemostatic dressing: comparison of CELOX, HemCon, and QuikClot. *Acad Emerg Med* 2008; 15(1): 74-81.
- 110- Stone CA, Wright H, Clarke T, Powell R, Devaraj VS. Healing at skin graft donor sites dressed with chitosan. *Br J Plast Surg* 2000; 53(7): 601-6.
- 111- Kojima K, Okamoto Y, Kojima K, Miyatake K, Fujise H. Effects of Chitin and Chitosan on Collagen Synthesis in Wound Healing. *J Vet Med Sci* 2004; 66(12): 1595-8.
- 112- Abedi A, Hasanzadeh M, Lobat T. Conductive nanofibrous Chitosan/PEDOT:PSS tissue engineering

- scaffolds. *Mater Chem Phys* 2019; 237: 121882.
- 113- Paul W, Sharma CP. Chitosan and Alginate Wound Dressings: A Short Review. *Trends Biomater Artif Organs* 2004;18(1): 18-23.
- 114- Baldrick P. The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 56(3): 290-9.
- 115- Jayakumar R, Prabakaran M, Sudheesh Kumar PT, Nair S V, Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol Adv* 2011; 29(3): 322-37.
- 116- Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Saleh K, Sönnergren HH, Mobed-Miremadi M, Grandio D, *et al.* Wound Healing Biomaterials. In: *Wound Healing Biomaterials*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2016. p. 511.
- 117- Tago K, Naito Y, Nagata T, Morimura T, Furuya M, Seki T, *et al.* A ninety-day feeding , subchronic toxicity study of oligo- N -acetylglucosamine in Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 2007; 45(7): 1186-93.
- 118- Khan MA , Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int J Biol Macromol* 2019; 124: 138-47.
- 119- Lestari W, Yusry WNAW, Haris MS, Jaswir I, Idrus E. A glimpse on the function of chitosan as a dental hemostatic agent. *Jpn Dent Sci Rev* 2020; 56(1): 147-54.
- 120- Mathews S, Kaladhar K, Sharma CP. Cell mimetic monolayer supported chitosan- haemocompatibility studies. *J Biomed Mater Res* 2006; 79(1): 145-52.
- 121- Sagnella S, Mai-ngam K. Chitosan based surfactant polymers designed to improve blood compatibility on biomaterials. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2005; 42(2): 147-55.
- 122- Dhawan S, Singla AK, Sinha VR. Evaluation of Mucoadhesive Properties of Chitosan Microspheres Prepared by Different Methods. *AAPS PharmSciTech* 2004; 5(4): 122-8.
- 123- Köksal O, Ozdemir F, Cam Etöz B, İşbil Büyükoçşkun N. Hemostatic effect of a chitosan linear polymer (Celox®) in a severe femoral artery bleeding rat model under hypothermia or warfarin therapy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17(3): 199-204.
- 124- Millner R, Lockhart AS, Marr R, Surgery C, Anaesthesia C, Victoria B. Chitosan arrests bleeding in major hepatic injuries with clotting dysfunction: an *in vivo* experimental study in a model of hepatic injury in the presence of moderate systemic heparinisation. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92(7): 559-61.
- 125- Arnaud F, Teranishi K, Tomori T, Carr W. Comparison of 10 hemostatic dressings in a groin puncture model in swine. *J Vasc Surg* 2009; 50(3): 632-9.
- 126- Devlin JJ, Kircher S, Kozen BG, Littlejohn LF, Johnson AS. Comparison of ChitoFlex®, CELOXTM, and QuikClot® in Control of Hemorrhage. *J Emerg Med* 2011; 41(3): 237-45.
- 127- Littlejohn LF, Devlin JJ, Kircher SS, Lueken R, Melia MR, Johnson AS. 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. *Acad Emerg Med* 2011; 18(4): 340-50.
- 128- Schwartz RB, Reynolds BZ, Shiver SA, Lerner EB, Greenfield EM, Solis RA, *et al.* Comparison of two packable hemostatic Gauze dressings in a porcine hemorrhage model. *Prehosp Emerg Care* 2011; 15(4): 477-82.
- 129- Sohn VY, Eckert MJ, Martin MJ, Arthurs ZM, Perry JR, Beekley A, *et al.* Efficacy of Three Topical Hemostatic Agents Applied by Medics in a Lethal Groin Injury Model. *J Surg Res* 2009; 154(2): 258-61.
- 130- Valeri CR, Vournakis JN. mRDH Bandage for Surgery and Trauma: Data Summary and Comparative Review. *J Trauma* 2011; 71(2): 162-6.
- 131- Smith AH, Laird C, Porter K, Bloch M. Haemostatic dressings in prehospital care. *Emerg Med J* 2013; 30(10): 784-9.
- 132- Zucker WH, Mason RG. Ultrastructural Aspects of Interactions of Platelets With Microcrystalline Collagen. *Am J Pathol* 1976; 82(1): 129-42.
- 133- Istich JUR, Ohnson PECJ. Comparative *in Vitro* Analysis of Topical Hemostatic Agents. *J Surg Res* 1996; 66(2): 100-8.
- 134- Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55(12): 1595-611.
- 135- Mandell SP, Gibran NS. Fibrin sealants: surgical hemostat , sealant and adhesive. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(6): 821-30.
- 136- Koea JB, Batiller J, Patel B, Shen J, Hammond J, Hart J, *et al.* A phase III , randomized , controlled , superiority trial evaluating the fibrin pad versus standard of care in controlling parenchymal bleeding during elective hepatic surgery. *HPB* 2013; 15(1): 61-70.
- 137- Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright JK Jr, Sher LS, Tetens V, *et al.* Fibrin Sealant Patch (TachoSil) vs Oxidized Regenerated Cellulose Patch (Surgicel Original) for the Secondary Treatment of Local Bleeding in Patients Undergoing Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg* 2016; 222(3): 261-8.
- 138- Danker Iii W, DeAnglis A, Ferko N, Garcia D, Hogan A. Comparison of fibrin sealants in peripheral vascular surgery: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Med Surg* 2021; 61: 161-8.
- 139- Greenberg JA, Robinson JN, Carabuena JM, Farber MK, Carusi DA. Use of a Fibrin Sealant Patch at Cesarean for Conservative Management of Morbidly Adherent Placenta. *AJP Rep* 2018; 8(4): 325-7.
- 140- Deanda A, Elefteriades JA, Lattouf OM, Ph D, Lazzara RR. Improving Outcomes through the Use of Surgical Sealants for Anastomotic Sealing during Cardiovascular Surgery. *J Card Surg* 2009; 24(3): 325-33.
- 141- Spotnitz WD. Hemostats, sealants, and adhesives: a practical guide for the surgeon. *Am Surg* 2012; 78(12): 1305-21.
- 142- Bhende S, Rothenburger S, Spangler DJ, Dito M. *In Vitro* Assessment of Microbial Barrier Properties of. *Surg Infect* 2002; 3(3): 251-7.
- 143- Mertz PM, Davis SC, Cazzaniga AL, Drosou A, Eaglstein WH. Barrier and Antibacterial Properties Wound Treatment Films. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(1): 1-6.
- 144- Fischer CP, Bochicchio G, Shen J, Patel B, Batiller J,

- Hart JC. A Prospective , Randomized , Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Fibrin Pad as an Adjunct to Control Soft Tissue Bleeding During Abdominal , Retroperitoneal , Pelvic , and Thoracic Surgery. *J Am Coll Surg* 2013; 217(3): 385-93.
- 145- Alicandri - Ciuffelli M, Molinari G , Beckmann S, Caversaccio M, Presutti L AL. Epinephrine Use in Endoscopic Ear Surgery: Quantitative Safety Assessment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2020; 82(1): 1-7.
- 146- Nesbitt NB, Noller MW, Watson NL, Soneru CP, McCoul ED, Riley CA. Outcomes and Complications with Topical Epinephrine in Endoscopic Sinus Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163(3): 410-7.
- 147- Krulewitz NA, Fix ML. Epistaxis. *Emerg Med Clin North Am* 2019; 37(1): 29-39.
- 148- Kristen Whitworth, Jacob Johnson, Samuel Wisniewski MS. Comparative Effectiveness of Topically Administered Tranexamic Acid Versus Topical Oxymetazoline Spray for Achieving Hemostasis in Epistaxis. *J Emerg Med* 2020; 58(2): 211-6.
- 149- El-Menyar A, Sathian B, Asim M, Latifi R A-TH. Efficacy of prehospital administration of tranexamic acid in trauma patients: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Am J Emerg Med* 2018; 36(6): 1079-87.
- 150- Zhang Y, Lang B, Zhao G WF. Hemostatic effect of tourniquet combined with tranexamic acid in total knee arthroplasty: a network meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2020; 15(1): 530.
- 151- Xiong Z, Liu J, Yi P, Wang H TM. Comparison of Intravenous versus Topical Tranexamic Acid in Nondeformity Spine Surgery: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 7403034.
- 152- Eberle ML, Schechter-Perkins EM AZ. Topical tranexamic acid (TXA) for the management of a bleeding arteriovenous fistula. *Am J Emerg Med* 2020; 38(2): 407.e5-407.e6.
- 153- Hatami F, Valizadeh N, Salehi F HMM. Topical versus low-dose systemic tranexamic acid in pediatric cardiac surgery: A randomized clinical study. *J Card Surg* 2020; 35(12): 3368-73.
- 154- Huebner BR, Dorlac WC CC. Tranexamic Acid Use in Prehospital Uncontrolled Hemorrhage. *Wilderness Env Med* 2017; 28(2): 50-60.
- 155- Montroy J, Hutton B, Moodley P, Fergusson NA, Cheng W, Tinmouth A, Lavallée LT, Fergusson DA BR. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2018; 32(3): 165-78.
- 156- Yanazume S, Douzono H, Yanazume Y, Iio K, Douchi T. New hemostatic method using Mohs ' paste for fatal genital bleeding in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol Case Rep* 2013; 4: 47-9.
- 157- Narang U, Mainwaring L, Spath G BJ. In-vitro analysis for microbial barrier properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(1): 13-9.
- 158- Kakimoto M, Tokita H, Okamura T, Yoshino K. A Chemical Hemostatic Technique for Bleeding from Malignant Wounds. *J Palliat Med* 2010; 13(1): 11-4.
- 159- Miller DT, Roque DM, Santin AD. Use of Monsel solution to treat obstetrical hemorrhage: A review and comparison to other topical hemostatic agents. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(6): 725-35.
- 160- Ho J, Hruza G. Hydrophilic polymers with potassium salt and microporous polysaccharides for use as hemostatic agents. *Dermatol Surg* 2007; 33(12): 1430-3.
- 161- Barlev D, Spicknall KE. Histologic findings following use of hydrophilic polymer with potassium ferrate for hemostasis. *J Cutan Pathol* 2014; 41(12): 959-62.
- 162- Hasanzadeh M, Hadavi Moghadam B, Moghadam Abatari AH. New developments in the optimization of electrospinning process. In: *Nanopolymers and Modern Materials: Preparation, Properties, and Applications*. CRC Press-Taylor & Francis; 2013. p. 297.
- 163- Hadavi Moghadam B, Hasanzadeh AH. Some Aspects Of Electrospinning Parameters. In: *Nanopolymers and Modern Materials: Preparation, Properties, and Applications*. CRC Press-Taylor & Francis; 2013. p. 271.

**Review Article**

## **A Review of Hemostatic Agents and Products**

**Ansari A.<sup>1,2</sup>, Khosronezhad F.<sup>2,3</sup>, Shallageh Y.<sup>1,2</sup>, Zare A.<sup>2,4</sup>, Afaghi Sh.<sup>2,5</sup>, Hasanzadeh M.<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Nanoclub Elites, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Department of Materials Science and Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

<sup>4</sup>School of Metallurgy and Materials Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Faculty of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

<sup>6</sup>Department of textile engineering, Yazd University, Yazd, Iran

### **Abstract**

#### **Background and Objectives**

Severe hemorrhage is the leading cause of death in comilitary and civilian trauma. Approximately half of road crash fatalities occur due to severe hemorrhage before hospital arrival. In severe cases of bleeding, the use of agents that accelerate blood coagulation (hemostatic agents) is required. The aim of this study was to review on the hemostatic agents and products, from research to commercial stages, and categorizing them based on the physiology of hemostasis. Moreover, the applications and adverse effects of each category have been reviewed and compared; it can be an important step towards optimal clinical application of products and novel original reasearch design continuing the previous studies.

#### **Materials and Methods**

Literature search was conducted in scientific databases of PubMed, Scopus, Science Direct, SID, Magiran and IranMedex without filtering release date, by combining related keywords including hemostatic agents, bleeding, dressings and trauma. The abstracts were screened by two reaserchers independently to select the appropriate studies.

#### **Results**

In this study, according to the basics of blood coagulation, the hemostatic agents and products were classified into five groups based on the mechanism of action including: (1) coagulants and procoagulants, (2) the concentrators of coagvlant factors, (3) mechanical cougulation substrates, (4) physiologic coagulants and (5) chemical coagulants. The mechanism of action, applications, and side effects have been compared in each category.

#### **Conclusions**

Each hemostatic product can be more effective in special situations, in military and civilian trauma, due to their potency and mechanisms of action.

**Key words:** Hemostatics, Blood Coagulation Factors, Dressings, Trauma

Received: 15 Dec 2020

Accepted: 6 Oct 2021

*Correspondence:* Hasanzadeh M., PhD in Textile Engineering. Assistant Professor of Department of textile engineering, Yazd University.

Postal Code: 8915818411, Yazd, Iran. Tel: (+9835) 31232222; Fax: (+9835) 31232222

E-mail: [M.hasanzadeh@yazd.ac.ir](mailto:M.hasanzadeh@yazd.ac.ir)