



**NATIONAL UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
POLITEHNICA BUCHAREST**

Doctoral School Materials Science and Engineering



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Cercetări privind dezvoltarea de noi pansamente și aplicații hemostatice folosind materiale avansate și uleiuri esențiale ca substanțe active antioxidante și antimicrobiene

Autor: Ing. DANIELA GHEORGHITĂ

Coordonator științific: Prof.Habil.Dr.Eng. Iulian Vasile Antoniac

Prof.Habil.Dr.Med. Horațiu Moldovan

CUPRINS

Rezumat	ii
Introducere	1
Capitol 1 – Studiu de literatură pentru subiectul tezei de doctorat.....	7
1.1. Agenți hemostatici și pansamente pentru răni în chirurgia cardiovasculară	7
1.2. Polimerii utilizați în aplicații hemostatice și pansamente pentru răni ...	11
1.2.1. Polimeri hemostatici naturali și sintetici.....	11
1.2.2. Chitosanul ca polimer hemostatic.....	14
1.3. Uleiurile esențiale ca substanțe active antibacteriene în aplicații medicale bazate pe polimeri	19
1.3.1. Utilizarea agenților antibacterieni în strategiile de vindecare a rănilor	20
1.3.2. Efectele uleiurilor esențiale în aplicațiile medicale	22
1.4. Noutățile privind bureții de chitosan încărcăți cu ulei esențial de lavandă pentru aplicații hemostatice	26
Capitol 2 – Articole științifice publicate integral ca rezultate științifice ale tezei de doctorat	28
Chapter 3 – General conclusions	29
Capitol 4 – Contribuțiile științifice originale aduse domeniului	33
Chapter 5 –Diseminarea rezultatelor cercetării.....	36
5.1. Publicații bazate pe tema doctoratului (5)	36
5.1.1. Publicații în reviste internaționale recunoscute la nivel mondial – parte a tezei de doctorat – autor principal (prim-autor).....	36
5.1.2. Publicații în reviste internaționale recunoscute la nivel mondial – parte a tezei de doctorat – autor principal (corespondent).....	36
5.1.3. Prezentări selective la conferințe internaționale	37
5.2. Listă completă a publicațiilor	37
Bibliografie	41

Rezumat

Cercetările continue privind dezvoltarea de noi pansamente pentru aplicații hemostatice și de vindecare a rănilor au dus la obținerea de biomateriale de înaltă performanță care abordează aceste probleme. În ciuda acestor progrese importante, tratamentul hemostazei și infecțiilor rănilor care sunt predominante în rănile cronice, leziunile traumatice sau în timpul intervențiilor chirurgicale cardiovasculare, rămâne o provocare substanțială din cauza unor factori precum colonizarea biofilmului, vindecarea întârziată și rezistența la medicamente. Pentru a face față acestor provocări, scopul principal al tezei de doctorat a fost dezvoltarea și evaluarea performanței unui nou biomaterial echipat cu proprietăți hemostatice, de vindecare a rănilor și un scut antibacterian împotriva unei game largi de microorganisme Gram-pozitive și Gram-negative. În primul rând, această cercetare și-a propus să identifice un polimer cu efecte hemostatice și de vindecare a rănilor optime și să determine cea mai potrivită formă în care să-l proceseze. Au fost întreprinse cercetări experimentale ulterioare pentru a alege un ulei esențial care prezintă proprietăți antimicrobiene optime pentru încorporarea în formularea de pansamente inovatoare pentru răni. Prin urmare, prin procesul de liofilizare, s-a obținut un material pe bază de chitosan îmbunătățit cu agenți antimicrobieni precum uleiul esențial de lavandă (LEO) în diferite concentrații și nanoparticule de argint (AgNPs). Evaluarea proprietăților s-a realizat prin caracterizarea omogenității, absorbției și degradării, spectroscopie ultraviolet-vizibil (UV-Vis) și fotoluminescență (PL), analiză termică complexă și analiză antimicrobiană în corelație cu investigațiile morfologice și structurale. Rezultatele acestor analize complexe evidențiază potențialul promițător pentru utilizarea pansamentelor care conțin ulei esențial de lavandă și nanoparticule de argint în medii clinice.

Cuvinte cheie: materiale avansate; chitosan; ulei esențial; activitate antibacteriană; agenți hemostatici; pansamente pentru răni; chirurgie cardiovasculară.

Introducere

Biomaterialele reprezintă un domeniu dinamic și interdisciplinar în cadrul extins al științei materialelor, unde accentul se mută de la materialele tradiționale la substanțe proiectate pentru a interacționa armonios cu sistemele biologice. În domeniul biomaterialelor, cercetarea și dezvoltarea materialelor cu proprietăți biologice și mecanice specifice, care să le permită să funcționeze armonios în organismele vii, reprezintă un focus central. Aceste materiale trebuie să atingă un echilibru delicat între biocompatibilitate, durabilitate și capacitatea de a interacționa cu structurile biologice la nivel molecular [1,2].

Domeniul medical evoluează în mod continuu, iar una dintre zonele care solicită îmbunătățiri semnificative este dezvoltarea dispozitivelor medicale pentru intervențiile chirurgicale clinice și îngrijirea postoperatorie a pacienților. Acest lucru este posibil prin integrarea materialelor avansate, care promit să îmbunătățească eficiența, siguranța și eficacitatea generală a procedurilor medicale [1,3]. Produsele hemostatice și de vindecare a rănilor sunt componente indispensabile în diverse specialități chirurgicale și cadre clinice. Aceste categorii critice de instrumente medicale joacă un rol pivotal în controlul sângerării și facilitarea vindecării eficiente a rănilor.

Biomaterialele au marcat o nouă eră în domeniile hemostaticelor și gestionării rănilor, furnizând clinicienilor instrumente puternice pentru optimizarea rezultatelor pacienților. Biomaterialele hemostatice sunt proiectate pentru a facilita hemostaza, procesul fiziologic care oprește sângerarea și marchează faza inițială a vindecării rănilor. Hemostaza eșuată sau întârziată poate duce la diverse complicații, cum ar fi vindecarea întârziată a rănilor și o susceptibilitate crescută la infecții [3,4]. De asemenea, rănilor cronice, inclusiv condițiile precum escarele și ulcerul de presiune, se caracterizează prin vindecare întârziată, atribuită în principal infecțiilor care împiedică procesul natural de vindecare a rănilor [5]. În acest context, devine imperativă necesitatea unui biomaterial care să accelereze nu doar hemostaza și procesul de vindecare a rănilor, ci și să facă față provocărilor bacteriene și microbiene [6,7].

Obiectivul principal al acestei teze de doctorat a fost să conceptualizeze și să creeze un biomaterial optim pentru hemostază și vindecare a rănilor, cu un scut antibacterian. Având în vedere aceste aspecte, designul experimental a fost dezvoltat urmând schema prezentată în Figura 1. În căutarea creării unui biomaterial funcționalizat, faza inițială a acestei cercetări

a avut ca scop identificarea unui polimer care să prezinte proprietăți optime pentru hemostază și vindecarea rănilor. S-a acordat, de asemenea, o atenție deosebită determinării celei mai potrivite forme pentru prelucrarea acestui polimer, cu scopul de a îmbunătăți eficacitatea în abordarea cerințelor de hemostază și vindecare a rănilor.

Cercetarea dezvoltată în primul articol doctoral, intitulat "Biomateriale pe bază de chitosan pentru aplicații hemostatice: o revizuire a progreselor recente", a relevat că, în ciuda utilizării diversificate a materialelor din categoria polimerilor în aplicații conexe, polimerii sintetici (cum ar fi poliuretanul, alcoolul polivinilic, cianoacrilatele, glicolul polietilenic etc.) se confruntă cu constrângeri precum biodegradabilitatea limitată și posibila citotoxicitate, limitându-le integrarea în practicile clinice [8]. Pe de altă parte, polimerii naturali prezintă un nivel ridicat de biocompatibilitate, generează răspunsuri imune mai scăzute și au proprietăți antimicrobiene, făcându-i mai favorabili pentru astfel de aplicații [9]. Printre acestea, s-a constatat că chitosanul îndeplinește cele mai multe criterii, având proprietăți absorbante, biocompatibilitate ridicată, activitate antioxidantă și capacitatea de a crea un strat antibacterian la nivelul zonei afectate de rană, oferind protecție împotriva infecțiilor bacteriene [10-12]. În plus, chitosanul prezintă proprietăți cationice care permit interacțiuni cu componente sanguine încărcate negativ, rezultând în interconectarea chitosanului cu eritrocitele [13,14]. Acest proces duce la formarea unei "bariere mucoadhesive" la nivelul răni, care oprește eficient sângerarea. Biomaterialele sub formă de bureți de chitosan, obținuți prin liofilizare, au demonstrat o flexibilitate remarcabilă, o porozitate ridicată și o capacitate de absorbție crescută [15]. În plus, permeabilitatea ridicată a biomaterialului facilitează schimbul eficient de gaze, contribuind la crearea unui mediu propice pentru susținerea vindecării răni.

Urmărind îmbunătățirea activității antimicrobiene a biomaterialului, următorul obiectiv s-a concentrat pe evaluarea activității antimicrobiene a uleiurilor esențiale (UE), cercetare realizată în al doilea articol doctoral intitulat "Activitatea Antibacteriană In Vitro a Unor Uleiuri Esențiale de Plante împotriva Patru Tulpini Microbiene Diferite". Uleiurile esențiale (UE) obținute din surse botanice abundă în compuși activi cu proprietăți atât antioxidante, cât și antimicrobiene [16]. Potențialul antioxidant al mai multor UE (cimbru, eucalipt, fenicul, pin, salvie) a fost analizat prin determinarea testului FRAP, în timp ce compoziția chimică a fost determinată utilizând cromatografia gazelor cuplată la un spectrometru de masă (GC-MS). Eficacitatea antimicrobiană a uleiurilor esențiale a fost evidențiată împotriva *Candida albicans* (tulpină de drojdii) și tulpinilor microbiene -

Pseudomonas aeruginosa și *Escherichia coli* (Gram-negative), *Staphylococcus aureus* (Gram-pozitive) [16]. Evaluarea activității antimicrobiene a implicat evaluarea diametrului zonei de inhibiție și stabilirea atât a concentrației minime de eradicare a biofilmului (MCBE), cât și a concentrației minime de inhibiție (MIC). După teste calitative pentru activitatea antimicrobiană, s-a observat că UE de cimbru a prezentat cele mai semnificative diametre în zonele de inhibiție, urmate de UE de salvie și UE de fenicul. Rezultatele testelor cantitative și calitative au indicat o sensibilitate crescută a tulpinii *Escherichia coli* la toate UE-urile examinate. Printre uleiurile esențiale testate, UE de cimbru a fost singurul ulei care a demonstrat efecte inhibitorii asupra *Candida albicans*.

Având în vedere proprietățile remarcabile ale uleiurilor esențiale (UE), cum ar fi cele antioxidante, antimicrobiene și curative, obiectivul ulterior a fost să investigheze potențialul lor ca agenți adjuvanți în pansamentele pentru răni. Prin urmare, cercetarea realizată în al treilea articol doctoral, intitulat "Uleiuri Esențiale ca Substanțe Active Antimicrobiene în Pansamentele pentru Răni", s-a concentrat pe examinarea compatibilității combinate, precum și a proprietăților antimicrobiene și citotoxice ale biomaterialelor studiate [17]. Biomateriale pe bază de alcool polivinilic/pirrolidonă polivinilică (PVA/PVP) încorporând UE de mentă, cimbru, pin și fenicul au fost dezvoltate. O categorie de biomateriale a fost produsă prin amestecarea directă a uleiurilor esențiale în masa polimerică, în timp ce un alt tip implica crearea și încorporarea microcapsulelor încărcate cu UE în matricea polimerică. Valorile unghiului de contact au arătat o diferență semnificativă între biomaterialele în care UE au fost amestecate direct în matricea polimerică și cele care prezentau capsule încărcate cu UE. În mod specific, unghiurile de contact erau mai mari în primul scenariu. Acest lucru sugerează că încorporarea uleiurilor esențiale prin amestecare directă în matricea polimerică duce la o hidrofilie crescută, indicând potențialul biomaterialului de a absorbi eficient fluide biologice din răni. Tehnicile microscopice au relevat o morfologie constantă în aproape toate biomaterialele dezvoltate, demonstrând caracteristici de barieră adecvate în contact cu rănilor purulente. În plus, biomaterialele care conțin uleiuri esențiale au prezentat efecte inhibitorii semnificative împotriva mai multor tulpini - *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Testul MTT a confirmat natura non-toxică a biomaterialelor, indicând absența impactului advers asupra viabilității celulare [17]. Aceste constatări subliniază colectiv eficacitatea uleiurilor esențiale ca componente active valoroase în pansamentele pentru răni.

Scopul celui de-al patrulea articol doctoral, intitulat "Influența Uleiului Esențial de Lavandă asupra Proprietăților Fizice și Antibacteriene ale Buretelui de Chitosan pentru Aplicații Hemostatice", este de a introduce un biomaterial inovator cu efecte hemostatice și de vindecare a rănilor, echipat cu o barieră antibacteriană concepută pentru a combate eficient un spectru larg de microorganisme [18]. Astfel, au fost formulate trei compoziții pe bază de polimer, utilizând chitosan și ulei esențial de lavandă (LEO), alături de alte trei compoziții care încorporează nanoparticule de argint (AgNPs) și ulei esențial de lavandă în chitosan. Au fost pregătite și probe de control folosind doar chitosan și chitosan întărit cu nanoparticule de argint. Ulterior, soluțiile polimerice au fost supuse liofilizării, rezultând în producerea de biomateriale funcționale [18].

Evaluarea proprietăților biofuncționale s-a realizat prin teste de absorbție, degradare și antimicrobiene, împreună cu investigații compoziționale, morfologice și structurale. Înregistrările spectrelor infraroșii cu transformate Fourier (FTIR) au fost realizate cu ajutorul unui spectrometru echipat cu un modul ATR, în timp ce hărți FTIR 2D au fost realizate cu ajutorul unui microscop. Spectrele UV–Vis au fost măsurate cu ajutorul unui spectrofotometru, în timp ce Spectrul de Fotoluminescență (PL) a fost determinat cu ajutorul unui spectrometru. Morfologia suprafeței și caracteristicile microstructurale ale biomaterialelor dezvoltate au fost evaluate cu un Microscop Electronic de Scanning (SEM). Comportamentul termic a fost evaluat cu ajutorul termogravimetriei – calorimetriei diferențiale cu scanare (TG-DSC). Gazele generate au fost direcționate prin linii de transfer încălzite și analizate în timp real cu ajutorul unui analizor FTIR echipat cu o celulă de gaz internă termostatică.

Polimerul pe bază de chitosan cu 1% LEO și AgNPs a prezentat cea mai mare rată de absorbție, o caracteristică care corelează cu morfologia sa ce prezintă dimensiuni de pori mai mari în comparație cu celelalte eșantioane. Includerea LEO în compoziții a avut un impact neglijabil asupra gradului de umflare. În schimb, polimerii pe bază de chitosan cu niveluri ridicate de LEO au prezentat o natură mai degradabilă, sugerând aplicații potențiale în scenarii de eliberare controlată a agenților activi prin degradare în zonele afectate ale pielii și absorbția componentelor în răni. În ceea ce privește evaluarea cantitativă a eficacității antibacteriene, s-a observat că polimerii pe bază de chitosan care conțin AgNPs au prezentat efecte inhibitoare sporite împotriva tuturor tulpinilor bacteriene testate.

Concluziile acestor studii cuprinzătoare subliniază potențialul promițător al utilizării pansamentelor pentru răni întărite atât cu ulei esențial de lavandă, cât și cu nanoparticule de argint în cadrul setărilor clinice. Prezența combinată a LEO și a AgNPs conferă un avantaj dublu, deoarece nu numai că conferă activitate antibacteriană și antimicrobiană, dar contribuie și la procesul de vindecare a rănilor. Această abordare multifacetică sugerează că astfel de pansamente ar putea fi instrumentale în crearea unui mediu propice pentru gestionarea eficientă a rănilor.

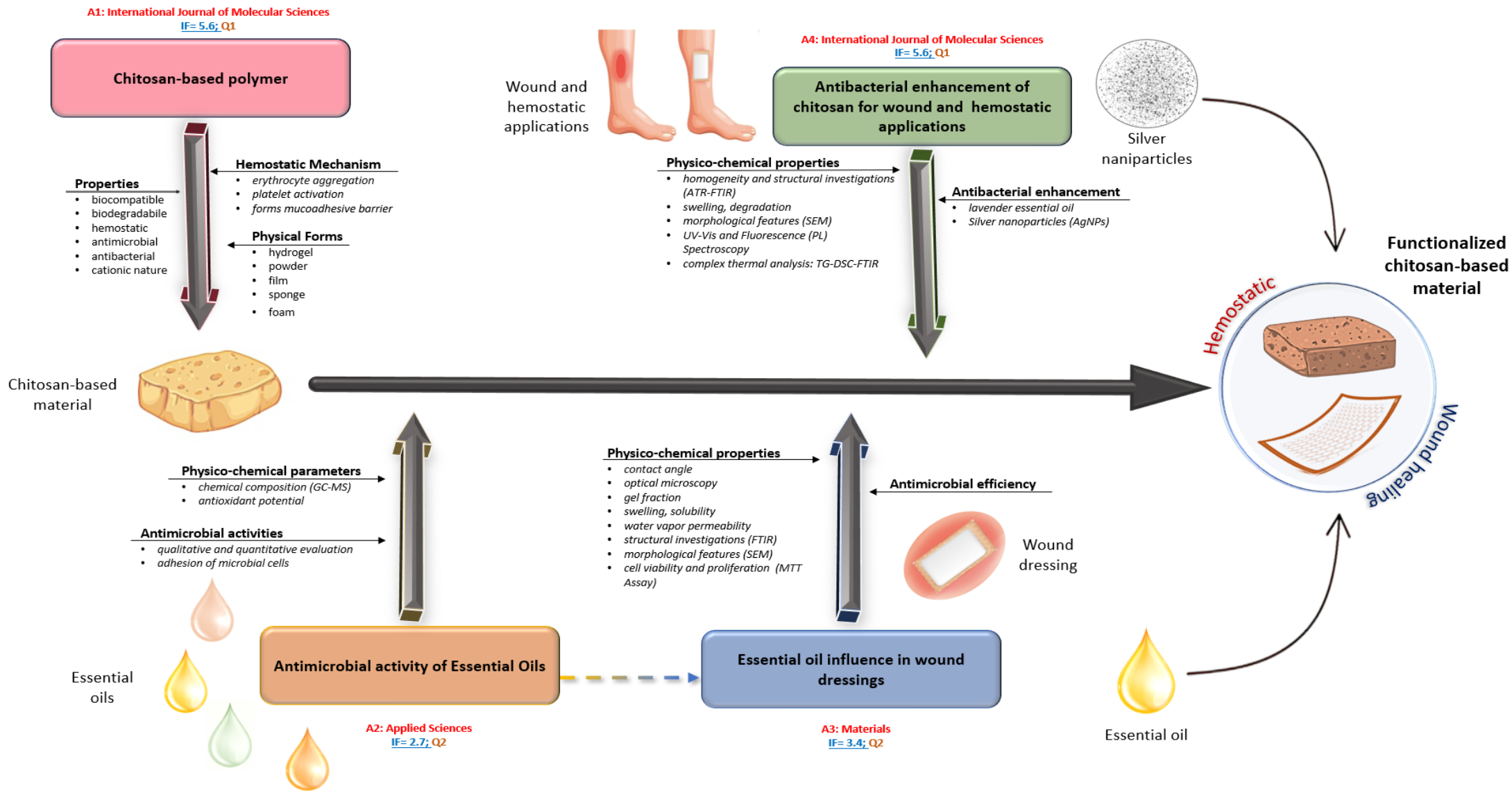


Figura 1. Reprezentare grafică a etapelor parcurse în teza de doctorat.

Capitol 1 – Studiu de literatură pentru subiectul tezei de doctorat

1.1. Agenti hemostatici și pansamente pentru răni în chirurgia cardiovasculară

Sângerarea care apare în timpul și după procedurile chirurgicale la inimă, desfășurate cu circulație extracorporală (ECC) și diferite grade de hipotermie, este o situație obișnuită [19]. Sângerarea reprezintă o complicație semnificativă și remarcabilă în contextul chirurgiei cardiace.

Managementul rapid și eficient al sângerării are o importanță deosebită în mediul chirurgical. Această cerință nu numai că asigură o vizualizare mai bună a câmpului chirurgical, dar joacă și un rol important în menținerea stabilității hemodinamice a pacienților [20-22]. În plus, contribuie la minimizarea atât a duratei procedurii, cât și a timpului petrecut sub anestezie, contribuind în cele din urmă la reducerea complicațiilor care pot apărea în timpul operației [20,23].

Managementul eșuat sau întârziat al sângerării necontrolate poate duce la o varietate de complicații care afectează atât echipa chirurgicală, cât și pacienții, rezultând în final în rezultate adverse în timpul și după operație. Aceste repercusiuni includ durate chirurgicale prelungite și perioade extinse de spitalizare postoperatorie, care pot perturba procesul de recuperare și pot crește probabilitatea apariției complicațiilor precum vindecarea întârziată a rănilor, susceptibilitatea crescută la infecții și declanșarea șocului [24-27]. Mai mult, eșecul de a gestiona sângerarea necontrolată într-un mod prompt poate favoriza dezvoltarea hematomelor, cauzând complicații suplimentare. Consecințe grave pot include chiar tulburări de coagulare, leziuni ireversibile ale organelor vitale, exemplificate prin condiții precum insuficiența renală, precum și eșec multiorganic [28-30]. Această cascada de complicații crește ratele de morbiditate și mortalitate.

Prevenirea pierderii excesive de sânge în timpul intervențiilor chirurgicale are o importanță imensă, deoarece este intrinsec legată de o reducere semnificativă a riscului de complicații perioperatorii semnificative. Ca o consecință directă a acestui fapt, probabilitatea de a necesita reintervenție chirurgicală scade semnificativ [31]. De remarcat este faptul că pacienții care necesită reoperație se confruntă cu un risc de mortalitate de

aproximativ de trei ori mai mare decât cei care nu au nevoie de aceasta. În plus, controlul eficient al pierderii de sânge duce la perioade mai scurte de spitalizare, oferind avantajul dublu de a îmbunătăți recuperarea pacientului și de a reduce costurile în sistemul de sănătate [32, 33].

Hemostaza este o reacție vitală a organismului în fața leziunilor, constituind faza inițială a vindecării rănilor. Este un proces important care oprește sângerarea printr-o serie de pași interconectați și se încheie prin formarea unui cheag stabil [34]. Cheagul rezultat servește ca un capac, blocând orificiul format în vasul de sânge afectat și oprind astfel hemoragia. Abordarea problemelor de sângerare cuprinde o serie de strategii hemostatice, care includ măsuri chirurgicale, administrarea de componente sanguine și utilizarea de agenți hemostatici, fie topic, fie sistemic [35].

Măsurile chirurgicale reprezintă o componentă a intervențiilor hemostatice, implicând metode fizice directe pentru controlul sângerării în timpul unei proceduri. Acestea pot include tehnici mecanice precum suturi, ligaturi, agrafe vasculare și tehnici termice precum cauterizarea vaselor [36].

O altă abordare implică terapia cu componente sanguine, în care anumite componente ale sângelui, cum ar fi plasma, trombocitele sau globulele roșii, sunt transfuzate pentru a restabili echilibrul hemostatic la pacienții cu tulburări de coagulare subiacente sau pierderi semnificative de sânge [35, 37]. Acest lucru expune, la rândul său, pacientul la o serie de complicații potențiale, inclusiv reacții imunologice, susceptibilitate crescută la infecții și suprimarea sistemului imunitar. Aceste complicații nu numai că adaugă complexitate procedurii chirurgicale, ci și cresc riscurile de morbiditate și mortalitate pentru pacient [38-40]. Mai mult, este crucial să recunoaștem că complicațiile legate de sângerare joacă un rol semnificativ în consumul de produse sanguine în timpul chirurgiei cardiace. Acest aspect este deosebit de important, deoarece disponibilitatea sângelui este limitată, și acesta reprezintă o resursă finită în sistemul de sănătate. Prin urmare, gestionarea prudentă a sângerării în contexte chirurgicale nu numai că optimizează rezultatele pentru pacient, dar și conservă o resursă prețioasă care poate avea un impact semnificativ asupra sistemului de sănătate [41].

Administrarea sistemică a agenților hemostatici a devenit tot mai răspândită în abordarea pierderilor semnificative de sânge în timpul intervențiilor chirurgicale majore, atât la pacienții cu hemostază normală, cât și la cei cu tulburări de coagulare. Motivul popularității lor extinse poate fi atribuit cererii tot mai mari de produse sanguine, care a

depășit oferta acestora, precum și preocupărilor legate de potențialele pericole ale transfuziilor de sânge. Cu toate acestea, utilizarea agenților hemostatici sistemici precum antifibrinolitici (de exemplu, Nafamostat, Acid tranexamic, Acid ϵ -aminocaproic, Aprotinină) și procoagulanți (de exemplu, Desmopresină, factor VIIa recombinant) poate implica, de asemenea, riscuri semnificative asociate [42-44].

Agenții hemostatici topici susțin hemostaza prin îmbunătățirea proceselor naturale de coagulare a sângelui și acționează ca ajutoare valoroase în procedurile chirurgicale atunci când metodele convenționale de control al sângerării, cum ar fi electrocauterizarea, suturile sau ligaturile, se dovedesc a fi ineficiente [45]. Agenții hemostatici topici pot fi împărțiți în trei categorii principale în funcție de componentele lor principale: activi, neactivi și fluizi.

Agenții activi sunt substanțe care contribuie direct la mecanismele de coagulare, ducând la formarea rapidă a cheagului de fibrină [46]. Astfel de agenți pot fi utilizați cu succes la pacienții cu sisteme de coagulare afectate ca rezultat al unei coagulopatii ușoare, heparinizare sau alte condiții. Implementarea agenților hemostatici activi precum trombina bovină, trombina plasmatică umană agregată și trombina recombinantă în practica chirurgicală a condus la îmbunătățiri semnificative ale rezultatelor clinice [47, 48]. Cu toate acestea, utilizarea lor extinsă se confruntă cu provocări atribuite factorilor precum riscurile de contaminare, potențialul de efecte secundare imunologice, portabilitate redusă, durata limitată de depozitare, variabilitatea performanței și costuri ridicate [46, 49].

Agenții neactivi lipsesc factorii de coagulare și includ agenți hemostatici mecanici precum gelatinele, colagenele, sferile de polizaharide și celuloza. Aceștia acționează prin activarea procesului extrinsec de coagulare și formează rețele fizice ca o barieră protectoare la locul sângerării [50-52]. Sferile de polizaharide acționează prin absorbția excesului de apă liberă, concentrând astfel proteinele și trombocitele în zona imediată, promovând formarea accelerată a cheagurilor de sânge. Deoarece agenții hemostatici mecanici lipsesc factorii specifici de coagulare, aceștia sunt cea mai potrivită alegere inițială pentru situațiile de sângerare minoră, iar utilizarea lor este limitată la pacienții cu un sistem de coagulare bine funcționant [50, 52, 53].

Agenții fluizi prezintă caracteristici atât ale agenților activi, cât și ale celor neactivi, făcându-i opțiuni versatile pentru promovarea hemostazei. Agenții hemostatici fluidi, alcătuiți dintr-o matrice de gelatină (obținută fie din surse porcine, fie bovine) împreună cu trombina, oferă un mecanism dual de acțiune într-o singură aplicare. Această combinație

gestionează eficient sângerarea furnizând proprietăți mecanice și active hemostatice în același timp [45].

În timp ce piața medicală se mândrește cu o gamă diversă de materiale hemostatice topice, imperativul continuu de a inova persistă. Căutarea de noi materiale este alimentată de cererea de eficacitate crescută a hemostazei, profiluri de siguranță îmbunătățite, eficiență în costuri, procese de pregătire streamline, biodegradabilitate excepțională și biocompatibilitate optimă. Aceste criterii subliniază căutarea continuă a progreselor pentru a satisface nevoile în evoluție ale aplicațiilor medicale.

1.2. Polimerii utilizați în aplicații hemostatice și pansamente pentru răni

Polimerii reprezintă jucători vitali în lumea aplicațiilor hemostatice, revoluționând domeniul științei și chirurgiei medicale. Datorită naturii lor adaptabile, aceste materiale abordează eficient problemele de sângerare, încurajând coagularea și reducând pierderea de sânge în diverse proceduri [54, 55]. Creșterea și utilizarea polimerilor în scopuri hemostatice au devenit de o importanță imensă, fiind determinate de cererea pentru soluții eficiente și biocompatibile [56].

Agenții hemostatici polimerici sunt disponibili în diferite forme, precum bureți, hidrogeli, filme, pulberi, particule sau spume, oferind versatilitate în aplicare în diferite scenarii medicale [55, 57-60]. Aceste materiale ingenios proiectate se atașează de țesuturi, formând o barieră protectoare care promovează coagularea sângelui și oprește sângerarea. Materialele polimerice utilizate în aplicațiile hemostatice variază de la cele sintetice la cele de origine naturală [61]. În comparație cu polimerii sintetici, cei de origine naturală prezintă o biocompatibilitate, biodegradabilitate și procesabilitate superioare, ceea ce înseamnă că se integrează bine cu sistemele biologice [62, 63].

1.2.1. Polimeri hemostatici naturali și sintetici

a. Polimeri hemostatici naturali

Agenții hemostatici din surse naturale includ atât materiale derivate biologic (bazate pe proteine), cât și cele derivate natural (bazate pe carbohidrați). Utilizarea polimerilor naturali în aplicațiile hemostatice oferă o serie de avantaje, combinând eficacitatea hemostazei cu proprietățile intrinseci ale acestor materiale biocompatibile [61, 64].

Utilizarea polimerilor naturali în aplicațiile hemostatice aduce o serie de avantaje: înalt grad de biocompatibilitate, reacții imune reduse, proprietăți antimicrobiene, versatilitate în aplicații, reprezentând totodată o alternativă cost-eficientă [65, 66].

Polimeri derivați din surse biologice

Agenții hemostatici derivați din surse biologice au capacitatea de a îmbunătăți direct factorii de coagulare la nivelul zonei de leziune, declanșând coagularea sângelui și demonstrând o eficacitate hemostatică excepțională [61, 67]. Finalizarea acestui proces implică cleștarea enzimatică a fibrinogenului, conducând la formarea de fibrin, facilitată de acțiunea trombinei. Există o multitudine de agenți hemostatici topici cu activitate biologică accesibili în prezent, prezentând variații în compoziție, mod de acțiune și metodă de administrare. Trombina, fibrina, fibrinogenul, albumina, colagenul și gelatina

sunt câteva exemple de materiale derivate biologic, fiecare posedând proprietăți unice [67-69].

Trombina este folosită pentru a promova agregarea trombocitelor prin conversia fibrinogenului în fibrină și poate fi administrată sub formă de pulbere, spray sau soluție. Aplicarea trombinei poate fi facilitată când este combinată cu agenți hemostatici pasivi, cum ar fi bureții de gelatină [70, 71]. Fibrina îndeplinește funcții hemostatice prin îmbunătățirea factorilor de coagulare, activarea coagulării sângelui, crearea unei bariere de sigilare pentru a preveni pierderea de sânge și acționarea ca un adeziv pentru a se polimeriza și a lega structurile împreună într-un câmp uscat [72]. Colagenul, expus la fluxul sanguin, servește ca o structură de matrice care facilitează aderența, agregarea și activarea trombocitelor, declanșând simultan calea intrinsecă a cascadei de coagulare [73, 74].

Polimeri obținuți din surse naturale

Polimerii derivați natural sunt alcătuiți din polizaharide, care sunt carbohidrați polimerici caracterizați fie printr-o structură moleculară ramificată, fie liniară, și au calități distinctive. Acestea includ cost redus, disponibilitate extinsă, biocompatibilitate excelentă, posibilitatea de ajustare ușoară pentru a obține proprietăți mecanice dorite și un risc neglijabil de a declanșa răspunsuri imune [61, 75, 76]. Prin urmare, materialele derivate din polizaharide, cum ar fi chitosanul, amidonul, celuloza și alginatul, au fost supuse unei explorări aprofundate ca agenți hemostatici [77-81]. Această explorare reflectă eforturile continue de avansare a domeniului agenților hemostatici și de dezvoltare a materialelor care pot aborda eficient provocările legate de sângerare.

Celuloza constituie scheletul majorității structurilor vegetale și celulelor vegetale. Celuloza poate fi modificată chimic pentru a obține celuloză oxidată, considerată un material extrem de promițător pentru pansamentele hemostatice [9, 82]. Atributele sale remarcabile, inclusiv capacitatea excepțională de absorbție a apei, rata minimă de hemoliză și capacitatea ridicată de absorbție a apei, o fac o alegere extrem de promițătoare și eficientă pentru aplicațiile în domeniul hemostazei [58, 83, 84].

Amidonul este format din monomeri de glucoză și promovează hemostaza prin absorbția apei din sânge. Această acțiune duce la concentrarea trombocitelor și a

proteinelor de coagulare la locul aplicării, facilitând o răspuns eficient hemostatic. Este lipsit de reacții alergice, efecte toxice adverse sau răspunsuri imune [9, 80].

Alginatul, un polizaharid anionic natural, este considerat un biomaterial hemostatic remarcabil. Această recunoaștere se datorează atributelor sale excepționale, inclusiv biocompatibilitate și biodegradabilitate excelente, ușurința de gelare, non-imunogenicitate, non-toxicitate și disponibilitate [12, 58, 65]. După absorbția sângelui sau exudatelor, materialele hemostatice pe bază de alginat formează hidrogeli. Acestea aderă la suprafața răni, comprimă fizic rana sângerândă și sigilează vasele de sânge, obținând efecte hemostatice excelente. Cel mai utilizat material hemostatic pe bază de alginat este reprezentat de alginatul de calciu.

Importanța chitosanului constă în caracteristicile sale cationice și absorbante, cruciale pentru avansarea hemostazei [8, 73, 85]. Naturaletă cationică a chitosanului facilitează interacțiunea cu componente sanguine încărcate negativ, în timp ce capacitatea sa absorbantă ajută la promovarea formării eficiente a cheagului și a coagulării sângelui [86]. Mecanismul hemostatic al chitosanului funcționează autonom, separat de cascada convențională de coagulare, diferențiindu-l de alte agenți hemostatici. Mai mult, chitosanul poate crea un strat antibacterian la nivelul răni, oferind protecție împotriva infecțiilor bacteriene și promovând procesul de vindecare a răni [87-90].

b. Polimeri hemostatici sintetici

Agenții hemostatici sintetici cuprind o gamă diversă de materiale, inclusiv cianoacrilate, siloxan, polietilen glicol (PEG), acid polilactic-co-glicolic (PLGA), polietilentereftalat (PET), poliuretan (PU), polidioxanonă (PDS), policaprolactonă (PCL), poliacrilamidă (PAM) [91-93]. Datorită răspunsului lor imunogenic redus, flexibilității de a putea adapta caracteristicile chimice și stabilității bune, acești agenți au aplicații în diverse proceduri hemostatice și prezintă o performanță clinică îmbunătățită [94, 95]. Cu toate acestea, biodegradabilitatea lor limitată și potențialul de citotoxicitate limitează integrarea lor în practicile clinice. De asemenea, costurile de producție asociate polimerilor sintetici depășesc în mod obișnuit cele ale polimerilor naturali.

Polimerul de cianoacrilat prezintă o forță mare de legare, ceea ce îl face un factor cheie în rolul său ca sigilant tisular. În interacțiune cu diferite substanțe anionice, precum apă, sânge sau umiditate tisulară, începe un proces exoterm de polimerizare, rezultând formarea unui film adeziv ferm care aderă eficient la rana [96]. Acest mecanism asigură o închidere sigură și coezivă a răni în contact cu fluidele biologice. Este important de

evidențiat că cianoacrilatele nu au tehnic o proprietate "hemostatică" inherentă. În schimb, mecanismul lor de acțiune implică sigilarea fizică, crearea unei bariere mecanice și facilitarea închiderii răni. Ele acționează ca o barieră mecanică sigilând sau blocând găuri în vase, prevenind astfel sângerarea ulterioară și obținând închiderea răni [97]. Adezivii de cianoacrilat sunt recomandați pentru închiderea rănilor cu tensiune redusă, care sunt curate și uscate. Deși cianoacrilatele sunt biodegradabile, este important de menționat că ele eliberează produse de degradare nocive care pot provoca efecte adverse.

Polietilen glicol (PEG) se evidențiază ca un polimer biocompatibil și hidrofilic care poate iniția eficient hemostaza prin crearea unei sigilări mecanice care captivează sângele, conducând la formarea unui cheag solid [92, 98]. Datorită caracteristicilor sale relevante, care includ și capacitatea de a se lega de biomolecule, absorbția excepțională a apei și capacitatea de a suporta multiple mecanisme de gelificare, PEG este utilizat extensiv în crearea de hidrogeli. Aceste proprietăți îmbunătățesc capacitățile adezive ale PEG. Sigilanții tisulari pe bază de PEG au fost supuși unei examinări extinse pentru eficacitatea lor în abordarea problemelor precum scurgerile de aer și sângerarea orificiilor de sutură întâlnite în diverse proceduri chirurgicale, cum ar fi bypass-ul arterei coronare, disecția aortică acută sau repararea valvei [99]. Cercetarea și aplicarea sigilanților tisulari pe bază de PEG în aceste contexte reflectă potențialul său ca un instrument valoros în gestionarea provocărilor specifice din timpul intervențiilor chirurgicale, evidențiind versatilitatea și eficacitatea sa în diverse scenarii medicale. Un dezavantaj important asociat adezivilor pe bază de PEG este dependența lor de iradiere pentru polimerizarea componentelor. Această metodă, deși eficientă, prezintă provocări practice pentru numeroase organe din corp, limitând astfel aplicabilitatea sa în situații de urgență.

1.2.2. Chitosanul ca polimer hemostatic

În ultimii ani, o serie de agenți nou aprobați, cum ar fi cei pe bază de chitosan, au apărut. Acești agenți pe bază de chitosan au un potențial semnificativ, demonstrând eficacitate în controlul hemoragiei semnificative nu doar în mediul pre-spitalicesc, ci și în modele animale care replică situații de sângerare majoră [8, 73, 100].

Chitosanul este obținut prin deacetilarea chitinei, un biopolimer foarte abundent. Chitina se găsește în cochiliile exterioare ale crustaceelor precum creveții, crabii și insectele, și este de asemenea sintetizată de fungi și bacterii. Chitosanul este compus din

unități de N-Acetil-D-Glucosamină și D-Glucosamină, formând un polizaharid liniar. Acesta are caracteristici atrăgătoare, cum ar fi biocompatibilitatea, non-toxicitatea, biodegradabilitatea, proprietățile antibacteriene, lipsa antigenicității, activitatea antimicrobiană și antifungică, mucoadhesivitatea, proprietățile antiinflamatoare (analgezice), proprietățile antioxidante și capacitatea de a opri sângerarea [101-103].

Modul în care este pregătit chitosanul influențează în mod semnificativ interacțiunea sa cu organismul într-un mediu fiziologic. O considerație importantă în ceea ce privește biocompatibilitatea implică luarea măsurilor necesare pentru a evita reacțiile alergice care pot apărea din cauza proteinelor reziduale. Gradul de deacetilare (DD) care afectează densitatea grupurilor amino de pe lanțul polimeric pare a fi un factor determinant în biocompatibilitate, sugerând că o creștere a DD este asociată cu o biocompatibilitate sporită [104]. Ca un biopolimer biodegradabil natural, chitosanul suferă degradare enzimatică în organismele vii. Produsele rezultate în urma degradării constau în oligozaharide non-toxice, care pot fi ulterior fie eliminate, fie integrate în glicosaminoglicane și glicoproteine [105, 106].

Chitosanul și derivații săi exercită activitate antimicrobiană, antibacteriană și antifungică împotriva diferitelor microorganisme, cum ar fi *S. aureus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus cereus*, *Lactobacillus brevis*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* [107, 108]. Calitățile bacteriostatice și fungistatice ale materialelor pe bază de chitosan se dovedesc a fi benefice în special în tratamentul rănilor. Pe lângă proprietățile lor antimicrobiene, chitosanul și oligozaharidele de chitosan pot stimula proliferarea celulară. Prin urmare, chitosanul își găsește principalele utilizări comerciale în domeniul biomedical, în special în contextul vindecării rănilor.

Chitosanul demonstrează proprietăți mucoadhesive și are o aplicare extinsă în formularea formelor de dozare mucoadhesive. Cu toate acestea, utilizarea sa este împiedicată de două inconveniente semnificative: puterea mucoadhesivă restrânsă și solubilitatea redusă în apă în condiții de pH neutre și bazice [108, 109]. Pentru a face față acestor provocări și a îmbunătăți proprietățile mucoadhesive, cercetătorii au investigat mai multe modificări ale chitosanului, inclusiv derivatele precum chitosanul trimetilat, chitosanul carboximetilat și chitosanul tioleto [106, 110].

Chitosanul are un grup amino și numeroase grupuri hidroxil, permitându-i să interacționeze cu radicalii liberi și să prezinte capacități de scavenging. Activitatea sa

antioxidantă este deosebit de remarcabilă în cazul chitosanului cu greutate moleculară mică în comparație cu omologul său cu greutate moleculară mare. Această activitate crescută în lanțuri mai scurte se datorează formării unui număr redus de legături de hidrogen intramoleculare, făcând grupurile reactive mai disponibile și, astfel, îmbunătățind activitatea de scavenging a radicalilor [106]. Prin urmare, pentru acest studiu, am optat pentru utilizarea chitosanului cu greutate moleculară mică. În ceea ce privește gradul de acetilare, pare a exista o corelație în care activitatea antioxidantă tinde să scadă odată cu creșterea acestui parametru.

Pe lângă caracteristicile remarcabile discutate mai sus, chitosanul deține o capacitate notabilă de a opri eficient sângerarea, făcându-l un agent hemostatic valoros [111]. Chitosanul inițiază hemostaza fără a intra în contact cu calea intrinsecă a coagulării sângelui, indicând că mecanismul prin care chitosanul acționează asupra coagulării sângelui funcționează independent de cascada tradițională de coagulare [112, 113]. Aceste caracteristici plasează chitosanul ca un biomaterial atrăgător, în special pentru abilitatea sa de a controla sângerarea la pacienții cu coagulopatii (disfuncții de coagulare). Figura 2 prezintă mecanismul hemostatic al biomaterialului pe bază de chitosan, în care eritrocitele se agregă ca rezultat al interacțiunii dintre încărcările lor negative și încărcările pozitive ale moleculelor de chitosan.

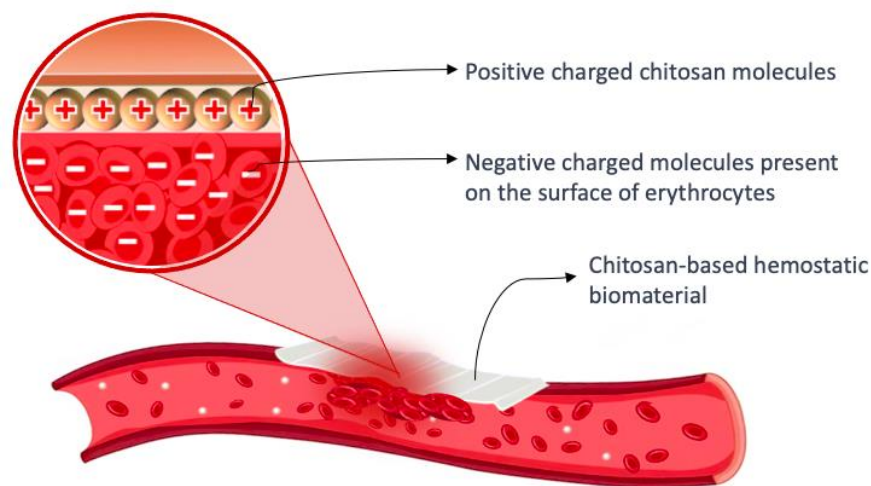


Figura 2. Reprezentare schematică a mecanismului hemostatic al biomaterialului pe bază de chitosan

Caracteristica distinctivă a chitosanului constă în caracterul său cationic și comportamentul său excepțional în soluție, o trăsătură de o importanță considerabilă în utilizările sale medicale. Chitosanul se evidențiază ca singurul polimer cationic găsit în

mod natural în mediul înconjurător. Proprietatea cationică a chitosanului contribuie semnificativ la promovarea hemostazei. Interacțiunea dintre sarcinile negative și pozitive dintre globulele roșii (GR) și chitosan sugerează o forță atractivă, ducând la încrucișarea chitosanului cu eritrocitele. Acest proces culminează în crearea unei "bariere mucoadezive" la locul răni, oprind eficient sângerarea. Mai mult, prezența sarcinilor pozitive permite chitosanului să se asocieze cu anionii prezenți pe pereții celulari ai bacteriilor, împiedicându-le accesul la celulă. Efectul antimicrobian manifestat de chitosan este de o importanță deosebită pentru crearea unui mediu de vindecare a rănilor.

Având în vedere importanța proprietăților cationice ale chitosanului care joacă un rol crucial în promovarea hemostazei și activității antibacteriene, studiile efectuate în această teză de doctorat au fost orientate către formularea și dezvoltarea unui material hemostatic axat pe chitosan.

Versatilitatea remarcabilă a chitosanului deschide oportunități pentru utilizarea sa în diverse forme fizice, inclusiv pansamente, filme, bile, hidrogeluri, bureți, particule, membrane, schelete, fibre și nanofibre. Figura 3 prezintă structurile chimice ale chitinei și chitosanului și principalele forme în care chitosanul poate fi prelucrat.

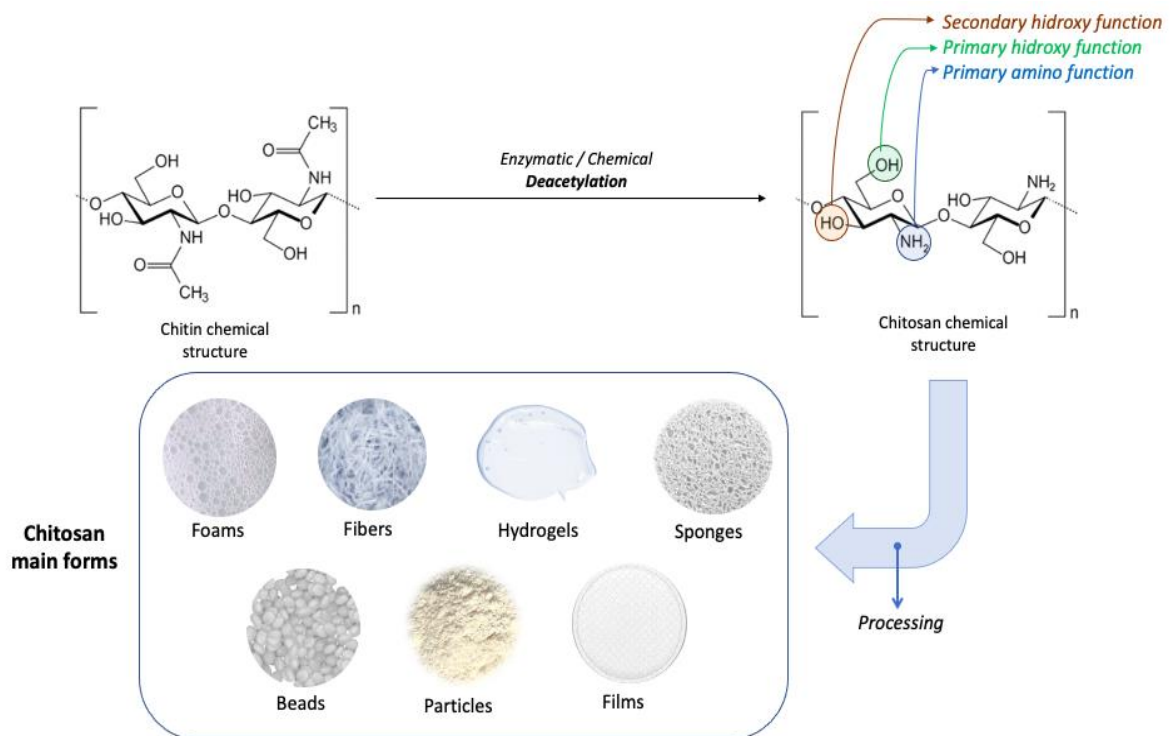


Figura 3. Structurile chimice ale chitinei și chitosanului și principalele forme în care chitosanul poate fi prelucrat.

Când este combinat cu diverse acizi organici, chitosanul produce soluții vâscoase. Filmele funcționale sunt create utilizând aceste soluții, urmate de uscarea prin metode precum uscarea la cuptor sau uscarea cu infraroșu. Filmele de chitosan sunt caracterizate ca rezistente, durabile și flexibile. Aceste calități le fac potrivite pentru pansamentele pentru răni, unde o combinație de rezistență și flexibilitate este esențială. Rezistența asigură că filmul rămâne intact și acoperă în mod sigur rana, împiedicând intrarea contaminanților externi, în timp ce flexibilitatea permite adaptarea la contururile răni. Proprietățile fizice și mecanice ale filmelor de chitosan sunt influențate de morfologia acestora, un factor determinat de greutatea moleculară, evaporarea solventului, gradul de N-acetilare și mecanismul de regenerare a aminei libere. Aceasta oferă potențialul de a crea o gamă diversă de filme utilizând diferite surse de chitosan și solvenți pe bază de acizi organici [116, 117].

Hidrogelurile sunt materiale biphasice care au atras interesul pentru utilizarea în aplicații clinice, în primul rând pentru capacitatea lor de a crea și menține un mediu umed în rana, realizând astfel etanșarea eficientă a țesuturilor în timpul hemostazei. Ele prezintă o natură umedă, flexibilă și moale datorită conținutului lor semnificativ de apă. Capacitatea de umflare a hidrogelurilor este rezultatul grupurilor hidrofiele găsite în conținutul polimeric al gelurilor, oferind un avantaj în absorbția sângelui și a exsudatului răni. Un alt beneficiu al hidrogelurilor constă în capacitatea lor de a se conforma formei răni, asigurând un contact superficial optim [103, 118].

Bureții de chitosan sunt structuri solide caracterizate prin porozitate ridicată, demonstrând caracteristici excepționale care îi fac benefici pentru diverse aplicații. Permeabilitatea lor ridicată facilitează schimbul eficient de gaze, contribuind la un mediu care susține vindecarea răni [119]. Bureții de chitosan, dezvoltați prin procesul de liofilizare, prezintă o flexibilitate remarcabilă și au capacitatea de a absorbi cantități semnificative de lichid. Mai mult, acești bureți își îndeplinesc dublu rolul prin promovarea simultană a regenerării țesutului. Capacitatea de a menține echilibrul umidității în timp ce facilitează repararea țesutului îi face potriviți în mod deosebit pentru aplicații în pansamente pentru răni și medicină regenerativă [120, 121].

Fibrele pot fi fabricate atât prin metode de filare la uscat, cât și prin cele de filare în mediu umed, utilizând diferiți solvenți, precum și prin electrofilare. Această tehnică

inovatoare oferă un avantaj semnificativ, permițând producerea de fibre polimerice la scară nano- și microscopică, în funcție de condițiile specifice de prelucrare [10, 109].

1.3. Uleiurile esențiale ca substanțe active antibacteriene în aplicații medicale bazate pe polimeri

Infecțiile bacteriene și microbiene reprezintă un contribuitor semnificativ la ratele de mortalitate în spitale la nivel global. Bacteriile au tendința de a se multiplica pe diferite suprafețe, ducând la formarea de biofilme atunci când colonizează o suprafață. În acest context, o preocupare semnificativă apare în legătură cu formarea de biofilme pe dispozitive medicale precum cateterele urinare sau venoase, stimulatoarele cardiace și diverse proteze [122, 123].

În plus, un număr semnificativ de persoane se confruntă cu impacte severe din cauza diabetului și bolilor cardiovasculare, care, în stadiile avansate, pot duce la complicații dificile precum escarele și ulcerul de presiune [124]. Aceste răni, adesea denumite răni cronice, prezintă un proces de vindecare prelungit care depășește durata tipică de patru săptămâni până la trei luni. Caracterizate prin recuperarea lentă, acestea au, de asemenea, tendința de a recidiva persistent [11]. O cauză comună care contribuie la această problemă este prezența infecțiilor bacteriene, virale sau fungice, care împiedică procesul natural de vindecare a rănilor. Anual, s-a observat o creștere semnificativă, estimată la 2-6 ori mai mare, a ratei de mortalitate cauzată de complicațiile asociate acestor boli în comparație cu cele rezultate din alte condiții medicale. Acest lucru subliniază urgența abordării și gestionării eficiente a complexităților asociate acestor probleme specifice de sănătate.

În plus, provocarea infecțiilor la nivelul siturilor chirurgicale reprezintă o preocupare critică în domeniul medical divers, cum ar fi chirurgia cardiovasculară, ortopedia, neurochirurgia, chirurgia generală și stomatologia. Aceste infecții, dacă nu sunt gestionate eficient, au potențialul de a duce la complicații în faza postoperatorie [125, 126]. În cele mai grave scenarii, complicațiile rezultate din infecțiile postoperatorii au potențialul de a evolua către condiții care pun în pericol viața. Abordarea acestor probleme în toate disciplinele medicale devine imperativă pentru a îmbunătăți succesul general al intervențiilor chirurgicale și pentru a minimiza riscul complicațiilor asociate infecțiilor postoperatorii.

Având în vedere utilizarea extinsă a materialelor polimerice în toate aceste aplicații și vulnerabilitatea suprafețelor polimerice la colonizarea bacteriană, devine evidentă necesitatea cercetării intensive și dezvoltării de biomateriale polimerice antibacteriene și antimicrobiene. Prin urmare, cercetarea în materie de biomateriale polimerice avansate care încorporează proprietăți antibacteriene este esențială pentru a preveni în mod proactiv riscul infecțiilor asociate acestor aplicații medicale.

1.3.1. Utilizarea agenților antibacterieni în strategiile de vindecare a rănilor

Pielea reprezintă o barieră formidabilă, iar capacitatea sa de a se repara și regenera este esențială pentru reziliența și vitalitatea continuă a organismului. Ca cel mai mare organ al corpului, pielea joacă un rol crucial în protejarea organelor interne de mediu extern. Orice compromitere a integrității acestui țesut viu poate fi clasificată ca o rană [127]. Asigurarea integrității pielii și stimularea capacității de vindecare a rănilor sunt condiții indispensabile pentru promovarea și menținerea sănătății și bunăstării generale. Complicațiile provocate de diabet și afecțiunile cardiovasculare includ ulcerele diabetice la nivelul piciorului, escarele de presiune, ulcerul venos la nivelul membrelor și rănilor ischemice [128]. Aceste răni se caracterizează printr-un ritm lent de vindecare și o tendință de recurență persistentă și sunt numite răni cronice sau răni care nu se vindecă. Procesul de vindecare a rănilor reprezintă o provocare semnificativă și o povară financiară pentru sistemele de sănătate. Rănilor chirurgicale reprezintă cea mai mare cheltuială în îngrijirea rănilor, urmate strâns de ulcerul diabetic la nivelul piciorului.

Piața produselor medicale folosite pentru tratarea rănilor cronice este condusă în principal de pansamente, care trebuie să îndeplinească o gamă largă de cerințe. Acestea includ capacitatea de a absorbi exudatul răni, asigurând menținerea unui mediu umed, dar nu macerat. În plus, pansamentele trebuie să prezinte caracteristici precum optimizarea pH-ului răni, reducerea durerii și permeabilitatea la apă [38,129,130]. Un atribut critic pe care pansamentele trebuie să-l aibă este caracterul lor antibacterian și antimicrobian. Această caracteristică crucială asigură nu numai că pansamentul oferă o barieră de protecție pentru rană, ci luptă activ împotriva amenințărilor bacteriene și microbiene, creând un mediu propice pentru o vindecare eficientă. Agenții antimicrobieni se evidențiază ca substanțe predominante în funcționalizarea pansamentelor pentru răni. Acești agenți includ antibiotice (de exemplu, tetraciclină, gentamicin), antiseptice (de exemplu, clorhexidină, peroxid de hidrogen), nanoparticule (de exemplu, argint, cupru) și biomateriale naturale (de exemplu, miere, uleiuri esențiale) [131, 132].

În domeniul îngrijirii rănilor, există o gamă diversă de strategii pentru abordarea infecțiilor la nivelul rănilor. Abordările antimicrobiene tradiționale, cum ar fi antibioticele și antisepticele, acționează prin reducerea directă a numărului de bacterii. Acest lucru se realizează prin inhibarea creșterii microbiene și diviziunea celulelor bacteriene sau prin exterminarea microorganismelor [133].

Abordarea standard pentru combaterea infecțiilor bacteriene implică utilizarea antibioticelor. Cu toate acestea, utilizarea largă a antibioticelor a condus la apariția bacteriilor rezistente la multiple medicamente. Prin urmare, cererea pentru formulări antibiotice mai puternice și complexe a crescut pentru a combate eficient aceste tulpini rezistente.

Substanțele antimicrobiene non-antibiotice găsesc o aplicație extinsă în îngrijirea rănilor. Acestea includ antiseptice, cum ar fi clorhexidina, cadexomerul de iod, peroxidul de hidrogen sau povidona. Aceste alternative non-antibiotice contribuie la arsenalul divers de soluții pentru îngrijirea rănilor, oferind fiecare mecanisme de acțiune și beneficii terapeutice unice. În aplicația topică, substanțele antimicrobiene pot fi benefice în abordarea infecțiilor localizate la suprafața rănilor cronice [134]. Cu toate acestea, este crucial să recunoaștem că anumite antiseptice topice pot prezenta dezavantaje, în special în cazul utilizării prelungite. Acestea pot provoca iritații în zona înconjurătoare a răniei și pot exercita efecte citotoxice în patul răniei, întârziind procesul de vindecare. Similar cu preocupările asociate cu utilizarea antibioticelor, utilizarea extensivă a antisepticelor a stârnit preocupări privind potențialul dezvoltării rezistenței la antiseptice. De asemenea, aspectele nefavorabile ale tratamentului cu antiseptice au ridicat întrebări despre potrivirea utilizării de substanțele antimicrobiene topice în tratamentul rănilor.

Acest studiu vine ca o necesitate pentru a aborda aceste provocări, a accelera procesul de vindecare a rănilor și pentru a îmbunătăți hemostaza, dar și pentru a elimina riscul infecțiilor prin incorporarea agenților antimicrobieni. În prezent, există o importanță terapeutică tot mai mare în explorarea utilizării potențiale a fitochimicalelor, în special sub formă de extracte din plante, pentru vindecarea rănilor deschise ale pielii [135-137]. Acest trend subliniază o schimbare către abordări mai naturale în îngrijirea rănilor, reflectând o conștientizare mai largă a beneficiilor terapeutice pe care compușii derivați din plante le pot oferi în domeniul dezvoltării de produse medicale.

În mod specific, uleiurile esențiale (UE) derivate din diverse componente ale plantelor sunt bogate în compuși activi cu proprietăți antioxidante și antimicrobiene [138, 139]. Numeroase studii au fost efectuate cu obiectivul de a substitui antibioticele și alte compuși sintetici în abordarea terapeutică a infecțiilor microbiene. În același timp, se pune un accent considerabil pe selecția meticuloasă a materialelor pentru formularea matricei polimerice. Aceste materiale joacă un rol esențial nu numai în tratarea leziunilor cutanate, ci și ca mediu ideal pentru administrarea direcționată a uleiurilor esențiale direct la nivelul răni [140-143]. Această considerare duală evidențiază importanța atât a agenților terapeutici (uleiuri esențiale), cât și a matricei purtătoare (polimeri) în dezvoltarea de strategii eficiente pentru tratamentul afecțiunilor legate de piele, încurajând o abordare sinergică pentru îmbunătățirea rezultatelor terapeutice. Utilizarea acestor agenți subliniază natura multifactorială a managementului rănilor, în care adesea este utilizată o combinație de abordări pentru a aborda complexitățile asociate cu controlul microbial și pentru a facilita vindecarea optimă a răni. Eficiența acestor pansamente depinde în mod semnificativ de selecția materialelor cheie și de includerea aditivilor în compoziția lor.

1.3.2. Efectele uleiurilor esențiale în aplicațiile medicale

Obținute din surse vegetale, uleiurile esențiale (UE) cuprind în mod obișnuit între 20 și 60 de componente, majoritatea aparținând familiei de terpene, incluzând esteri, fenoli, hidrocarburi și derivați oxigenați. Studiile științifice indică faptul că UE au proprietăți antioxidante și antimicrobiene, ceea ce le face des utilizate în medicina alternativă [145-148]. Modernizarea metodelor de recoltare și prelucrare a plantelor medicinale a condus la menținerea proprietăților lor nutriționale și antioxidante. Prin urmare, a existat o extindere a aplicațiilor potențiale ale acestor substanțe în diverse sectoare farmaceutice și cosmetice. În același timp, odată cu accentuarea preocupărilor pentru îmbunătățirea condițiilor mediului, asistăm la apariția farmaciei verzi. În această paradigmă, componentele chimice sunt înlocuite cu fitofarmaceutice, reflectând o angajare față de practici durabile și prietenoase cu mediul.

Producția de formulări fitofarmaceutice și nutraceutice a generat o creștere anuală a veniturilor. Această tendință este determinată de preferința oamenilor pentru produse de origine naturală, datorită mai multor avantaje, cum ar fi accesibilitatea largă, efecte secundare minime, potențialul de utilizare în combinație cu alte terapii, proprietăți non-

toxice și eficiența costurilor [149, 150]. La nivel global, piața consumului de produse pe bază de plante este în continuă expansiune.

Aplicațiile extractelor obținute din plante medicinale și aromatice sunt diverse și depind de tipul și concentrația constituenților activi (fitochimicale) prezenți [151-153]. Acești compuși chimici prezintă variabilitate în funcție de zona de cultivare, influențată de factori precum caracteristicile solului și condițiile meteorologice, și de condițiile biologice ale speciilor de plante. De exemplu, s-a descoperit că concentrația de linalool, de obicei, elementul chimic dominant în uleiul esențial de lavandă, suferă variații semnificative în răspuns la schimbările acestor factori de mediu [154]. Prin urmare, optimizarea proceselor tehnologice implicate în recoltare, prelucrare și stocare a acestor produse reprezintă un aspect foarte important.

În ultimii ani, s-au desfășurat ample cercetări privind proprietățile antimicrobiene ale uleiurilor esențiale. Studiile au demonstrat că anumite uleiuri esențiale au capacitatea de a împiedica creșterea și proliferarea microorganismelor rezistente la antibiotice. Având în vedere proprietățile lor antimicrobiene, uleiurile esențiale ar putea fi considerate ca o alternativă potențială la tratamentele cu antibiotice. De exemplu, uleiurile esențiale de scorțișoară, salvie și cuișoare au efecte antimicrobiene asupra diferitelor tulpini ale speciilor *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* și *Escherichia coli* [155-157]. În plus, uleiul de arbore de ceai a demonstrat efecte bactericide împotriva tulpinii microbiene *Staphylococcus aureus*.

Eficiența uleiurilor esențiale ca antioxidanți este larg recunoscută și depinde de compoziția lor chimică, în special de existența structurilor fenolice, alături de alcooli, eteri, monoterpeni și cetone. Aceste componente joacă un rol esențial în prevenirea anumitor boli prin contracararea radicalilor liberi și facilitarea descompunerii peroxidului. Prin urmare, uleiurile esențiale extrase din *Citrus aurantium*, *Anthemis nobilis*, *Abies koreana*, *Anthemis aciphylla*, *Foeniculum vulgare*, *Eucalyptus globules*, *Salvia sp.* și *Mentha sp.* sunt folosite pentru tratarea infecțiilor fungice dermatologice [158-160]. În plus, uleiurile esențiale extrase din *Citrus aurantifolia*, *Salvia officinalis L.* și *Curcuma longa L.* au potențialul de a ameliora condițiile asociate cu hiperlipidemia [161,162]. Uleiul esențial de la *Citrus aurantium* și *Lavandula angustifolia* demonstrează capacitatea de a reduce atât tensiunea arterială, cât și anxietatea la persoanele care experimentează sindrom coronarian acut [160, 163]. Uleiul esențial de mentă a fost incorporat în formularea cimentului osos pe bază de acrilat, evidențiindu-și efectele

antimicrobiene împotriva tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* [164].

Inspirându-se din atribuțiile istoric dovedite ale lavandei în vindecare, oamenii de știință cercetează în prezent extinderea aplicațiilor sale, în special în domenii precum chirurgia și stomatologia. Uleiurile esențiale de lavandă, bogate în compuși precum linalool, camfor, linalil acetat, terpinen, cineol, camfen și alții, prezintă proprietăți antimicrobiene remarcabile [165, 166]. Aceste proprietăți, eficiente în special împotriva microorganismelor atât Gram-pozitive, cât și Gram-negative, precum și împotriva fungilor, deschid noi modalități de exploatare a lavandei în diverse contexte medicale. Exemple notabile de microorganisme vizate de aceste proprietăți includ *Escherichia coli*, *Aspergillus nidulans*, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* și *Staphylococcus aureus*.

Numeroase studii au evidențiat creșterea eficacității antimicrobiene realizată prin încorporarea uleiurilor esențiale de lavandă în anumite medicamente antibiotice. Dincolo de utilizările lor tradiționale, uleiurile esențiale de lavandă au fost supuse investigațiilor detaliate, dezvăluind proprietăți distinctive [167-170]. Această cercetare în curs nu doar aprofundează înțelegerea potențialului terapeutic al lavandei, ci deschide și calea pentru extinderea aplicațiilor sale practice în peisajul medical în continuă evoluție.

De asemenea, multe studii susțin utilizarea uleiului esențial de lavandă pentru vindecarea rănilor și propun diverse mecanisme distinctive prin care uleiul ar putea influența procesul de recuperare a răni.

Aplicarea uleiului esențial de lavandă s-a observat că crește nivelurile factorului de creștere a fibroblastelor 2 (FGF-2), factorului de creștere transformant beta (TGF- β) și a colagenului de tip I. Acest lucru este deosebit de semnificativ, deoarece se știe că TGF- β și FGF-2 stimulează proliferarea fibroblastelor, esențiale în procesul de contracție a răni prin facilitarea contractării țesutului. Prin urmare, acest lucru duce la o contracție a răni îmbunătățită și accelerată, promovând astfel o răspuns de vindecare mai rapid și eficient. Linalool și linalil acetat, principalele componente ale uleiului esențial de lavandă, sunt considerate contribuitorii principali la influența asupra acestor proteine implicate în remodelarea țesutului [171].

Astfel, se demonstrează că aplicarea uleiului esențial de lavandă topic pentru vindecarea rănilor prezintă beneficii terapeutice potențiale, manifestate prin diverse mecanisme: accelerarea contracției răni, activitate crescută a proteinelor implicate în

restructurarea țesutului și expresie crescută de colagen. De asemenea, aceste uleiuri esențiale au demonstrat efecte antiinflamatorii și anxiolitice.

Având în vedere aceste proprietăți dorite pentru procesul de vindecare a rănilor, în această teză de doctorat, uleiul esențial de lavandă a fost integrat ca agent adjuvant în formularea biomaterialelor pentru hemostază și vindecarea rănilor.

1.4. Noutățile privind bureții de chitosan încărcăți cu ulei esențial de lavandă pentru aplicații hemostatice

S-a dezvoltat în cadrul acestui studiu un nou biomaterial pe bază de chitosan cu aplicații hemostatice și proprietăți de vindecare a rănilor, echipat cu un scut antibacterian pentru a reduce probabilitatea infecțiilor. Pentru a obține o sinergie a proprietăților hemostatice și de vindecare a rănilor, s-a decis integrarea de elemente funcționale în biomaterialul pe bază de chitosan. Uleiul esențial de lavandă a fost selectat pentru proprietățile sale remarcabile care promovează vindecarea rănilor și combat inflamația. Eficacitatea sa în promovarea vindecării rănilor a fost demonstrată prin studii *in vitro* și *in vivo*, evidențiindu-se potențialul său regenerativ și beneficiile semnificative în tratamentul infecțiilor bacteriene în răni. Nanoparticulele de argint, datorită proprietăților lor antimicrobiene excepționale, combat eficient diverse microorganisme și găsesc aplicații în materialele de vindecare a rănilor pentru a reduce riscul de infecții. Prin urmare, s-au dezvoltat materiale compozite pe bază de chitosan: trei biomateriale pe bază de chitosan în care a fost introdus uleiul esențial de lavandă (LEO) și alte trei biomateriale pe bază de chitosan în care au fost integrate uleiul esențial de lavandă și nanoparticulele de argint (AgNPs), precum și eșantioane de control de chitosan și chitosan cu nanoparticule de argint [18]. Soluțiile polimerice formate au fost liofilizate într-un liofilizator pentru a obține biomaterialele funcționale sub forma de bureți.

Morfologia și microstructura polimerilor pe bază de chitosan experimentali arată că biomaterialul prezintă omogenitate, fără aglomerări sau incluziuni. În plus, biomaterialele prezintă o rețea caracterizată printr-o densitate semnificativă de pori deschiși interconectați, cu diametre variabile. Toate biomaterialele arată o absorbție pronunțată a fluidelor. Polimerii pe bază de chitosan care conțin ulei esențial de lavandă demonstrează o rată crescută de absorbție și caracteristici îmbunătățite de umflare. Cu toate acestea, biomaterialul care prezintă cea mai notabilă creștere în absorbție este cel caracterizat de dimensiunile cele mai mari ale canalelor de pori în masa biomaterialului.

Pentru polimerii pe bază de chitosan care conțin cea mai mare concentrație de ulei esențial de lavandă se observă o pierdere mai pronunțată în masă. Acest lucru creează o asociere clară între prezența crescută a LEO și degradarea biomaterialelor. Fenomenul poate fi atribuit unui proces care implică dezintegrarea, fragmentarea și difuzia unui volum mai mare de componente în compozițiile pe bază de chitosan explore în acest studiu.

Interacțiunea complexă a acestor factori subliniază influența LEO asupra proceselor dinamice de degradare în biomaterialele studiate [18].

În vederea efectuării unei investigații complete, testul antimicrobian a fost realizat folosind tulpini standard: Polimerii pe bază de chitosan care conțin doar ulei esențial de lavandă prezintă un efect inhibitor remarcabil, observat în special în contextul tulpinilor microbiene Gram-pozitive. Prin urmare, s-a observat o inhibare semnificativă atât în proliferarea celulelor planctonice, cât și în atașarea lor la biomaterial, în comparație cu controlul de creștere și controlul mostrelor de polimer pe bază de chitosan. Efectul inhibitor împotriva tulpinilor Gram-negative a fost deosebit de pronunțat în ceea ce privește celulele care se atașează de biomaterial. De asemenea, prezența nanoparticulelor de argint sporește semnificativ efectul inhibitor împotriva tuturor tulpinilor bacteriene testate.

Capitol 2 – Articole științifice publicate integral ca rezultate științifice ale tezei de doctorat

În cadrul acestui capitol, rezultatele experimentale ale tezei de doctorat sunt prezentate prin intermediul unor articole științifice cuprinzătoare publicate integral în reviste indexate ISI Web of Science (WOS). Aceste articole oferă o explorare detaliată a descoperirilor de cercetare, furnizând o imagine detaliată și cuprinzătoare a contribuțiilor aduse în domeniul științelor și ingineriei materialelor. Publicarea rezultatelor de cercetare sub formă de articole științifice în reviste indexate ISI WOS (Q1, Q2) subliniază calitatea și impactul cercetării diseminate.

Rezultatele cercetării au fost publicate în 4 articole științifice, cu un Factor de Impact cumulat de 17.3, după cum urmează:

- 1. Gheorghită, D.;** Moldovan, H.; Robu, A.; Bița, A.I.; Grosu, E.; Antoniac, A.; Corneschi, I.; Antoniac, I. Bodog, A.D.; Băcilă, C.I. Chitosan-based Biomaterials for Hemostatic applications: A Review on Recent Advances. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES*, 2023, 24(13), Article number 10540. eISSN: 1422-0067, DOI: 10.3390/ijms241310540, WOS:001037279600001. **IF = 5.6, Q1.**
- 2. Gheorghită, D.;** Robu, A.; Antoniac, A.; Antoniac, I.; Ditu, L.M.; Raiciu, A.-D.; Tomescu, J.; Grosu, E.; Saceleanu, A. In Vitro Antibacterial Activity of Some Plant Essential Oils against Four Different Microbial Strains. *APPLIED SCIENCES-BASEL*, 12(19), 2022, Article Number 9482. eISSN: 2076-3417, DOI: 10.3390/app12199482, WOS:000866648700001. **IF = 2.7, Q2.**
- 3. Gheorghită, D.;** Grosu, E.; Robu, A.; Ditu, L.M.; Deleanu, I.M.; Pircalabioru, G.G.; Raiciu, A.-D.; Bită, A.-I.; Antoniac, A.; Antoniac, V.I. Essential Oils as Antimicrobial Active Substances in Wound Dressings. *MATERIALS*, 15(19), 2022, Article Number: 6923. eISSN: 1996-1944, DOI: 10.3390/ma15196923, WOS:000866914900001. **IF = 3.4, Q2.**
- 4. Gheorghită, D.;** Antoniac, I.; Moldovan, H.; Antoniac, A.; Grosu, E.; Motelica, L.; Ficai, A.; Oprea, O.; Vasile, E.; Ditu, L.M.; Raiciu, A.D. Influence of Lavender Essential Oil on the Physical and Antibacterial Properties of Chitosan Sponge for Hemostatic Applications. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES*, 2023, 24, Article number 16312. DOI: 10.3390/ijms242216312. **IF = 5.6, Q1.**

Capitol 3 – Concluzii generale

Biomaterialele reprezintă un domeniu interdisciplinar care servește ca piatră de temelie pentru inovații la intersecția științei materialelor și a medicinei. O zonă esențială care necesită îmbunătățiri semnificative în domeniul medical este dezvoltarea biomaterialelor concepute special pentru gestionarea hemostazei și a rănilor. Aceste biomateriale sunt componente indispensabile în majoritatea setărilor clinice și în toate specialitățile chirurgicale, jucând un rol crucial în asigurarea îngrijirii eficiente a pacienților și a rezultatelor optime.

Impactul global profund al infecțiilor la nivelul rănilor se resimte atât la nivel individual, cât și în sistemele de sănătate. Provenind din infiltrarea bacteriilor, microbilor sau altor agenți patogeni în zona răni, aceste infecții declanșează o serie de complicații care se extind dincolo de contextul imediat. Atunci când hemostaza este întârziată, rănilor rămân deschise pentru o perioadă mai îndelungată, oferind oportunitatea pentru ca infecțiile să se instaleze. Această susceptibilitate crescută la infecții reprezintă o amenințare serioasă pentru persoanele care suferă intervenții chirurgicale, victimele traumelor sau cei cu anumite afecțiuni medicale. Mai mult, în cazul rănilor cronice, prezența infecțiilor persistente constituie o provocare importantă. Agenții patogeni nu numai că agravează leziunile tisulare, dar creează și un mediu ostil care împiedică procesele moleculare și celulare intricate esențiale pentru vindecare.

Creșterea ratei de infecții contribuie la costuri mai mari în domeniul sănătății, cu implicații atât pentru indivizi, cât și pentru sistemele de sănătate. Mai mult, impactul global nu se limitează la problemele imediate de sănătate. Vindecarea întârziată a rănilor și riscul ulterior de infecții pot duce la probleme de sănătate pe termen lung, la o calitate diminuată a vieții și la potențiale provocări socioeconomice. Având în vedere impactul infecțiilor la nivelul rănilor, devine imperativă nevoia de a dezvolta un biomaterial eficient capabil să contracareze aceste complicații. Biomaterialul ideal ar trebui să nu numai accelereze hemostaza și să îmbunătățească procesul de vindecare a rănilor, ci și să confrunte eficient provocările create de infecțiile bacteriene și microbiene. Această cercetare experimentală a avut ca scop dezvoltarea unui biomaterial inovator cu funcționalități optime de hemostază și vindecare a rănilor, având inclusă o barieră antibacteriană pentru a aborda eficient provocările create de infecțiile bacteriene și microbiene.

Mai multe polimeri sunt utilizați ca biomateriale în domeniul hemostazei și vindecării rănilor, fiecare având caracteristici diferite. Polimerii naturali sunt preferați pentru aceste aplicații datorită biocompatibilității lor ridicate și versatilității. Dincolo de avantajele lor impresionante, cum ar fi biocompatibilitatea ridicată, proprietățile absorbante și activitatea antioxidantă, chitosanul are o proprietate distinctivă importantă printre acești polimeri naturali - este singurul polimer cationic în natură. Această proprietate facilitează interacțiunile cu componentele negative ale sângelui, ducând la legarea chitosanului cu eritrocitele, un proces care duce la crearea unei „bariere mucoadhesive” la locul rănii, oprind efectiv sângerarea. Chitosanul acționează independent de sistemul de coagulare, demonstrând impact hemostatic chiar și la persoanele cu coagulopatie. Având în vedere atributele remarcabile subliniate anterior, această studiu de doctorat s-a bazat pe dezvoltarea unui biomaterial inovator bazat pe chitosan.

Prin integrarea unor elemente funcționale suplimentare, cum ar fi agenți de vindecare a rănilor, antiinflamatori, analgezici și antimicrobieni, biomaterialele pe bază de chitosan pot fi optimizate pentru a crea un biomaterial multifuncțional cu efecte sinergice capabile să realizeze hemostaza, contribuind la îmbunătățirea procesului de vindecare a rănilor. Derivate din diverse componente vegetale, uleiurile esențiale sunt bogate într-o gamă variată de compuși activi, fiecare contribuind la proprietățile lor notabile de antioxidare și antimicrobiene. Aceste extracte naturale oferă o varietate bogată de elemente bioactive care le fac valoroase în aplicațiile medicale, oferind beneficii care se extind pe dimensiunile psihologice, farmacologice și fiziologice. În această studiu de doctorat, uleiurile esențiale de fenicul, mentă, pin, cimbru, salvie, eucalipt și levănțică au fost supuse unei caracterizări complexe. Uleiurile esențiale au fost supuse unei analize antimicrobiene detaliate, dezvăluind o activitate antimicrobiană semnificativă împotriva unei game variate de microorganisme, inclusiv: *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus*. Rezultatele testului MTT au arătat că biomaterialele conținând uleiuri esențiale au prezentat non-toxicitate, nu au indus moartea celulară și nu au determinat schimbări semnificative în morfologia celulelor de fibroblast. Determinarea

unghiului de contact și proprietățile de barieră ale biomaterialelor au arătat natura lor hidrofilă, indicând adecvarea lor pentru aplicare în leziunile pielii.

Această analiză cuprinzătoare evidențiază posibila eficacitate antimicrobiană cu spectru larg a uleiurilor esențiale, indicând utilitatea lor posibilă în aplicații legate de vindecarea rănilor. Uleiul esențial de levănțică prezintă caracteristici antimicrobiene, antiinflamatorii și antioxidante, care contribuie colectiv la eficacitatea sa în susținerea procesului de vindecare a rănilor. Acetatul de linalil și linalool, în mod tipic principalele componente chimice din uleiul esențial de levănțică, mențin proliferarea fibroblastelor, conducând la un efect îmbunătățit de vindecare a rănilor. Având în vedere aceste proprietăți valoroase, uleiul esențial de levănțică a fost inclus ca un component suplimentar în formularea biomaterialelor dezvoltate în această studiu de doctorat.

Având în vedere avantajele importante ale polimerului de chitosan și proprietățile valoroase ale uleiului esențial de levănțică, precum și efectele antimicrobiene bine cunoscute ale nanoparticulelor de argint, în această studiu s-a dezvoltat un biomaterial inovator cu proprietăți hemostatice, de vindecare a rănilor, antimicrobiene și antibacteriene. Prin urmare, au fost dezvoltate trei materiale pe bază de chitosan prin introducerea uleiului esențial de levănțică (LEO) și a nanoparticulelor de argint (AgNPs). Au fost dezvoltate și mostre de control de chitosan și chitosan cu AgNPs. Compozițiile au fost liofilizate pentru a obține biomateriale funcționale sub formă de bureți. Morfologia și microstructura materialelor pe bază de chitosan au fost omogene, fără aglomerări sau incluziuni. Acestea au prezentat, de asemenea, o rețea de pori densă, interconectată, cu diametre variabile, care au permis absorbția semnificativă a fluidelor. Biomaterialele conținând ulei esențial de levănțică au demonstrat o rată de absorbție mai mare, cea mai remarcabilă rată de absorbție fiind prezentată în cazul biomaterialului cu cele mai mari dimensiuni de pori. Biomaterialul cu cea mai mare concentrație de ulei esențial de levănțică a prezentat o pierdere de masă mai notabilă, stabilind o corelație distinctă între prezența crescută a LEO și degradarea biomaterialelor. Acest fenomen poate fi atribuit unui proces care implică dizolvarea, fragmentarea și difuzia crescută a componentelor din materialele pe bază de chitosan investigate în această studiu.

În concluzie, investigația asupra biomaterialelor îmbunătățite cu (i) uleiuri esențiale recunoscute pentru gama lor variată de compuși activi cu caracteristici antimicrobiene și antioxidante semnificative și (ii) nanoparticule de argint cunoscute pentru efectele lor antimicrobiene, aduce promisiuni semnificative în domeniul

hemostazei și gestionării îngrijirii rănilor, cu implicații importante în chirurgie, traume și diferite setări clinice. Pentru a dezvolta un biomaterial optim, cercetarea interdisciplinară este esențială. Această abordare implică integrarea cunoștințelor și metodologiilor din domeniile ingineriei și medicinei pentru a aborda complexitatea proiectării unui biomaterial care să îndeplinească cele mai înalte standarde în ceea ce privește funcționalitatea, biocompatibilitatea și aplicabilitatea.

Capitol 4 – Contribuțiile științifice originale aduse domeniului

Cercetarea experimentală prezentată în această teză de doctorat a implicat o serie de contribuții originale ce au avut ca scop crearea unui biomaterial inovator ce îmbină capacități superioare de hemostază și vindecare a rănilor, incluzând în același timp un mecanism de apărare antibacterian. Aceste contribuții pot fi evidențiate astfel:

- Dezvoltarea de noi materiale biocompatibile prin incorporarea uleiurilor esențiale, nanoparticulelor de argint și a altor aditivi diferiți (stabilizatori - stearat de zinc, plastifianți - glicerol și PEG, antioxidanți - vitamina E și A). Prin această integrare, s-au obținut efecte sinergice în biomaterialele dezvoltate, având ca scop nu doar facilitarea hemostazei, ci și contribuția la îmbunătățirea generală a procesului de vindecare a rănilor.
- Au fost utilizate două abordări pentru introducerea uleiurilor esențiale în biomaterial: (i) encapsularea uleiurilor esențiale în alginat de sodiu și (ii) amestecarea directă a uleiurilor esențiale în compoziția materialului.
- A fost efectuată o analiză complexă a literaturii științifice, ceea ce a condus la obținerea de noi rezultate și interpretări, multe dintre acestea fiind inovatoare și originale. Aceste constatări au potențialul de a modela și avansa înțelegerea curentă a interacțiunii biomaterialelor în mediul complex al vindecării rănilor.
- Rezultatele obținute din cercetarea experimentală, corelate cu studiile din literatură, au contribuit la o înțelegere cuprinzătoare a cerințelor multifactoriale ale biomaterialelor destinate utilizării în hemostază.
- A fost efectuată analiza fizico-chimică a diferitelor uleiuri esențiale, împreună cu evaluarea impactului lor antimicrobian, având ca scop explicit evidențierea proprietăților lor antimicrobiene împotriva unui spectru larg de microorganisme: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* și *Candida albicans*. Aceste constatări arată că uleiurile esențiale se dovedesc a fi utilizabile în dezvoltarea de noi biomateriale cu aplicații în hemostază și vindecarea rănilor.

- Au fost create compoziții originale în care diferite tipuri de uleiuri esențiale (pin, fenicul, salvie, cimbru, eucalipt, mentă și levănțică) au fost incorporate direct sau sub formă de microcapsule în polimeri precum PVA/PVP și chitosan.
- Incorporarea uleiului esențial de levănțică în materialele pe bază de chitosan pentru aplicații hemostatice și de vindecare a rănilor, așa cum a fost explorată în această cercetare, reprezintă un concept nou care nu a fost publicat anterior. Ideea de a introduce uleiul esențial de levănțică în materialul pe bază de chitosan este ghidată de obiectivul de a crea un biomaterial inovator care integrează armonios capacități avansate în hemostază, vindecarea rănilor și proprietăți antimicrobiene.
- A fost stabilită o corelație distinctă între concentrația crescută de ulei esențial de levănțică în matricea polimerică și degradarea ulterioară a materialului, indicând posibile utilizări în scenarii de eliberare controlată a agenților activi, care implică degradarea în zonele afectate ale pielii și absorbția componentelor în răni.
- Tehnicile moderne de caracterizare utilizate în această studiu au facilitat o analiză complexă a biomaterialelor dezvoltate, permițând o evaluare cuprinzătoare și comparativă a proprietăților acestora. Aplicarea analizei ATR-FTIR s-a dovedit esențială pentru obținerea rezultatelor care demonstrează buna interacțiune între componente ale uleiului esențial și polimeri. Această interacțiune este semnificativă, deoarece permite acestor biomateriale să rețină componente ale uleiului esențial pe o durată extinsă, facilitând ulterior o eliberare prelungită a componentelor active în rana. Acest mecanism de eliberare susținută promite să îmbunătățească eficacitatea terapeutică a biomaterialului, contribuind la un impact eficient asupra proceselor de vindecare a rănilor. De exemplu, rezultatele obținute din această analiză în cazul materialelor pe bază de chitosan au demonstrat că chiar și la cele mai mari concentrații de ulei esențial de levănțică, biomaterialul prezintă o bună omogenitate, indicând o absorbție eficientă a componentelor uleiului esențial în matricea de chitosan.
- Incorporarea uleiului esențial de levănțică și a nanoparticulelor de argint în compoziția materialului pe bază de chitosan a condus la îmbunătățirea proprietăților sale antimicrobiene. Prezența concomitentă a acestor elemente în biomaterial demonstrează o abordare strategică pentru consolidarea atributelor sale antimicrobiene, prezentând aplicații potențiale în zonele în care caracteristicile antimicrobiene sunt de primă importanță. Această abordare multifacetică implică faptul că aceste biomateriale ar

putea juca un rol crucial în crearea unui mediu propice pentru gestionarea eficientă a rănilor. Astfel, se poate afirma că nanoparticulele legate de produse naturale și fitochimicale reprezintă platforme foarte promițătoare în domeniul tehnologiilor antibiofilm.

Contribuțiile originale ale acestei teze de doctorat, evidențiate în domeniul științei și ingineriei materialelor, au fost validate și recunoscute prin publicarea a 4 articole științifice în reviste indexate **ISI WOS (Q1, Q2)**, cu un factor de impact cumulativ de **17.3**.

Descoperirile obținute din această teză de doctorat vor fi extinse în viitor prin perspective experimentale suplimentare:

→ teste *in vitro* care se concentrează pe: (i) compatibilitatea biomaterialului cu componente ale sângelui și parametri esențiali pentru hemostază, inclusiv timpul de coagulare, agregarea trombocitelor, formarea fibrinei și (ii) interacțiunea biomaterialului cu diverse tipuri de celule relevante pentru vindecarea rănilor, cum ar fi fibroblastele, celulele endoteliale și celulele imune;

→ evaluări *in vivo* folosind modele animale pentru a evalua eficacitatea și siguranța biomaterialelor într-un organism viu și pentru a cerceta performanța biomaterialului în promovarea hemostazei și vindecarea rănilor în condiții fiziologice;

→ investigații asupra impactului diferiților derivați de chitosan și variațiilor în formulare (agenți de legare, uleiuri esențiale, aditivi) pentru a optimiza proprietățile fizice și chimice ale biomaterialului în vederea îmbunătățirii capacităților hemostatice și de vindecare a rănilor.

Capitol 5 –Diseminarea rezultatelor cercetării

5.1. Publicații bazate pe tema doctoratului (5)

5.1.1. Publicații în reviste internaționale recunoscute la nivel mondial – parte a tezei de doctorat – autor principal (prim autor) (4)

1. **Gheorghică, D.;** Moldovan, H.; Robu, A.; Bița, A.I.; Grosu, E.; Antoniac, A.; Corneschi, I.; Antoniac, I. Bodog, A.D.; Băcilă, C.I. Chitosan-based Biomaterials for Hemostatic applications: A Review on Recent Advances. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(13), Article number 10540. eISSN: 1422-0067, DOI: 10.3390/ijms241310540, WOS:001037279600001. **IF = 5.6, Q1.**
2. **Gheorghică, D.;** Robu, A.; Antoniac, A.; Antoniac, I.; Ditu, L.M.; Raiciu, A.-D.; Tomescu, J.; Grosu, E.; Saceleanu, A. In Vitro Antibacterial Activity of Some Plant Essential Oils against Four Different Microbial Strains. *Applied Sciences-Basel*, 12(19), 2022, Article Number 9482. eISSN: 2076-3417, DOI: 10.3390/app12199482, WOS:000866648700001. **IF = 2.7, Q2.**
3. **Gheorghică, D.;** Grosu, E.; Robu, A.; Ditu, L.M.; Deleanu, I.M.; Pircalabioru, G.G.; Raiciu, A.-D.; Bită, A.-I.; Antoniac, A.; Antoniac, V.I. Essential Oils as Antimicrobial Active Substances in Wound Dressings. *Materials*, 15(19), 2022, Article Number: 6923. eISSN: 1996-1944, DOI: 10.3390/ma15196923, WOS:000866914900001. **IF = 3.4, Q2.**
4. **Gheorghică, D.;** Antoniac, I.; Moldovan, H.; Antoniac, A.; Grosu, E.; Motelica, L.; Ficăi, A.; Oprea, O.; Vasile, E.; Ditu, L.M.; Raiciu, A.D. Influence of Lavender Essential Oil on the Physical and Antibacterial Properties of Chitosan Sponge for Hemostatic Applications. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24, Article number 16312. DOI: 10.3390/ijms242216312. **IF = 5.6, Q1.**

5.1.2. Publicații în reviste internaționale recunoscute la nivel mondial – parte a tezei de doctorat – autor principal (corespondent) (1)

1. Moldovan, H.; Antoniac, I.; **Gheorghică, D.;** Safta, M.S.; Preda, S.; Broasca, M.; Badila, E.; Fronea, O.; Scafa-Udriste, A.; Căcoveanu, M.; Molnar, A.; Costache, V.S.; Zaharia, O. Biomaterials as Haemostatic Agents in Cardiovascular Surgery: Review of Current Situation and Future Trends. *Polymers* 2022, 14 (6), Article number 1189. eISSN: 2073-4360, DOI: 10.3390/polym14061189, WOS:000776311300001. **IF = 5, Q1.**

5.1.3. Prezentări selective la conferințe internaționale (2)

1. **Gheorghită, D.**; Grosu, E.; Robu, A.; Ditu, L.M.; Deleanu, I.M.; Gradisteanu Pircalabioru, G.; Antoniac, A.; Antoniac, I.; Antimicrobial effects generated by essential oils in wound dressings, *RoMat - The 9th International Conference on Materials Science and Technologies*, November 24-25, 2022, Bucharest, Romania. Oral presentation.
2. **Gheorghită, D.**; Antoniac, I.; Moldovan, H.; Antoniac, A.; Robu, A.; Bița, A.I.; Fikai, A.; Motelica, L. Influence of lavender essential oil on antioxidant, physical and biological properties of chitosan sponge for hemostatic applications, *BioReMed - The International Conference on Biomaterials and Regenerative Medicine*, July 19-21, 2023, Sibiu, Romania. Poster presentation.

5.2. Listă completă a publicațiilor (25)

1. Moldovan, H.; Tiganasu, R.; Calmac, L.; Voica, C.; Broasca, M.; Diaconu, C.; Ichim, V.; Cacoveanu, M.; Mirea, L.; Nica, C.; Minoiu, C.; Dobra, I.; **Gheorghită, D.**; Dorobantu, L.; Molnar, A.; Iliuta, L.; Same Clinical Reality of Spontaneous Rupture of the Common Iliac Artery with Pseudoaneurysm Formation-Comparison of Two Therapeutical Solutions, Endovascular Stent-Graft and Open Surgical Correction, for Two Cases and Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(2), Article number 713. eISSN: 2077-0383, DOI: 10.3390/jcm12020713, WOS: 000915500700001. IF = 3.9, **Q2**.
2. Petreanu, C.A.; Vlasceanu, S.; Zaharia, D.; Jipa, D.; Moldovan, H.; **Gheorghită, D.**; Iliuta, L.; Radulescu, B.; Badarau, I.A.; Savu, C.F. Spontaneous Pulmonary Hematoma: Case Report of a Giant Post-COVID-19 Hematoma and Literature Review. *Healthcare*, 2023, 11(4), Article number 527. eISSN: 2227-9032, DOI: 10.3390/healthcare11040527, WOS: 000938622900001. IF = 2.8; **Q2**.
3. Buhas, C.L.; Pascalau, A.; Judea-Pusta, C.T.; Pop, O.L.; Judea, A.S.; Negrutiu, B.M.; Marcu, L.; Buhas, B.A.; **Gheorghită, D.**; Bodog, A.D. Epidermoid Cyst of the Uterine Cervix, an Unusual Location: Literature Review and Case Report. *Healthcare*, 2023, 11(2), Article number 257. eISSN: 2227-9032, DOI: 10.3390/healthcare11020257, WOS:000915192700001, IF = 2.8; **Q2**.
4. Vlasceanu, S.; Bobocea, A.; Petreanu, C.A.; Badarau, I.A.; Moldovan, H.; **Gheorghită, D.**; Antoniac, I.V.; Mirea, L.; Diaconu, C.C.; Savu, C.; Pulmonary Crohn's Disease or Crohn's Disease with Lung Sarcoidosis? A Case Report and Literature Review. *Healthcare*, 2022, 10(11), Article number 2267. eISSN: 2227-9032, DOI: 10.3390/healthcare10112267, WOS: 000910785500001. IF = 2.8; **Q2**.
5. Moldovan, H.; Bulescu, C.; Cacoveanu, M.; Voica, C.; Safta, S.; Goicea, M.; Dobra, I.; Antoniac, I.; **Gheorghită, D.**; Zaharia, O. Minimally Invasive Surgical Repair of a Partial Atrioventricular Canal Defect in a 20-Year-Old Patient—A Case Report and Review of Literature. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2022, 9(10),

Article number 352. eISSN: 2308-3425, DOI: 10.3390/jcdd9100352, WOS:000873168200001. IF = 2.4, **Q3**.

6. Moldovan, H.; Ciomaga, I.; Nechifor, E.; Tiganasu, R.; Badea, A.; Dobra, I.; Nica, C.; Scarlat, C.; **Gheorghita, D.**; Antoniac, I.; Ondin, Z. A Rare Case of Left Ventricular Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour—Case Report and Review of the Literature. *Medicina-Lithuania*, 2022, 58(10), Article number 1404. eISSN: 1648-9144, DOI: 10.3390/medicina58101404, WOS: 000873278000001. IF = 2.6, **Q3**.
7. Robu, M.; Marian, D.R.; Vasile, R.; Radulescu, B.; Stegaru, A.; Voica, C.; Nica, C.; **Gheorghita, D.**; Zaharia, O.; Iulian, A.; Moldovan, A.; Pavel, V.; Moldovan, H.; Iliescu, V.A. Delayed Surgical Management of Acute Type A Aortic Dissection in a Patient with Recent COVID-19 Infection and Post-COVID-19 Bronchopneumonia—Case Report and Review of Literature. *Medicina-Lithuania*, 2022, 58(10), Article number 1357. eISSN: 1648-9144, DOI: 10.3390/medicina58101357, WOS:000873242900001. IF = 2.6, **Q3**.
8. Moldovan, H.; Popescu, B.-S.; Nechifor, E.; Badea, A.; Ciomaga, I.; Nica, C.; Zaharia, O.; **Gheorghita, D.**; Broască, M.; Diaconu, C.; Parasca, C.; Chioncel, O.; Iliescu, V.A. Rare Cause of Severe Mitral Regurgitation after TAVI: Case Report and Literature Review. *Medicina-Lithuania*, 2022, 58(4), Article number 464. eISSN: 1648-9144, DOI:10.3390/medicina58040464, WOS:000787039600001. IF = 2.6, **Q3**.
9. Robu, M.; Marian, D.R.; Lazăr, E.; Radu, R.; Boroș, C.; Sibişan, A.; Voica, C.; Broască, M.; **Gheorghita, D.**; Moldovan, H.; Iliescu, V.A. Open Coronary Endarterectomy of Left Anterior Descending Artery—Case Report and Review of Literature. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2022, 9(3), Article number 83. eISSN: 2308-3425, DOI: 10.3390/jcdd9030083, WOS:000775216400001. IF = 2.4, **Q3**.
10. Pavelescu, C.; Bebliuc, A.; Asmarandei, R.; Safta, M.S.; Zaharia, O.; Costache, V.S.; Molnar, A.; **Gheorghita, D.**; Voica, C.; Moldovan, H. Giant Sternal Chondrosarcoma in a 50-Year-Old Patient. *Healthcare*, 2022, 10(1), Article number 158. eISSN: 2227-9032, DOI: 10.3390/healthcare10010158, WOS:000758441500001. IF = 2.8, **Q2**.
11. Moldovan, H.; Bulescu, C.; Sibisan, A.M.; Tiganasu, R.; Cacoveanu, C.; Nica, C.; Rachieru, A.; **Gheorghita, D.**; Zaharia, O.; Balanescu, S.; Scafa-Udriste, A. A Large Ascending Aorta Thrombus in a Patient with Acute Myocardial Infarction—Case Report. *Medicina-Lithuania*, 2021, 57(11), Article number 1176. eISSN: 1648-9144, DOI:10.3390/medicina57111176, WOS:000728222200001. IF = 2.6, **Q3**.
12. Moldovan, H.; Sibisan, A.M.; Tiganasu, R.; Popescu, B.S.; Vasile, G.; **Gheorghita, D.**; Zaharia, O.; Costache, V.S.; Guta, A.; Molnar, A. Superior Sinus Venosus Atrial Septal Defect with Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage-Minimally Invasive Approach-Case Report, *Medicina-Lithuania*, 2021, 57(9), Article number 984. eISSN:1648-9144, DOI: 10.3390/medicina57090984, WOS:000699629300001. IF = 2.6, **Q3**.

13. Moldovan, H.; Sibisan, A.M.; Tiganasu, R.; Nechifor, E.; **Gheorghită, D.**; Zaharia, O.; Albu, M.; Popescu, D.; Molnar, A.; Craciun, M.; Scafa, A. Surgical Treatment in a High-Risk Pulmonary Embolism: Case Report, *Medicina-Lithuania*, 2021, 57(7), Article number 725. eISSN: 1648-9144, DOI: 10.3390/medicina57070725, WOS:000678190700001. IF = 2.6, **Q3**.
14. Antoniac, I.; Antoniac, A.; **Gheorghită, D.**; Gradinaru, S.; In Vitro Study on Biodegradation of Absorbable Suture Materials Used for Surgical Applications. *Materialie Plastice*, 2021, 58(2), pp.130-139. eISSN:2668-8220, DOI:10.37358/MP.21.2.5484, WOS:000691287100001. IF = 0.8, **Q4**.
15. Alexandrescu, D.; Vasilescu, M.; Sfat, C.; Tabaras, D.; **Gheorghită, D.**; Antoniac, I.; Ciocoiu, R. A Study on 3D Printed Component's Surface Made of PLA with Silver Particles, *UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science*, 2021 83(2), pp. 303-312. WOS: 000661663200026, ISSN:1454-2331. IF = 0.5, **Q4**.
16. Nica, M.; Cretu, B.; Ene, D.; Antoniac, I.; **Gheorghită, D.**; Ene, R. Failure Analysis of Retrieved Osteosynthesis Implants, *Materials*, 2020, 13(5), Article number 1201. eISSN:1996-1944, DOI:10.3390/ma13051201, WOS:000524060200179. IF = 3.4, **Q2**.
17. Dumitru, A.; Alius, C.; Nica, A.E.; Antoniac, I.; **Gheorghită, D.**; Gradinaru, S. Fatal outcome of gastric perforation due to infection with *Sarcina* spp. A case report, *IDCASES*, 2020, 19, Article number e00711. ISSN:2214-2509, DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00711, WOS:000544911800006. IF = 1.5, **Q4**.
18. Onisai, M.; Dumitru, A.; Iordan, I.; Alius, C.; Teodor, O.; Alexandru, A.; **Gheorghită, D.**; Antoniac, I.; Nica, A.; Mihailescu, A.A.; Gradinaru, S. Synchronous Multiple Breast Cancers-Do We Need to Reshape Staging? *Medicina-Lithuania*, 2020, 56(5), Article number 230. eISSN: 1648-9144, DOI: 10.3390/medicina56050230, WOS:000541026200036. IF = 2.6, **Q3**.
19. Gradinaru, S.; Stoicea, M.C.; Mocanu, L.; Antoniac, I.; Gheorghita, D.; **Gheorghită, D.**; Grigore, A.G.M.; Rare Breast Carcinoma with Paradoxical Plasma Cell Immunoprofile: A Case Report. *Medicina-Lithuania*, 2020, 56(2), Article number 62. eISSN: 1648-9144; DOI: 10.3390/medicina56020062, WOS:000519235800012. IF = 2.6, **Q3**.
20. Onisâi, M.; Vladareanu, A.M.; Nica, A.; Spînu, A.; Gaman, M.; Bumbea, H.; Voican, I.; Iordan, I.; Alexandru, A.; Zdrenghia, M.; **Gheorghită, D.**; Gradinaru, S. Splenectomy in Lymphoproliferative Disorders: A Single Eastern European Center Experience. *Medicina-Lithuania*, 2020, 56(1), Article number 12. eISSN: 1648-9144; DOI: 10.3390/medicina56010012; WOS: 000512155900026. IF = 2.6, **Q3**.
21. Moldovan, H.; Popescu, D.; Buliga, T.; Filip, A.; Antoniac, I.; **Gheorghită, D.**; Molnar, A. Gastric Adenocarcinoma Associated with Acute Endocarditis of the Aortic Valve and Coronary Artery Disease in a 61-Year-Old Male with Multiple Comorbidities-Combined

Surgical Management-Case Report, *Medicina-Lithuania*, 2019, 55(6). eISSN: 1648-9144, DOI: 10.3390/medicina55060242, WOS:000475303800027. IF = 2.6, **Q3**.

22. Moldovan, H.; **Gheorghită, D.**; Antoniac, I.; Gheorghe, D.; Fiori, F.; Mohan, A.; Raftu, G.; Ionel, C.; Costache, V. Bioadhesives used in cardiovascular surgery, *Revista De Chimie*, 2018, 69(10), pp. 2799-2803. WOS:000451925300039. **IF = 1.755, Q3**.
23. Gradinaru, S.; Tabaras, D.; Gheorghe, D.; **Gheorghită, D.**; Zamfir, R.; Vasilescu, M.; Dobrescu, M.; Grigorescu, G.; Cristescu, I. Analysis of the Anisotropy for 3D Printed PLA Parts Usable in Medicine. *UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science*, 2019, 81(4), pp. 313-324. WOS:000501994100029. IF = 0.5, **Q4**.
24. Rivis, M.; Pricop, M.; Talpos, S.; Ciocoiu, R.; Antoniac, I.; **Gheorghită, D.**; Trante, O.; Moldovan, H.; Grigorescu, G.; Seceleanu, V.; Mohan, A. Influence of the bone cements processing on the mechanical properties in cranioplasty, *Revista De Chimie*, 2018, 69(4), pp.990-993. WOS:000433223000049. IF = 1.755, **Q3**.
25. Moldovan, H.; Plopeanu, E.; Dan, G.; Vasilescu, M.; Dobrescu, M.; Milea, C.; Earar, K.; **Gheorghită, D.** Contributions on biodegradability of Mg-Ca alloys for orthopedic implants. *UPB Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science*, 2018, 80(4), pp. 229-246. WOS:000454986600019. IF = 0.5, **Q4**.

Bibliografie

1. Oleksy, M.; Dynarowicz, K.; Aebisher, D. Advances in Biodegradable Polymers and Biomaterials for Medical Applications—A Review. *Molecules* **2023**, *28*, 6213..
2. Vivcharenko, V.; Przekora, A. Modifications of Wound Dressings with Bioactive Agents to Achieve Improved Pro-Healing Properties. *Appl. Sci.* **2021**, *11*, 4114.
3. Malik, A.; Rehman, F.U.; Shah, K.U.; Naz, S.S.; Qaisar, S. Hemostatic Strategies for Uncontrolled Bleeding: A Comprehensive Update. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2021**, *109*, 1465–1477.
4. Naseri, E.; Ahmadi, A. A Review on Wound Dressings: Antimicrobial Agents, Biomaterials, Fabrication Techniques, and Stimuli-Responsive Drug Release. *Eur. Polym. J.* **2022**, *173*, 111293.
5. da Silva, L.P.; Reis, R.L.; Correlo, V.M.; Marques, A.P. Hydrogel-Based Strategies to Advance Therapies for Chronic Skin Wounds. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2019**, *21*, 145–169.
6. Shah, A.; Palmer, A.J.R.; Klein, A.A. Strategies to Minimize Intraoperative Blood Loss during Major Surgery. *Br. J. Surg.* **2020**, *107*, e26–e38.
7. Agarwal, R.; Niezgodna, J.; Niezgodna, J.; Madetipati, N.; Gopalakrishnan, S. Advances in Hemostatic Wound Dressings: Clinical Implications and Insight. *Adv. Skin Wound Care* **2022**, *35*, 113–121.
8. Gheorghitã, D.; Moldovan, H.; Robu, A.; Bitã, A.-I.; Grosu, E.; Antoniac, A.; Corneschi, I.; Antoniac, I.; Bodog, A.D.; Bãcilã, C.I. Chitosan-Based Biomaterials for Hemostatic Applications: A Review of Recent Advances. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 10540.
9. Wang, L.; Hao, F.; Tian, S.; Dong, H.; Nie, J.; Ma, G. Targeting Polysaccharides Such as Chitosan, Cellulose, Alginate and Starch for Designing Hemostatic Dressings. *Carbohydr. Polym.* **2022**, *291*, 119574.
10. Jiménez-Gómez, C.P.; Cecilia, J.A. Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications. *Molecules* **2020**, *25*, 3981.
11. Rodríguez-Acosta, H.; Tapia-Rivera, J.M.; Guerrero-Guzmán, A.; Hernández-Elizarraráz, E. et al. Chronic Wound Healing by Controlled Release of Chitosan Hydrogels Loaded with Silver Nanoparticles and Calendula Extract. *J. Tissue Viability* **2022**, *31*, 173–179.
12. Zhao, W.Y.; Fang, Q.Q.; Wang, X.F.; Wang, X.W.; Zhang, T.; Shi, B.H. et al. Chitosan- Calcium Alginate Dressing Promotes Wound Healing: A Preliminary Study. *Wound Repair. Regen.* **2020**, *28*, 326–337.
13. Al-Rooqi, M.M.; Hassan, M.M.; Moussa, Z.; Obaid, R.J. et al. Advancement of Chitin and Chitosan as Promising Biomaterials. *J. Saudi Chem. Soc.* **2022**, *26*, 101561.
14. Elieh-Ali-Komi, D.; Hamblin, M.R.; Daniel, E.-A.-K. Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials. *Int. J. Adv. Res.* **2016**, *4*, 411.
15. Huang, N.; Lin, J.; Li, S.; Deng, Y.; Kong, S. et al. Preparation and Evaluation of Squid Ink Polysaccharide-Chitosan as a Wound-Healing Sponge. *Mater. Sci. Eng. C* **2018**, *82*, 354–362.
16. Gheorghita, D.; Robu, A.; Antoniac, A.; Antoniac, I.; Ditu, L.M.; Raiciu, A.-D.; Tomescu, J. et al. In Vitro Antibacterial Activity of Some Plant Essential Oils against Four Different Microbial Strains. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 9482.
17. Gheorghita, D.; Grosu, E.; Robu, A.; Ditu, L.M.; Deleanu, I.M.; Gradisteanu Pircalabioru Pircalabioru, G. et al. Essential Oils as Antimicrobial Active Substances in Wound Dressings. *Materials* **2022**, *15*, 6923.
18. Gheorghita, D.; Antoniac, I.; Moldovan, H.; Antoniac, A.; Grosu, E.; Motelica, L.; Fica, A.; et al. Influence of Lavender Essential Oil on the Physical and Antibacterial Properties of Chitosan Sponge for Hemostatic Applications. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 16312.
19. Iannitti, D.A.; Kim, C.; Ito, D.; Epstein, J. Impact of an Active Hemostatic Product Treatment Approach on Bleeding-Related Complications and Hospital Costs among Inpatient Surgeries in the United States. *J. Med. Econ.* **2021**, *24*, 514–523.
20. Behrens, A.M.; Sikorski, M.J.; Kofinas, P. Hemostatic Strategies for Traumatic and Surgical Bleeding. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2014**, *102*, 4182–4194.
21. Elassal, A.A.; Al-Ebrahim, K.E.; Debis, R.S.; Ragab, E.S.; Faden, M.S.; Fatani, M.A. et al. Re-exploration for bleeding after cardiac surgery: Reevaluation of urgency and factors promoting low rate. *J. Cardiothorac. Surg.* **2021**, *16*, 166.
22. Al-Attar, N.; Johnston, S.; Jamous, N.; Mistry, S.; Ghosh, E.; Gangoli, G. et al. Impact of bleeding complications on length of stay and critical care utilization in cardiac surgery patients in England. *J. Cardiothorac. Surg.* **2019**, *14*, 64.
23. Liu, Y.; Wang, X.; Chen, Z.-Y.; Zhang, W.-L.; Guo, L.; Sun, Y.-Q. et al. Severe bleeding following off-pump coronary artery bypass grafting: Predictive factors and risk model. *J. Geriatr. Cardiol.* **2021**, *18*, 449–461.
24. Xu, X.; Kozar, R.; Zhang, J.; Dong, J. Diverse activities of von Willebrand factor in traumatic brain injury and associated coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 3154–3162.

25. Tompeck, A.J.; Gajdhar, A.U.R.; Dowling, M.; Johnson, S.B.; Barie, P.S. et.al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J. Trauma Acute Care Surg.* **2019**, *88*, e1–e21.
26. Bracey, A.; Shander, A.; Aronson, S.; Boucher, B.A.; Calcaterra, D. et.al. The Use of Topical Hemostatic Agents in Cardiothoracic Surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **2017**, *104*, 353–360.
27. Williams, B.; Wehman, B.; Mazzeffi, M.A.; Odonkor, P.; Harris, R.L. et.al. Acute Intracardiac Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism After Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review of Reported Cases. *Anesth. Analg.* **2018**, *126*, 425–434.
28. Moore, E.E.; Moore, H.B.; Kornblith, L.Z.; Neal, M.D.; Hoffman, M. et.al. Trauma- Induced Coagulopathy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2021**, *7*, 30.
29. Agarwal, R.; Niezgoda, J.; Niezgoda, J.; Madetipati, N.; Gopalakrishnan, S. Advances in Hemostatic Wound Dressings: Clinical Implications and Insight. *Adv. Skin Wound Care* **2022**, *35*, 113–121.
30. Kristensen, K.L.; Rauer, L.J.; Mortensen, P.E.; Kjeldsen, B.J. Reoperation for bleeding in cardiac surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2012**, *14*, 709–713.
31. Guo, B.L.; Dong, R.N.; Bang, Y.P.; Li, M. Haemostatic materials for wound healing applications. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 773–791.
32. Hickman, D.A.; Pawlowski, C.L.; Sekhon, U.D.S.; Marks, J.; Gupta, A.S. Biomaterials and Advanced Technologies for Hemostatic Management of Bleeding. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1700859.
33. Renkens, K.L.; Payner, T.D.; Leipzig, T.J.; Feuer, H.; Morone, M.A.; Koers, J.M. et.al. A Multicenter, Prospective, Randomized Trial Evaluating a New Hemostatic Agent for Spinal Surgery. *Spine* **2001**, *26*, 1645–1650.
34. Sang, Y.Q.; Roest, M.; de Laat, B.; de Groot, P.G.; Huskens, D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev.* **2021**, *46*, 100733.
35. Gabay, M.; Boucher, B.A. An Essential Primer for Understanding the Role of Topical Hemostats, Surgical Sealants, and Adhesives for Maintaining Hemostasis. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **2013**, *33*, 935–955.
36. Moldovan, H.; Antoniac, I.; Gheorghita, D.; Safta, M.S.; Preda, S.; Broască, M.; Badilă, E. et.al. Biomaterials as Haemostatic Agents in Cardiovascular Surgery: Review of Current Situation and Future Trends. *Polymers* **2022**, *14*, 1189.
37. Glickman, M.; Gheissari, A.; Money, S.; Martin, J.; Ballard, J.L. A Polymeric Sealant Inhibits Anastomotic Suture Hole Bleeding More Rapidly Than Gelfoam/Thrombin Results of a Randomized Controlled Trial. *Arch. Surg.* **2002**, *137*, 326–331.
38. Ghimire, S.; Sarkar, P.; Rigby, K.; Maan, A.; Mukherjee, S.; Crawford, K.E.; Mukhopadhyay, K. Polymeric Materials for Hemostatic Wound Healing. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 2127.
39. Spotnitz, W.D. Hemostats, sealants, and adhesives: A practical guide for the surgeon. *Am. Surg.* **2012**, *78*, 1305–1321.
40. Stevens, H.; McFadyen, J.D. Platelets as Central Actors in Thrombosis—Reprising an Old Role and Defining a New Character. *Semin. Thromb. Hemost.* **2019**, *45*, 802–809.
41. Guo, Y.; Wang, M.; Liu, Q.; Liu, G.; Wang, S.; Li, J. Recent Advances in the Medical Applications of Hemostatic Materials. *Theranostics* **2023**, *13*, 161–196.
42. Pennington, Z.; Ehresman, J.; Westbroek, E.M.; Lubelski, D.; Cottrill, E.; Sciubba, D.M. Interventions to Minimize Blood Loss and Transfusion Risk in Spine Surgery: A Narrative Review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2020**, *196*, 106004.
43. Shander, A.; Hofmann, A.; Ozawa, S.; Theusinger, O.M.; Gombotz, H.; Spahn, D.R. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* **2010**, *50*, 753–765.
44. Vamvakas, E.C.; Blajchman, M.A. Transfusion-related mortality: The ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* **2009**, *113*, 3406–3417.
45. Moldovan, H.; Gheorghita, D.; Antoniac, I.; Gheorghita, D.; Fiori, F. et.al. Bioadhesives Used in Cardiovascular Surgery. *Rev. Chim.* **2018**, *69*, 2799–2803.
46. Park, S.M.; Kang, D.R.; Lee, J.H.; Jeong, Y.H.; Shin, D.A. et.al. Efficacy and Safety of a Thrombin-Containing Collagen-Based Hemostatic Agent in Spinal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *World Neurosurg.* **2021**, *154*, e215–e221.
47. Chapman, W.C.; Singla, N.; Genyk, Y.; McNeil, J.W.; Renkens, K.L. 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*, 256–265.
48. Bowman, L.J.; Anderson, C.D.; Chapman, W.C. Topical Recombinant Human Thrombin in Surgical Hemostasis. *Semin. Thromb. Hemost.* **2010**, *36*, 477–484.
49. Daud, S.A.; Kaur, B.; McClure, G.R.; Belley-Cote, E.P.; Harlock, J.; Crowther, M.; Whitlock, R.P. Fibrin and Thrombin Sealants in Vascular and Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2020**, *60*, 469–478.
50. Li, J.; Yu, X.; Martinez, E.E.; Zhu, J.; Wang, T.; Shi, S.; Shin, S.R.; Hassan, S.; Guo, C. Emerging Biopolymer-Based Bioadhesives. *Macromol. Biosci.* **2021**, *22*, 2100340.
51. Li, L.; Du, Y.; Yin, Z.; Li, L.; Peng, H.; Zheng, H. et.al. Preparation and the Hemostatic Property Study of Porous Gelatin Microspheres Both in Vitro

- and in Vivo. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **2020**, *187*, 110641.
52. Antoniac, I. (Ed.) *Biologically Responsive Biomaterials for Tissue Engineering*; Springer: New York, NY, USA, 2013; Volume 1, ISBN 978-1-4614-4327-8.
 53. Zheng, Y.; Wu, J.; Zhu, Y.; Wu, C. Inorganic-Based Biomaterials for Rapid Hemostasis and Wound Healing. *Chem. Sci.* **2022**, *14*, 29–53.
 54. Zhang, S.; Li, J.; Chen, S.; Zhang, X.; Ma, J.; He, J. Oxidized cellulose-based hemostatic materials. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *230*, 115585.
 55. Chen, Y.; Wu, L.; Li, P.; Hao, X.; Yang, X. et al. Polysaccharide Based Hemostatic Strategy for Ultrarapid Hemostasis. *Macromol. Biosci.* **2020**, *20*, 1900370.
 56. Zhong, H.; Gao, X.; Cheng, C.; Liu, C.; Wang, Q.; Han, X. The Structural Characteristics of Seaweed Polysaccharides and Their Application in Gel Drug Delivery Systems. *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 658.
 57. Holcomb, J.B.; Moore, E.E.; Sperry, J.L.; Jansen, J.O.; Schreiber, M.A.; del Junco, D.J. et al. Evidence-Based and Clinically Relevant Outcomes for Hemorrhage Control Trauma Trials. *Ann. Surg.* **2021**, *273*, 395.
 58. Varaprasad, K.; Raghavendra, G.M.; Jayaramudu, T.; Seo, J. Nano Zinc Oxide–Sodium Alginate Antibacterial Cellulose Fibres. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *135*, 349–355.
 59. Khampieng, T.; Wongkittithavorn, S.; Chaiarwut, S.; Ekabutr, P.; Pavasant, P.; Supaphol, P. Silver Nanoparticles-Based Hydrogel: Characterization of Material Parameters for Pressure Ulcer Dressing Applications. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2018**, *44*, 91–100.
 60. Yavuz, A.; Öner, G.; Tas, M.; Çınaroglu, S. The Effects of an Absorbable Hemostat Produced From Oxidized Regenerated Cellulose on Adhesion Formation in a Rat Mode. *Med. J. Bakirkoy* **2021**, *17*, 142–148.
 61. Mecwan, M.; Li, J.; Falcone, N.; Ermis, M.; Torres, E.; Morales, R.; Hassani, A.; Haghniaz, R.; Mandal, K.; Sharma, S.; et al. Recent Advances in Biopolymer-Based Hemostatic Materials. *Regen. Biomater.* **2022**, *9*, rbac063.
 62. Patil, G.; Torris, A.; Suresha, P.R.; Jadhav, S.; Badiger, M.V.; Ghormade, V. Design and Synthesis of a New Topical Agent for Halting Blood Loss Rapidly: A Multimodal Chitosan-Gelatin Xerogel Composite Loaded with Silica Nanoparticles and Calcium. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2021**, *198*, 111454.
 63. Zhang, Y.S.; Khademhosseini, A. Advances in Engineering Hydrogels. *Science* **2017**, *356*, eaaf3627.
 64. Wang, L.; Li, W.; Qin, S. Three Polymers from the Sea: Unique Structures, Directional Modifications, and Medical Applications. *Polymers* **2021**, *13*, 2482.
 65. Liu, C.; Shi, Z.; Sun, H.; Zhao, L.; Wang, X.; Huang, F. Tissue Factor-loaded Collagen/Alginate Hydrogel Beads as a Hemostatic Agent. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2021**, *109*, 1116–1123.
 66. Pourshahrestani, S.; Zeimaran, E.; Kadri, N.A.; Mutlu, N.; Boccaccini, A.R. Polymeric Hydrogel Systems as Emerging Biomaterial Platforms to Enable Hemostasis and Wound Healing. *Adv. Healthc. Mater.* **2020**, *9*, 2000905.
 67. Micovic, S.; Everts, P.; Calija, B.; Strugarevic, E.; Grubor, N. et al. Novel autologous, high concentrated fibrin as advanced hemostatic agent for coronary surgery. *Transfus. Apher. Sci.* **2021**, *60*, 103171.
 68. Navarro, A.; Brooks, A. Use of local pro-coagulant haemostatic agents for intra-cavity control of haemorrhage after trauma. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* **2014**, *41*, 493–500.
 69. Heher, P.; Mühleder, S.; Mittermayr, R.; Redl, H.; Slezak, P. Fibrin-based delivery strategies for acute and chronic wound healing. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2018**, *129*, 134–147.
 70. Fiss, I.; Danne, M.; Stendel, R. Use of Gelatin-Thrombin Matrix Hemostatic Sealant in Cranial Neurosurgery. *Neurol. Med. Chir.* **2007**, *47*, 462–467.
 71. Du, Y.; Li, L.; Peng, H.; Zheng, H.; Cao, S. et al. A Spray-Filming Self-Healing Hydrogel Fabricated from Modified Sodium Alginate and Gelatin as a Bacterial Barrier. *Macromol. Biosci.* **2020**, *20*, 1900303.
 72. Carretta, A.; Epskamp, M.; Ledermann, L.; Staartjes, V.E.; Neidert, M.C. et al. Collagen-Bound Fibrin Sealant (TachoSil®) for Dural Closure in Cranial Surgery: Single-Centre Comparative Cohort Study and Systematic Review of the Literature. *Neurosurg. Rev.* **2022**, *45*, 3779–3788.
 73. Tiplea, R.E.; Lemnar, G.M.; Trus, R.D.; Holban, A.; Kaya, M.G.A. et al. Antimicrobial Films Based on Chitosan, Collagen, and ZnO for Skin Tissue Regeneration. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2021**, *11*, 11985–11995.
 74. Cziperle, D.J. Avitene™ Microfibrillar Collagen Hemostat for Adjunctive Hemostasis in Surgical Procedures: A Systematic Literature Review. *Med. Devices Evid. Res.* **2021**, *14*, 155–163.
 75. Biranje, S.S.; Sun, J.; Shi, Y.; Yu, S.; Jiao, H. et al. Polysaccharide-Based Hemostats: Recent Developments, Challenges, and Future Perspectives. *Cellulose* **2021**, *28*, 8899–8937.
 76. Khoshmohabat, H.; Paydar, S.; Kazemi, H.M.; Dalfardi, B. Overview of Agents Used for Emergency Hemostasis. *Trauma. Mon.* **2016**, *21*, e26023.
 77. Li, X.F.; Lu, P.; Jia, H.R.; Li, G.; Zhu, B. et al. Emerging Materials for Hemostasis. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *475*, 214823.

78. Leonhardt, E.E.; Kang, N.; Hamad, M.A.; Wooley, K.L.; Elsabahy, M. Absorbable hemostatic hydrogels comprising composites of sacrificial templates and honeycomb-like nanofibrous mats of chitosan. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2307.
79. Shefa, A.A.; Taz, M.; Hossain, M.; Kim, Y.S.; Lee, S.Y.; Lee, B.-T. Investigation of Efficiency of a Novel, Zinc Oxide Loaded TEMPO-Oxidized Cellulose Nanofiber Based Hemostat for Topical Bleeding. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *126*, 786–795.
80. Huang, W.; Wu, J.; Huang, Z.; Zhang, D.; Chen, F.; Liu, C. A Self-Gelling Starch-Based Sponge for Hemostasis. *J. Mater. Chem. B* **2022**, *11*, 1331–1343.
81. Huang, H.; Chen, H.; Wang, X.; Qiu, F.; Liu, H.; Lu, J. et al. Degradable and Bioadhesive Alginate-Based Composites: An Effective Hemostatic Agent. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2019**, *5*, 5498–5505.
82. Elangwe, C.N.; Morozkina, S.N.; Olekhovich, R.O.; Krasichkov, A.; Polyakova, V.O.; Uspenskaya, M.V. A Review on Chitosan and Cellulose Hydrogels for Wound Dressings. *Polymers* **2022**, *14*, 5163.
83. Yu, J.; Wang, L.; Zhao, Y.; Zhou, C. Preparation, characterization, and antibacterial property of carboxymethyl cellulose derivatives bearing tetrabutylammonium salt. *Int. J. Biol. Macromol.* **2021**, *176*, 72–77.
84. Salama, A.; Saleh, A.K.; Cruz-maya, I.; Guarino, V. Bacterial Cellulose/Cellulose Imidazolium Bio-Hybrid Membranes for In Vitro and Antimicrobial Applications. *J. Funct. Biomater.* **2023**, *14*, 60.
85. Ojeda-Hernández, D.D.; Canales-Aguirre, A.A.; Matias-Guiu, J.; Gomez-Pinedo, U.; Mateos-Díaz, J.C. Potential of Chitosan and Its Derivatives for Biomedical Applications in the Central Nervous System. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, *8*, 389.
86. Deineka, V.; Sulaieva, O.; Pernakov, M.; Korniienko, V.; Husak, Y. et al. Hemostatic and Tissue Regeneration Performance of Novel Electrospun Chitosan-Based Materials. *Biomedicines* **2021**, *9*, 588.
87. Fan, X.; Li, Y.; Li, N.; Wan, G.; Ali, M.A.; Tang, K. Rapid Hemostatic Chitosan/Cellulose Composite Sponge by Alkali/Urea Method for Massive Haemorrhage. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *164*, 2769–2778.
88. Phan, D.-N.; Lee, H.; Huang, B.; Mukai, Y.; Kim, I.-S. Fabrication of electrospun chitosan/cellulose nanofibers having adsorption property with enhanced mechanical property. *Cellulose* **2019**, *26*, 1781–1793.
89. Wang, C.H.; Cherng, J.H.; Liu, C.C.; Fang, T.J. et al. Der Procoagulant and Antimicrobial Effects of Chitosan in Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 7067.
90. Wu, H.; Yan, S.; Wang, Y.; Zhang, C. Preparation and Properties of Electrospun Chitosan/Polybutylenes Succinate Nanofiber Membrane for Wound Hemostatic Dressing. *J. Ind. Text.* **2022**, *52*, 15280837221113086.
91. Yılmaz, G.; Özdenkaya, Y.; Karatepe, O.; Tanrikulu, Y.; Kamalı, G.; Yalçın, O. Effects of Polyurethane Membrane on Septic Colon Anastomosis and Intra-Abdominal Adhesions. *Turk. J. Trauma Emerg. Surg.* **2021**, *27*, 1–8.
92. Slezak, P.; Klang, A.; Ferguson, J.; Monforte, X.; Schmidt, P. et al. Tissue Reactions to Polyethylene Glycol and Glutaraldehyde-Based Surgical Sealants in a Rabbit Aorta Model. *J. Biomater. Appl.* **2020**, *34*, 1330–1340.
93. Gong, M.; Liu, Z.; Kong, J.; Zhao, B. et al. Transcatheter Arterial Embolization Using N-Butyl-2 Cyanoacrylate Glubran 2 for Acute Massive Pancreaticoduodenal Arterial Hemorrhage. *Front. Mater.* **2022**, *9*, 1003539.
94. Li, D.; Chen, J.; Wang, X.; Zhang, M.; Li, C.; Zhou, J. Recent advances on synthetic and polysaccharide adhesives for biological hemostatic applications. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, *8*, 926.
95. Yang, X.; Liu, W.; Shi, Y.; Xi, G. et al. Peptide-immobilized starch/PEG sponge with rapid shape recovery and dual-function for both uncontrolled and noncompressible hemorrhage. *Acta Biomater.* **2019**, *99*, 220–235.
96. Sagar, P.; Prasad, K.; Lalitha, R.M.; Ranganath, K. Cyanoacrylate for intraoral wound closure: A possibility? *Int. J. Biomater.* **2015**, *2015*, 165428.
97. Montanaro, L.; Arciola, C.R.; Cenni, E.; Ciapetti, G.; Savioli, F. et al. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. *Biomaterials* **2001**, *22*, 59–66.
98. Lih, E.; Lee, J.S.; Park, K.M.; Park, K.D. Rapidly curable chitosan-PEG hydrogels as tissue adhesives for hemostasis and wound healing. *Acta Biomater.* **2012**, *8*, 3261–3269.
99. Morani, A.C.; Platt, J.F.; Thomas, A.J.; Kaza, R.K.; Al-Hawary, M.M. et al. Hemostatic agents and tissue sealants: Potential mimics of abdominal abnormalities. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2018**, *211*, 760–766.
100. Bal-Ozturk, A.; Karal-Yilmaz, O.; Akguner, Z.P.; Aksu, S. et al. Sponge-like Chitosan-Based Nanostructured Antibacterial Material as a Topical Hemostat. *J. Appl. Polym. Sci.* **2019**, *136*, 47522.
101. Hamed, H.; Moradi, S.; Hudson, S.M.; Tonelli, A.E.; King, M.W. Chitosan based bioadhesives for biomedical applications: A review. *Carbohydr. Polym.* **2022**, *282*, 119100.
102. Ou, Y.; Tian, M. Advances in multifunctional chitosan-based self-healing hydrogels for biomedical applications. *J. Mater. Chem B* **2021**, *9*, 7955–7971.
103. Song, F.; Kong, Y.; Shao, C.; Cheng, Y. et al. Chitosan-based multifunctional flexible hemostatic biogel. *Acta Biomater.* **2021**, *136*, 170–183.

104. Negm, N.A.; Hefni, H.H.H.; Abd-Elaal, A.A.A.; Badr, E.A.; Abou Kana, M.T.H. Advancement on modification of chitosan biopolymer and its potential applications. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *152*, 681–702.
105. Xia, Y.L.; Yang, R.H.; Wang, H.Y.; Li, Y.H.; Fu, C.F. Application of chitosan-based materials in surgical or postoperative hemostasis. *Front. Mater.* **2022**, *9*, 994265.
106. Pellis, A.; Guebitz, G.M.; Nyanhongo, G.S. Chitosan: Sources, Processing and Modification Techniques. *Gels* **2022**, *8*, 393.
107. Sathiyaseelan, A.; Saravanakumar, K.; Mariadoss, A.V.A.; Wang, M.H. Antimicrobial and Wound Healing Properties of Feo Fabricated Chitosan/Pva Nanocomposite Sponge. *Antibiotics* **2021**, *10*, 524.
108. Rao, K.M.; Narayanan, K.B.; Uthappa, U.T.; Park, P.H.; Choi, I.; Han, S.S. Tissue Adhesive, Self-Healing, Biocompatible, Hemostasis, and Antibacterial Properties of Fungal-Derived Carboxymethyl Chitosan Polydopamine Hydrogels. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 1028.
109. Baharlouei, P.; Rahman, A. Chitin and Chitosan: Prospective Biomedical Applications in Drug Delivery, Cancer Treatment, and Wound Healing. *Mar. Drugs* **2022**, *20*, 460.
110. Logun, M.T.; Dowling, M.B.; Raghavan, S.R.; Wallace, M.L. et al. Expanding hydrophobically modified chitosan foam for internal surgical hemostasis: Safety evaluation in a murine model. *J. Surg. Res.* **2019**, *239*, 269–277.
111. Wang, Y.W.; Liu, C.C.; Cherng, J.H.; Lin, C.S.; Chang, S.J.; Hong, Z.J. et al. Biological effects of chitosan-based dressing on hemostasis mechanism. *Polymers* **2019**, *11*, 1906.
112. Wu, Z.; Zhou, W.; Deng, W.; Xu, C.; Cai, Y.; Wang, X. Antibacterial and Hemostatic Thiol-Modified Chitosan Immobilized AgNPs Composite Sponges. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 20307–20320.
113. Zhang, D.; Hu, Z.; Li, S.; Zhang, L.; Lu, S.; Liang, F. Chitosan-Based Thermo Sensitive Hydrogel Loading Oyster Peptides for Hemostasis Application. *Materials* **2020**, *13*, 5038.
114. Akram, A.M.; Omar, R.A.; Ashfaq, M. Chitosan/Calcium Phosphate-Nanoflakes Based Biomaterial: A Potential Hemostatic Wound Dressing Material. *Polym. Bull.* **2022**, *80*, 5071–5086.
115. Xia, L.; Wang, S.; Jiang, Z.; Chi, J.; Yu, S. et al. Hemostatic Performance of Chitosan-Based Hydrogel and Its Study on Biodistribution and Biodegradability in Rats. *Carbohydr. Polym.* **2021**, *264*, 117965.
116. Chen, K.Y.; Chen, Y.C.; Lin, T.H.; Yang, C.Y.; Kuo, Y.W.; Lei, U. Hemostatic Enhancement via Chitosan Is Independent of Classical Clotting Pathways—A Quantitative Study. *Polymers* **2020**, *12*, 2391.
117. Xie, M.; Zeng, Y.; Wu, H.; Wang, S.; Zhao, J. Multifunctional Carboxymethyl Chitosan/Oxidized Dextran/ Sodium Alginate Hydrogels as Dressing for Hemostasis and Closure of Infected Wounds. *Int. J. Biol. Macromol.* **2022**, *219*, 1337–1350.
118. Patil, G.; Pawar, R.; Jadhav, S.; Ghormade, V. A Chitosan Based Multimodal “Soft” Hydrogel for Rapid Hemostasis of Non- Compressible Hemorrhages and Its Mode of Action. *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.* **2022**, *4*, 100237.
119. Lin, X.; Shen, Y.; Wang, L. Multi-Scale Photoacoustic Assessment of Wound Healing Using Chitosan–Graphene Oxide Hemostatic Sponge. *Nanomaterials* **2021**, *11*, 2879.
120. Gordienko, M.G.; Palchikova, V.V.; Kalenov, S.V.; Lebedev, E.A. et al. The Alginate–Chitosan Composite Sponges with Biogenic Ag Nanoparticles Produced by Combining of Cryostructuration, Iontropic Gelation and Ion Replacement Methods. *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* **2022**, *71*, 34–44.
121. Zhou, P.; Xia, Z.; Qi, C.; He, M.; Yu, T.; Shi, L. Construction of Chitosan/Ag Nanocomposite Sponges and Their Properties. *Int. J. Biol. Macromol.* **2021**, *192*, 272–277.
122. Smith, D.M.; Snow, D.E.; Rees, E.; Zischkau, A.M.; Delton Hanson, J. et al. Evaluation of the Bacterial Diversity of Pressure Ulcers Using BTEFAP Pyrosequencing. *BMC Med. Genom.* **2010**, *3*, 41.
123. Sarbu, I.; Vassu, T.; Chifiriuc, M.C.; Bucur, M.; Stoica, I. et al. Assessment the Activity of Some Enzymes and Antibiotic Substances Sensitivity on Pathogenic Bacteria Species. *Rev. Chim.* **2018**, *68*, 3015–3021.
124. Vivcharenko, V.; Trzaskowska, M.; Przekora, A. Wound Dressing Modifications for Accelerated Healing of Infected Wounds. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 7193.
125. Chandel, A.K.S.; Shimizu, A.; Hasegawa, K.; Ito, T. Advancement of Biomaterial-Based Postoperative Adhesion Barriers. *Macromol. Biosci.* **2021**, *21*, e2000395.
126. Abdollahi, S.; Raoufi, Z. Gelatin/Persian Gum/Bacterial Nanocellulose Composite Films Containing Frankincense Essential Oil and Teucrium Polium Extract as a Novel and Bactericidal Wound Dressing. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2022**, *72*, 103423.
127. Liang, Y.; Li, Z.; Huang, Y.; Yu, R.; Guo, B. Dual-dynamic-bond cross-linked antibacterial adhesive hydrogel sealants with on-demand removability for post-wound-closure and infected wound healing. *ACS Nano* **2021**, *15*, 7078–7093.
128. Kim, M.H. Nanoparticle-based therapies for wound biofilm infection: Opportunities and challenges. *IEEE Trans. Nanobiosci.* **2016**, *15*, 294–304.
129. Petrov, L.; Stoilova, O.; Pramatarov, G.; Kanzova, H.; Tsvetanova, E. et al. Effect of Chitosan-

- Diosgenin Combination on Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5049.
130. Ouyang, Y.; Zhao, Y.; Zheng, X.; Zhang, Y. et al. Rapidly degrading and mussel-inspired multifunctional carboxymethyl chitosan/montmorillonite hydrogel for wound hemostasis. *Int. J. Biol. Macromol.* **2023**, *242*, 124960.
 131. Dai, X.; Guo, Q.; Zhao, Y.; Zhang, P. et al. Functional silver nanoparticle as a benign antimicrobial agent that eradicates antibiotic-resistant bacteria and promotes wound healing. *ACS Appl. Mater. Inter.* **2016**, *8*, 25798–25807.
 132. Cotar, A.I.; Grumezescu, A.M.; Andronescu, E.; Voicu, G.; Ficai, A.; Ou, K.-L.; Huang, K.-S.; Chifiriuc, M.C. Nanotechnological solution for improving the antibiotic efficiency against biofilms developed by gram-negative bacterial strains. *Lett. Appl. NanoBioSci.* **2013**, *2*, 97–104.
 133. Abd El-Hady, M.M.; Saeed, S.E. Antibacterial Properties and pH Sensitive Swelling of In situ Formed Silver-Curcumin Nanocomposite Based Chitosan Hydrogel. *Polymers* **2020**, *12*, 2451.
 134. Lefebvre, E.; Vighetto, C.; Di Martino, P.; Garde, V.L.; Seyer, D. Synergistic antibiofilm efficacy of various commercial antiseptics, enzymes and EDTA: A study of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* biofilms. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2016**, *48*, 181–188.
 135. Cui, H.; Zhang, X.; Zhou, H.; Zhao, C.; Lin, L. Antimicrobial Activity and Mechanisms of *Salvia Sclarea* Essential Oil. *Bot. Stud.* **2015**, *56*, 16.
 136. Xiao, S.; Cui, P.; Shi, W.; Zhang, Y. Identification of Essential Oils with Activity against Stationary Phase *Staphylococcus Aureus*. *BMC Complement Med.* **2020**, *20*, 99.
 137. Semeniuc, C.A.; Pop, C.R.; Rotar, A.M. Antibacterial Activity and Interactions of Plant Essential Oil Combinations against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *J. Food Drug Anal.* **2017**, *25*, 403–408.
 138. Dhifi, W.; Bellili, S.; Jazi, S.; Bahloul, N.; Mnif, W. Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. *Medicines* **2016**, *3*, 25.
 139. Zeng, W.-C.; Zhang, Z.; Gao, H.; Jia, L.-R.; He, Q. Chemical Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Essential Oil from Pine Needle (*Cedrus Deodara*). *J. Food Sci.* **2012**, *77*, C824–C829.
 140. Maddheshiya, S.; Ahmad, A.; Ahmad, W.; Zakir, F.; Aggarwal, G. Essential Oils for the Treatment of Skin Anomalies: Scope and Potential. *South Afr. J. Bot.* **2022**, in press.
 141. Fasihi, H.; Noshirvani, N.; Hashemi, M.; Fazilati, M.; Salavati, H.; Coma, V. Antioxidant and antimicrobial properties of carbohydrate-based films enriched with cinnamon essential oil by Pickering emulsion method. *Food Packag. Shelf Life* **2019**, *19*, 147–154.
 142. Sani, M.A.; Ehsani, A.; Hashemi, M. Whey protein isolate/cellulose nanofibre/ TiO₂ nanoparticle/ rosemary essential oil nanocomposite film: Its effect on microbial and sensory quality of lamb meat and growth of common foodborne pathogenic bacteria during refrigeration. *Int. J. Food Microbiol.* **2017**, *251*, 8–14.
 143. Wang, D.; Dong, Y.; Chen, X.; Liu, Y. et al. Incorporation of apricot (*Prunus armeniaca*) kernel essential oil into chitosan films displaying antimicrobial effect against *Listeria monocytogenes* and improving quality indices of spiced beef. *Int. J. Biol. Macromol.* **2020**, *162*, 838–844.
 144. Kang, J.-H.; Song, K.B. Characterization of Job's tears (*Coix lachryma-jobi* L.) starch films incorporated with clove bud essential oil and their antioxidant effects on pork belly during storage. *LWT* **2019**, *111*, 711–718.
 145. Yoon, W.-J.; Kim, S.-S.; Oh, T.-H.; Lee, N.H.; Hyun, C.-G. Abies Koreana Essential Oil Inhibits Drug-Resistant Skin Pathogen Growth and LPS-Induced Inflammatory Effects of Murine Macrophage. *Lipids* **2009**, *44*, 471–476.
 146. Mota, A.S.; Martins, M.R.; Arantes, S.; Lopes, V.R.; Bettencourt, E. et al. Antimicrobial Activity and Chemical Composition of the Essential Oils of Portuguese *Foeniculum Vulgare* Fruits. *Nat. Prod. Commun* **2015**, *10*, 673–676.
 147. Tariq, S.; Wani, S.; Rasool, W.; Shafi, K.; Bhat, M.A. et al. A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. *Microb. Pathog.* **2019**, *134*, 103580.
 148. Pereira dos Santos, E.; Nicácio, P.H.M.; Coêlho Barbosa, F.; Nunes da Silva, H.; Andrade, A.L.S.; Lia Fook, M.V. et al. Chitosan/essential oils formulations for potential use as wound dressing: Physical and antimicrobial properties. *Materials* **2019**, *12*, 2223.
 149. Lin, L.-Y.; Chuang, C.-H.; Chen, H.-C.; Yang, K.-M. Lime (*Citrus Aurantifolia* (Christm.) Swingle) Essential Oils: Volatile Compounds, Antioxidant Capacity, and Hypolipidemic Effect. *Foods* **2019**, *8*, 398.
 150. Funk, J.L.; Frye, J.B.; Oyarzo, J.N.; Chen, J.; Zhang, H.; Timmermann, B.N. Anti-Inflammatory Effects of the Essential Oils of Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) in Experimental Rheumatoid Arthritis. *PharmaNutrition* **2016**, *4*, 123–131.
 151. Bozin, B.; Mimica-Dukic, N.; Simin, N.; Anackov, G. Characterization of the Volatile Composition of Essential Oils of Some Lamiaceae Spices and the Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Entire Oils. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 1822–1828.
 152. Bilenler, T.; Gokbulut, I.; Sislioglu, K.; Karabulut, I. Antioxidant and Antimicrobial Properties of

- Thyme Essential Oil Encapsulated in Zein Particles. *Flavour Fragr J* **2015**, *30*, 392–398.
153. Pandur, E.; Micalizzi, G.; Mondello, L.; Horváth, A.; Sipos, K.; Horváth, G. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Thyme (*Thymus Vulgaris* L.) Essential Oils Prepared at Different Plant Phenophases on *Pseudomonas Aeruginosa* LPS-Activated THP-1 Macrophages. *Antioxidants* **2022**, *11*, 1330.
 154. ben Farhat, M.; Jordán, M.J.; Chaouech-Hamada, R.; Landoulsi, A.; Sotomayor, J.A. Variations in Essential Oil, Phenolic Compounds, and Antioxidant Activity of Tunisian Cultivated *Salvia Officinalis* L. *J. Agric Food Chem.* **2009**, *57*, 10349–10356.
 155. Hua, L.; Deng, J.; Wang, Z.; Wang, Y.; Chen, B. et al. Improving the functionality of chitosan-based packaging films by crosslinking with nanoencapsulated clove essential oil. *Int. J. Biol. Macromol.* **2021**, *192*, 627–634.
 156. Abu-Darwish, M.S.; Cabral, C.; Ferreira, I.; Gonçalves, M.J.; Cavaleiro, C.; Cruz, M.T.; Al-Bdour, T.H.; Salgueiro, L. Essential Oil of Common Sage (*Salvia Officinalis* L.) from Jordan: Assessment of Safety in Mammalian Cells and Its Antifungal and Anti-Inflammatory Potential. *Biomed. Res. Int.* **2013**, *2013*, 538940.
 157. Wińska, K.; Mączka, W.; Łyczko, J.; Grabarczyk, M.; Czubaszek, A.; Szumny, A. Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative? *Molecules* **2019**, *24*, 2130.
 158. Salem, M.Z.M.; Ashmawy, N.A.; Elansary, H.O.; El-Settawy, A.A. Chemotyping of Diverse *Eucalyptus* Species Grown in Egypt and Antioxidant and Antibacterial Activities of Its Respective Essential Oils. *Nat. Prod. Res.* **2015**, *29*, 681–685.
 159. Adefegha, S.A.; Olasehinde, T.A.; Oboh, G. Essential oil composition, antioxidant, antidiabetic and antihypertensive properties of two *Fromomum* species. *J. Oleo Sci.* **2017**, *66*, 51–63.
 160. Hsouna, A.; Hamdi, N.; Halima, N. ben; Abdelkafi, S. Characterization of Essential Oil from *Citrus Aurantium* L. Flowers: Antimicrobial and Antioxidant Activities. *J. Oleo Sci.* **2013**, *62*, 763–772.
 161. Koubaa-Ghorbel, F.; Chaâbane, M.; Turki, M.; Makni-Ayadi, F.; el Feki, A. The Protective Effects of *Salvia Officinalis* Essential Oil Compared to Simvastatin against Hyperlipidemia, Liver, and Kidney Injuries in Mice Submitted to a High-fat Diet. *J. Food Biochem* **2020**, *44*, e13160.
 162. Singh, V.; Jain, M.; Misra, A.; Khanna, V.; Rana, M.; Prakash, P. et al. Curcuma Oil Ameliorates Hyperlipidaemia and Associated Deleterious Effects in Golden Syrian Hamsters. *Br. J. Nutr.* **2013**, *110*, 437–446.
 163. de Rapper, S.; Kamatou, G.; Viljoen, A.; van Vuuren, S. The in Vitro Antimicrobial Activity of *Lavandula Angustifolia* Essential Oil in Combination with Other Aroma-Therapeutic Oils. *Evid. -Based Complementary Altern. Med.* **2013**, *2013*, 852049.
 164. Robu, A.; Antoniac, A.; Grosu, E.; Vasile, E.; Raiciu, A.D.; Iordache, F. et al. Additives Imparting Antimicrobial Properties to Acrylic Bone Cements. *Materials* **2021**, *14*, 7031.
 165. Tampieri, M.P.; Galuppi, R.; Macchioni, F.; Carelle, M.S. et al. The Inhibition of *Candida Albicans* by Selected Essential Oils and Their Major Components. *Mycopathologia* **2005**, *159*, 339–345.
 166. Puškárová, A.; Bučková, M.; Kraková, L.; Pangallo, D.; Kozics, K. The Antibacterial and Antifungal Activity of Six Essential Oils and Their Cyto/Genotoxicity to Human HEL 12469 Cells. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 8211.
 167. Marín, I.; Sayas-Barberá, E.; Viuda-Martos, M.; Navarro, C.; Sendra, E. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Essential Oils from Organic Fennel, Parsley, and Lavender from Spain. *Foods* **2016**, *5*, 18.
 168. Sánchez, E.C.; García, M.T.; Pereira, J.; Oliveira, F.; Craveiro, R. et al. Alginate–Chitosan Membranes for the Encapsulation of Lavender Essential Oil and Development of Biomedical Applications Related to Wound Healing. *Molecules* **2023**, *28*, 3689.
 169. Tajik, F.; Eslahi, N.; Rashidi, A.; Rad, M.M. Hybrid antibacterial hydrogels based on PVP and keratin incorporated with lavender extract. *J. Polym. Res.* **2021**, *28*, 316.
 170. Jaramillo, V.; Díaz, E.; Muñoz, L.N.; González-Barrios, A.F.; Rodríguez-Cortina, J. et al. Enhancing Wound Healing: A Novel Topical Emulsion Combining CW49 Peptide and Lavender Essential Oil for Accelerated Regeneration and Antibacterial Protection. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 1739.
 171. Mori, H.-M.; Kawanami, H.; Kawahata, H.; Aoki, M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC Complement. Altern. Med.* **2016**, *16*, 144.