مقاله مروری

فناوری پلیمر ایران

فصلنامه علمی
سال هشتم، شماره ۴، شماره پیاپی ۳۲، زمستان ۱۴۰۲
Vol. 8, No. 4, Issue No. 32
Winter 2024, Quarterly
صفحه ۵۱-۴۱

Iran Polymer Technology: Research and Development

بررسی خواص و کاربرد انواع چسب‌های مورد استفاده در بدن

حمیدرضا حیدری*، مرضیه حسینی
تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

چکیده ...

امروزه به‌منظور درمان و ترمیم شکستگی‌های استخوان، از پیچ و پلاک‌های فلزی استفاده می‌شود؛ اما به‌طور معمول این روش مشکلاتی در جراحی‌ها و شکستگی‌های استخوان از جمله شکستگی‌های جمجمه و ستون مهره‌ها به دنبال خواهد داشت که به‌عنوان مثال می‌توان به مواردی هم‌چون زمان اعمال طولانی که سبب افزایش زمان جراحی می‌شود، احتمال آسیب به بافت‌های استخوانی اطراف شکستگی، دشواری و شکست پلاک‌ها اشاره کرد. از این رو پژوهشگران و جراحان ارتوپد، به‌دنبال جایگزینی مناسب برای این روش هستند. استفاده از چسب‌های استخوان یکی از فناوری‌های جدید در این راستا است که برای حل چنین مشکلاتی پیشنهاد شده است. این چسب‌ها باید دارای ویژگی‌هایی هم‌چون چسبندگی قابل‌قبول پروتئین‌ها، بافت‌ها و استخوان به‌ویژه در حضور چربی اطراف استخوان و پایداری چسبندگی در این محیط‌ها باشند و با گذشت زمان، استحکام مکانیکی بالایی در برابر تنش‌های کششی، برشی و فشاری داشته باشند. هم‌چنین داشتن خصوصیاتی از جمله غیرسمی، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری مناسب، اعمال سریع و آسان و تثبیت خوب شکستگی برای این چسب‌ها الزامی است. در این مقاله به برخی از این چسب‌های زیستی، نحوه‌ی تهیه و کاربرد آن‌ها پرداخته شده است.

واژه‌های کلیدی:

چسب استخوان،
پلیمر،
چسبندگی بافت،
زیست‌تخریب‌پذیر

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:
h.heidari@ippi.ac.ir

۱ مقدمه

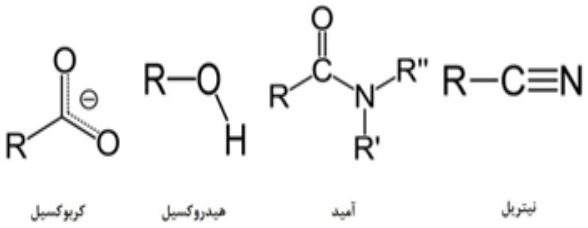
چسب ماده‌ای است که می‌تواند بین دو سطح، اتصال برقرار کند. اتصال چسبی، دو سطح جامد به هم متصل‌شده‌ای است که لایه‌ی نازکی از یک چسب را شامل می‌شود. چسبندگی دو جسم به یکدیگر توسط یک لایه، پدیده‌ای است که در آن سطوح اتصال‌یافته ممکن است از طریق جذب فیزیکی (برای مثال نیروهای بین سطحی) یا جذب شیمیایی (مثل نیروهای واندروالسی، القایی، پیوندهای هیدروژنی) به یکدیگر اتصال یابند. چسبندگی را می‌توان به‌صورت میزان جذب بین سطح جامد و فاز دوم تعریف کرد که این فاز دوم از قطرات بسیار ریز و پیوسته‌ی مایع یا جامد تشکیل شده است [۱].

چسب‌هایی که در بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند، اغلب از منابع زیستی گرفته می‌شود که می‌توان به چسب‌هایی برپایه‌ی فیبرین، ژلاتین، پلی‌ساکارید، نشاسته، دکستران و غیره اشاره کرد که از موجودات زنده‌ای هم‌چون قارچ‌ها، جلبک‌ها، مارمولک، قورباغه، کرم‌ها، صدف‌های دریایی و غیره تهیه می‌شوند [۳-۱].

در کل از چسب برای اتصال پلاستیک‌ها، چوب‌ها، کاغذ، سرامیک، فلزات و حتی بافت‌های استخوان استفاده‌ی فراوانی می‌شود و خاصیت چسبی هر پلیمر، به نیروهای چسبندگی آن بستگی دارد. بعضی از پلیمرها به‌خاطر داشتن گروه‌هایی با نیروهای واندروالسی بیشتر، چسبندگی بهتری دارند. پلیمرهایی که چسبندگی خوبی نداشته باشند، با افزودن اسید آلی یا موادی حاوی گروه‌هایی با جاذبه‌ی واندروالسی به آن‌ها، قابلیت اتصال پیدا می‌کنند. برای هر ماده با توجه به جنس، ساختار و نوع استفاده می‌توان چسب مناسبی انتخاب کرد [۲،۳].

در سازوکار اتصال چسب‌ها، دو نیروی واندروالسی و پیوندهای شیمیایی دخالت دارند. نیروهای واندروالسی اساس اکثر فرایندهای چسبندگی هستند و بین چسب و جسم مورد نظر ایجاد می‌شود. پیوندهای شیمیایی قوی‌ترین نوع چسبندگی را ایجاد می‌کنند و این نوع اتصال وقتی رخ می‌دهد که جسمی که چسب روی آن قرار می‌گیرد، دارای گروه‌های شیمیایی واکنش‌دهنده با چسب باشد [۴،۳].

برخی از گروه‌های شیمیایی در پدیدآوردن نیروهای واندروالسی خیلی مؤثر هستند و در صورت وجود آن‌ها در چسب یا جسم مورد نظر، سبب ایجاد پیوند قوی می‌شوند. از این گروه‌ها می‌توان به کربوکسیل، هیدروکسیل، آمید و نیتریل اشاره کرد که ساختار هر کدام در شکل ۱ نمایش داده شده است [۵].



شکل ۱ انواع گروه‌های شیمیایی [۵].

۲ انواع چسب‌های پلیمری

چسب‌ها در زمینه‌های مختلفی از جمله پزشکی، ورزشی، دندان‌پزشکی، صنایع دفاعی نظامی، نساجی، ساختمانی، دارویی و صنایع مختلفی از جمله چوب، فلز، شیشه، کاغذ و غیره استفاده شده‌اند. شکل (۲) انواع چسب‌های پلیمری را نشان می‌دهد [۶].

هر کدام از این چسب‌ها، خواص منحصربه‌فردی دارند. مثلاً چسب‌های سیانواکریلات چسبندگی بسیار خوبی دارند و به‌سرعت پخت می‌شوند اما این چسب‌ها شکننده‌اند و شکنندگی آن‌ها با افزودن کمی لاستیک، بهبود می‌یابد. چسب‌های اکریلاتی نیز انعطاف‌پذیر هستند. از ترکیب چسب‌های فوق نیز می‌توان برای رسیدن به خواص بهتر استفاده کرد؛ مانند چسب نیتریل‌فنولیک، نیتریل‌اپوکسی، اپوکسی‌فنولیک و غیره [۲،۵].

۳ چسب‌های استخوان

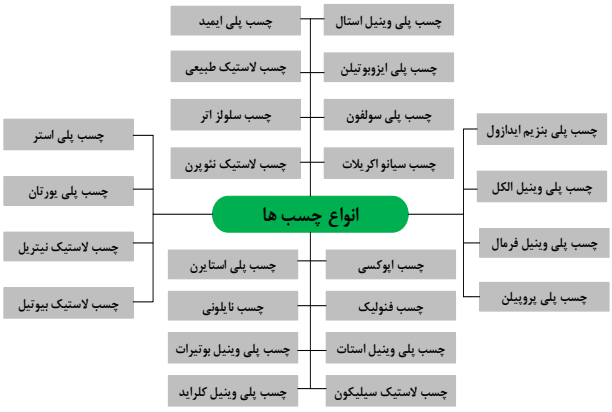
از ویژگی‌های این چسب‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- چسبندگی قابل‌قبول به استخوان به‌ویژه در حضور چربی، پروتئین و بافت‌های اطراف استخوان و حفظ پایداری چسبندگی در این محیط‌ها با گذشت زمان.

۲- استحکام مکانیکی در برابر تنش‌های کششی، برشی و فشاری.

۳- اعمال سریع و آسان.

۴- غیرسمیت و زیست‌سازگاری.



شکل ۲ انواع چسب‌های پلیمری [۶-۱].

شکل ۳ انواع چسب‌های مورد استفاده در بدن [۷].

۵- زیست‌تخریب‌پذیری.
۶- کمک به ترمیم استخوان.
۷- توانایی آزاد کردن دارو، عوامل زیست‌فعال.

به‌طورکلی چسب‌های مورد استفاده در بدن انسان، به سه دسته تقسیم‌بندی می‌شوند (شکل ۳):

۳-۱ چسب‌های زیستی

منظور از چسب‌های زیستی، چسب‌هایی هستند که از طبیعت گرفته شده‌اند و شامل گروه‌هایی هستند [۷]:

۱- چسب‌های بر پایه‌ی پلی‌ساکارید
۲- چسب‌های فیبرینی
۳- چسب‌های بر پایه‌ی ژلاتین
۴- چسب‌های بر پایه‌ی کلاژن

الف) چسب‌های بر پایه‌ی پلی‌ساکارید

- کیتوسان

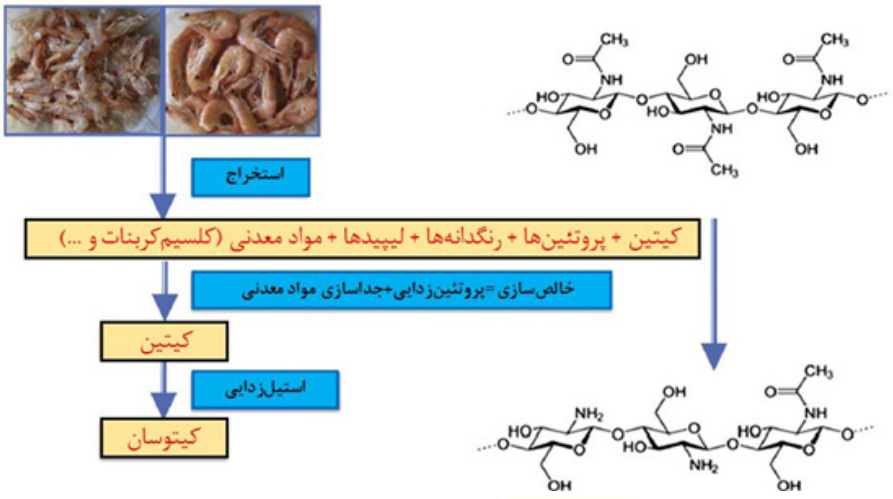
کیتوسان پلی‌ساکاریدی است که در پوسته‌ی سخت‌پوستان وجود دارد و به‌شکل تجاری با استیل‌زدایی از کیتین تهیه می‌شود. استیل‌زدایی از طریق آنزیم یا اعمال آلکالین انجام می‌شود (شکل ۴). کیتوسان عاملی انعقادی است. این چسب‌ها به علت اینکه دارای اجزای طبیعی و غیرسمی هستند، زیست‌سازگار بوده، چسبندگی کمتری نسبت به سیانواکریلات‌ها دارند [۱۲].

چسب بافتی کیتوسان در بیماران مبتلا به سرطان، ممکن است با غلظت بالا همراه با داروهای ضد تومور استفاده شود. کاربردهای گسترده‌ی کیتوسان در تصفیه‌ی فاضلاب، تهیه‌ی چسب، صنایع غذایی، کشاورزی، شیمیایی، پزشکی و دندانپزشکی، دارویی و زیست‌فناوری، مواد آرایشی و بهداشتی، کاغذسازی و نساجی، سوانگاری، عکاسی و غیره اهمیت اقتصادی استفاده از این ماده را نشان می‌دهد [۱۱-۸].

کیتوسان به‌دلیل زیست‌سازگاری با بافت و خاصیت مخاط چسبی، ضدباکتری و ضدقارچ بودن به‌عنوان ماده‌ی خنک‌کننده و ضدباکتری در درمان زخم مؤثر است. کیتوسان موجب می‌شود کلاژن و در نتیجه فیبروبلاست بیشتری در اطراف زخم ایجاد شود که این امر موجب شتاب در بهبود زخم می‌شود. فیلم کیتوسان نسبت به اکسیژن و آب تراوا است و بافت دچار کمبود اکسیژن نمی‌شود؛ هم‌چنین به زخم نمی‌چسبد و بعد از درمان توسط آنزیم‌ها از بین می‌رود. از کیتوسان در تهیه‌ی پوست مصنوعی و نخ بخیه نیز استفاده می‌شود و موجب واکنش‌های حساسیت‌زا نمی‌شود. از آن‌جایی که غشای خارجی گلبول‌های قرمز خون دارای بار منفی است، به‌محض تماس زخم‌پوش‌های کیتوسانی با خون، پیوند برقرار شده و موجب بندآمدن سریع خون در مدت زمان یک تا پنج دقیقه می‌شود [۱۱،۱۲].

- کاربرد کیتوسان

چشم‌پزشکی: هر دو نوع عدسی‌های تماسی و عدسی‌های درون چشمی ساخته‌شده از کیتوسان که دارای مشخصه‌ی ویژه تراوایی نسبت به گاز و نیز رطوبت بوده، حساسیت‌زا نیستند و



شکل ۴ نحوه‌ی تهیه‌ی کیتوسان از پوست سخت‌پوستان [۱۲].

استحکام مکانیکی بالایی دارند. از این رو برای زخم‌پوش‌های قرنیه چشم‌های آسیب‌دیده بسیار مناسب هستند؛ از این عدسی‌ها می‌توان برای رهایش طولانی‌مدت داروهای درون‌چشمی نیز استفاده کرد [۹،۱۱،۱۲،۱۶].

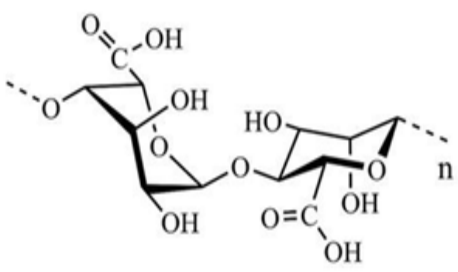
داروسازی و زیست‌فناوری: از آن‌جایی که کیتوسان لیف غیرقابل‌گوارش کاتیونی است، توانایی منحصربه‌فردی در حل‌کردن و اتصال به مولکول‌های چربی و حذف آن‌ها از سامانه گوارش دارد و به‌عنوان مکملی برای کاهش وزن مناسب است؛ هم‌چنین گزارش شده که علاوه بر کاهش کلسترول، برای درمان کم‌خونی نیز مؤثر بوده و استحکام بدن و سامانه ایمنی را افزایش می‌دهد؛ هم‌چنین اشتهاآور است و موجب درمان کم‌خوابی می‌شود. استفاده‌های طولانی‌مدت از آن باعث جذب ویتامین‌های محلول در چربی (A ،D ،E) و به‌ویژه اسیدهای چرب) می‌شود. هم‌چنین در تهیه‌ی لیپوزوم‌های پوشش‌داده‌شده به‌منظور بهبود جذب خوراکی انسولین، میکروکره‌های زیست‌تخریب‌پذیر برای رهایش کنترل‌شده‌ی داروهای ضدسرطان و غیره مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۲-۱۰].

ارتوپدی: از آن‌جایی‌که کیتوسان زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر بوده و در بدن جذب می‌شود، می‌توان از آن برای تهیه‌ی مفاصل زانو و دیگر کاربردهای ارتوپدی که به اتصال نه‌چندان سختی نیاز دارند، استفاده کرد. محدوده‌ی بافتی مشخص‌شده به‌آرامی محصول کیتوسانی را جذب کرده و در نتیجه استحکام کششی آن‌ها کم شده، درحالی‌که بهبود طبیعی استخوان رخ می‌دهد. کاربردهای دیگر کیتوسان در پوشش سطوح کاشتنی مصنوعی نظیر دریچه‌های مصنوعی قلب و دیالیزکننده‌های خون است [۱۴-۱۰].

- چسب‌های آلژیناتی

آلژینات، پلی‌ساکاریدی آنیونی است که با آب پیوند می‌دهد و چسب گرانرویی را تشکیل می‌دهد. این ماده می‌تواند ۲۰۰ تا ۳۰۰ برابر وزنش آب جذب کند. شکل (۵) ساختار این چسب را نشان می‌دهد [۱۷].

- چسب کوندروئتین سولفات



شکل ۵ ساختار چسب آلژینات [۱۷].

گلوکوز آمینوگلیکان است که زنجیر آن می‌تواند بیش از ۱۰۰ قند متفاوت داشته باشد. هرکدام از این قندها می‌توانند در موقعیت‌های مختلف سولفاته شده باشند. برگ و همکارانش [۱۸]، این چسب را با گروه‌های آلدهیدی و متاکریلاتی عامل‌دار کردند. متاکریلات باعث سخت‌شدن و آلدهید باعث ایجاد پیوند با آمین کلاژن می‌شود [۱۸].

- چسب دکستران

دکسترانها پلیمرهای گلوکز سنگین محلول در آب هستند که به‌وسیله‌ی باکتریوم (Lenconostoc) تلقیح‌شده در محیط کشت حاوی سوکروز، تولید و به‌جای پلاسمای خون استفاده می‌شوند. دکسترانها همان پلی‌ساکاریدهای مصنوعی هسند که خصوصیات کلوئیدی شبیه به آلبومین دارند [۱۹].

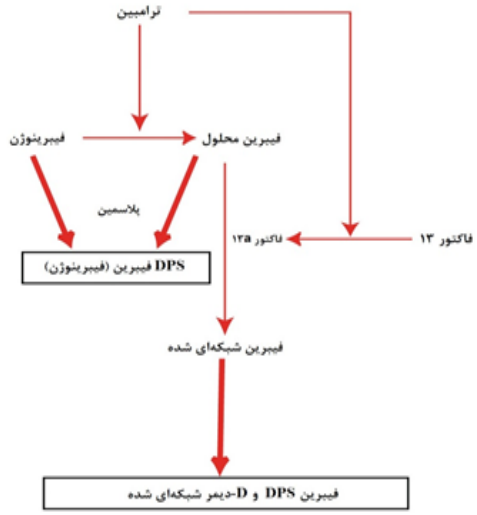
چسب‌های دکستران زیسب‌تخریب‌پذیر، زیست‌سازگار و غیرسمی‌اند. چسبندگی آن‌ها بیشتر از چسب‌های فیبرینی ولی از چسب‌های سیانواکریلات کمتر است [۱۹].

ب) چسب‌های فیبرینی

بیشترین چسب‌هایی که مورد استفاده می‌گیرند، چسب‌های کلاژنی و چسب فیبرینی هستند. ترکیب فیبرین و سیلانت دربرگیرنده‌ی ترومبین، فیبرینوژن (با فاکتور ۱۳ یا بدون آن و فیبرونکتین)، کلسیم‌کلرید و در برخی موارد فیبرینولایتیک‌ها (نقش آن‌ها تجزیه‌ی فیبرین است و کشسانی خوبی دارد ولی در محیط‌های مرطوب تحت اعمال بار و تنش، خواص مکانیکی خوبی ندارند) می‌شود. در سیلانت امکان انتقال مواد ویروسی وجود دارد [۲۰]. این مواد به‌خوبی نمی‌چسبند و مدت زمان بستن آن‌ها زیاد است. فوم سیلانت برای جلوگیری از خون‌ریزی استفاده می‌شود. سیلانت خشک شامل فیبرین و فیبرینوژن است. این ترکیب بسیار گران‌قیمت و چقرمه است ولی جلوی خون‌ریزی را به‌خوبی می‌گیرد. مواد ضدانعقادی دیگر مثل سلولز و ژلاتین-ترومبین در ترکیب با سیلانت فیبرین خشک ساخته شده‌اند، ولی کاربرد آن‌ها در خونریزی‌های شدید آزمایش نشده است. در تحقیقی دیگر فیبرینوژن به‌صورت فوتوشیمیایی، با نور مرئی شبکه‌ای شد که چسبندگی آن پنج برابر چسب‌های فیبرینی تجاری بود و به بافت اجازه‌ی تشکیل کلاژن و رگ‌زایی می‌دهد [۱۳].

از جمله مزایای این چسب‌ها می‌توان به غیرسمی بودن، زیست‌سازگار بودن و زیست‌تخریب‌پذیر بودن اشاره کرد و عیب آن‌ها استحکام چسبندگی کم به استخوان (حدود ۰/۰۰۵-۰/۰۱۷ MPa) است. شکل (۶) نحوه‌ی تهیه‌ی چسب فیبرینی را نشان می‌دهد [۱۳].

ج) چسب‌های بر پایه‌ی کلاژن

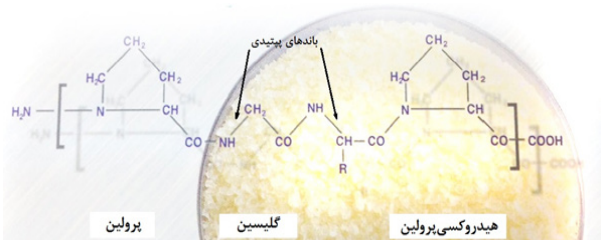


شکل ۶ نحوه‌ی تهیه‌ی چسب فیبرینی [۱۳].

چسب‌های کلاژنی، خون و محصولات انعقاد خون را بین بافت‌های خود جذب می‌کنند و در فضاهای بین بافتی به دام می‌اندازند و به‌خوبی به زخم می‌چسبند. امکان انتقال ویروس در این چسب‌ها وجود ندارد؛ این چسب‌ها با تراکم بافت متورم می‌شوند. نمونه‌ی تجاری آن که از کلاژن و ترومبین گاوی ساخته شده است، بستری از کلاژن فراهم می‌کند که در آن لخته ایجاد می‌شود و انعقاد با فیبرینوژن افزایش می‌یابد. برای ساخت سیلانت کلاژن با قدرت پیوند بالاتر، از عوامل شبکه‌ای‌کننده‌ی مشتق‌شده از اسیدسیتریک استفاده می‌شود که سمیت کمی از خود نشان می‌دهند [۲۱]. چسبندگی این چسب بیشتر از فیبرین و کمتر از سیانواکریلات است و مزیت آن زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری است. این چسب‌ها برای بستن حدود ۳۱ دقیقه وقت می‌خواهند که برای کاربرد پزشکی مشکل محسوب می‌شود و نیاز به مطالعات بیشتری برای تعیین مزیت آن‌ها در جراحی‌ها وجود دارد [۱۸].

د) چسب‌های بر پایه‌ی ژلاتین

این چسب‌ها به‌عنوان بسترهای قابل‌تزریق و داربست‌های رهایش دارو در مهندسی بافت استفاده می‌شوند. این چسب از گرانول‌های ژلاتین شبکه‌ای‌شده و ترومبین تشکیل شده است و در بعضی جراحی‌ها می‌تواند جلوی خون‌ریزی را بگیرد. ساختار ژلاتین در شکل (۷) نمایش داده شده است. این ماده با استفاده از پپتیدهای خودنصبی و مواد پاسخ‌گو به محرک مانند پلی‌ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید (Polyisopropylacrylamide) یا از طریق انعقاد خون (راه فیزیولوژیکی)، می‌تواند باعث تشکیل ژل شود. با استفاده از عامل شبکه‌ای‌کننده مانند چسب صدفی، قطعات فنولی یا فنول‌هایی با وزن مولکولی پایین می‌توان در



شکل ۷ ساختار ژلاتین [۱۹].

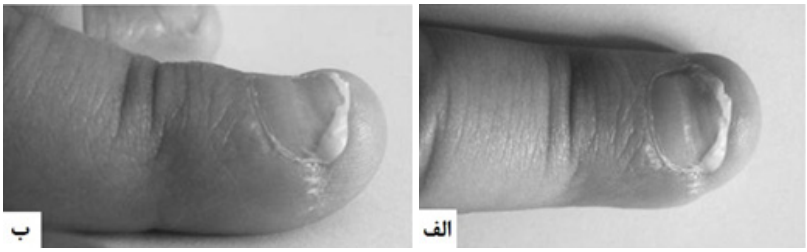
پلیمرهای سنتزی یا طبیعی ژل به‌وجود آورد [۲۲]. ترکیب ژلاتین با فیبرینوژن، رشد سلول را تحریک می‌کند. ژلاتین با فرمالدهید و گلوتار آلدهید شبکه‌ای می‌شود. از مزیت‌های این چسب این است که نیاز به تحریک خارجی ندارد، در دسترس و آسان هستند، مستقل از وضعیت انعقادی بیمار هستند و در مدت ۵ دقیقه به بافت می‌چسبند [۲۳]. هم‌چنین مقاوم‌بودن در برابر آب و زیست‌سازگاری از دیگر مزایای آن به‌حساب می‌آید و عیب آن استحکام چسبندگی پایین (حدود ۰/۲ مگاپاسکال) است [۲۳].

۳-۲ چسب‌های سنتزی و نیمه‌سنتزی

الف) سیانواکریلات

مونومرهای مایعی هستند که در برخورد با آب یا خون پلیمریزه می‌شوند و فیلم منعطفی می‌سازند که بین دو لبه‌ی زخم پل ایجاد می‌کنند و سریع شکل می‌گیرند؛ بنابراین برای مصارف خارجی استفاده می‌شوند [۲۵،۲۴].

۲-اکتیل سیانوآکریلات ضد آب است و نیازی به پوشش ندارد. قیمت آن بالاست و گفته می‌شود که می‌تواند واکنش سامانه ایمنی را برانگیزاند. نوع دیگری از این چسب از n-بوتیل‌سیانواکریلات و پودر تانتال (Tantalum) ساخته شده‌است و برای قطع خون‌ریزی در رگ‌ها به‌کار می‌رود، ولی به‌دلیل جذب‌نشدن، بعد از ترمیم باید خارج شود. قدرت چسبندگی این چسب از فیبرین بیشتر است. اگرچه سیانواکریلات‌ها پیوندهای قوی و منعطفی می‌سازند، ولی به‌دلیل اینکه در داخل بدن سمیت ایجاد می‌کنند و باعث عفونت می‌شود، فقط در خارج بدن استفاده می‌شوند. GLUBRAN2 یک n-بوتیل-۲-سیانواکریلات اصلاح‌شده است که خواص انعقادی و چسبندگی خوبی دارد و در اروپا برای لاپاراسکوپی نیز استفاده می‌شود. بلافاصله بعد از اعمال این چسب، چسبندگی ایجاد می‌شود و با اتمام پلیمری‌شدن، چسبندگی قوی‌تر می‌شود و در مصارف روی پوست و لاپاراسکوپی سریع و مؤثر به جواب می‌رسیم. این چسب در مقایسه با چسب فیبرینی استحکام کششی زیادی دارد و پیوند



شکل ۸ ناخن ترمیم‌یافته با چسب ۲-اکتیل‌سیانواکریلات [۲۵].

آن با بافت‌های بیولوژیکی بسیار مقاوم است [۲۶،۲۴]. شکل (۸) ناخن ترمیم‌شده با این چسب را نشان می‌دهد [۲۵].

این نوع چسب، به‌دلیل چسندگی خوب به استخوان به‌ویژه در محیط مرطوب، توجه زیادی را به خودش جلب کرده و استحکام چسبندگی آن در حدود MPa ۱۰-۳ گزارش شده است.

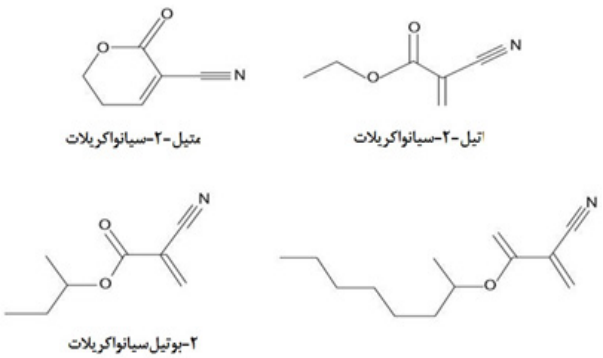
بوتیل‌سیانواکریلات اولین محصولی است که برای بستن زخم‌های پوستی استفاده می‌شود. این محصول برخلاف سیانواکریلات غیرسمی است [۲۸،۲۷]. شکل (۹) انواع ساختار مونومرهای سیانواکریلات را نشان می‌دهد [۲۸].

ب) هیدروژل‌های پلیمری

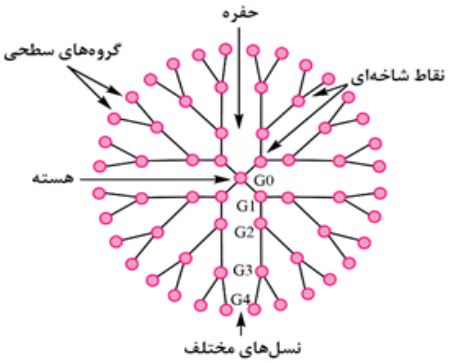
هیدروژل‌های پلیمری تهیه‌شده از PEG، به‌عنوان سد مایعات و عامل انعقادی استفاده می‌شوند. از منبع نوری برای تحریک پیوند دوگانه و پلیمری‌شدن آن استفاده می‌شود. این محصول برای اعمال‌شدن و بستن نیاز به زمان دارد. این ترکیب زیست‌تخریب‌پذیراست و ظرف سه ماه تخریب می‌شود. هزینه‌ها و مدت زمان بستری‌شدن را کاهش می‌دهد. چون فعال‌سازی با نور، زمان عملکرد را افزایش می‌دهد و کاربرد آن را سخت و در خون‌ریزی‌ها تقریباً غیرممکن می‌سازد، محصولات مشابهی که نیاز به منابع فعال‌سازی نوری ندارند، ساخته شدند. این نوع چسب‌ها غیرسمی هستند و برای ترمیم عصب لگن استفاده شده‌اند. سیلانت‌ها دسته‌ای دیگر از هیدروژل‌های زیست‌تخریب‌پذیر هستند که در حضور رطوبت پلیمری می‌شوند و بلافاصله بعد از اعمال چسب، می‌بندد [۲۹].

ج) دندریمر

دندریمرها درشت‌مولکول‌های پر شاخه‌ای هستند که شاخص پراکندگی (Polydispersity) پایینی دارند (شکل ۱۰) [۳۰]. چسب‌های بافتی مزایای بالقوه‌ای نسبت به بخیه‌های سنتی دارند، اما محدودیت‌هایی برای آن‌ها وجود دارد از جمله سینتیک چسبندگی کند، استحکام مکانیکی کم و اتصال سطحی ضعیف با بافت‌های زیستی مرطوب. یک چسب هیدروژلی دوگانه الهام‌گرفته (Double-Bioinspired Hydrogel Adhesive) یا (DBHA) از صدف یا حلزون، شامل رابط چسب قوی و بستر اتلاف‌پذیر قابل کشش است. DBHA توسط پلی‌ساکارید کاتیونی (کیتوسان)، پلی‌ساکارید آنیونی (کربوکسی‌متیل‌سلولز) و لیزین دندریتیک دمبلی‌شکل پیوندشده با گروه‌های کتکول (G3KPCA) تشکیل شده است. در مقایسه با چسب‌های زیستی مختلف تجاری و چسب‌های سنتی، DBHA چسبندگی بافتی قوی‌تر و سریع‌تر به سطوح مختلف به‌خصوص خون دارد و چقرمگی بیشتری از خود نشان می‌دهد. علاوه‌براین DBHA هموستاز خوبی در ترومای شریان خرگوش دارد و نسبت به چسب‌های زیستی تجاری، به بهبود بهتر و سریع‌تر زخم در هنگام برش بافت دست می‌یابد [۳۱].



شکل ۹ ساختار مونومرهای سیانواکریلات [۲۸].



شکل ۱۰ ساختار دندریمر [۳۰].

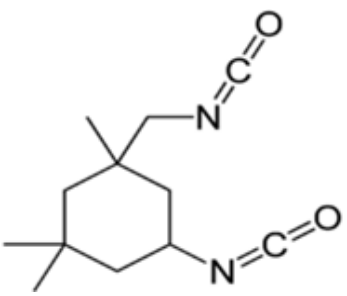
د) چسب‌های یورتانی

چسب‌های یورتانی، زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار هستند. به شکل پیش‌پلیمر استفاده می‌شوند و با گروه‌های آمینی پروتئین‌های حاضر در مولکول‌های زیستی، پیوندهای اوره‌ای برقرار می‌کنند و می‌چسبند. این چسب خودبه‌خود ضدعفونی است و برای مصارف اورتوپدیک، جراحی کلیه، انسداد پانکراس استفاده می‌شود. چسب یورتانی قابل پاشش مشتق‌گرفته از لایزین، از تشکیل سروما در روند جراحی پلاستیک شکم جلوگیری می‌کند. این چسب پیوندهای محکمی بین لایه‌های پوست ایجاد می‌کند و در روند طبیعی ترمیم زخم شرکت می‌کند. چسب یورتانی اگر از منابع طبیعی مثل روغن کرچک ساخته شود، زیست‌تخریب‌پذیر است [۳۲]. از واکنش روغن کرچک با ایزوپرن‌دی‌ایزوسیانات (Isophorone di-isocyanate)، می‌توانیم چسب یورتانی با گروه‌های آزاد ایزوسیانات داشته باشیم. ساختار ایزوپرن‌دی‌ایزوسیانات در شکل (۱۱) نمایش داده شده است. این گروه‌ها برای ذخیره در محیط بدون رطوبت، به‌اندازه‌ی کافی پایدار هستند. در محیط اشباع‌شده از آب، ۷ روز طول می‌کشد تا گروه‌های NCO آب‌کافت شوند. این چسب باعث تخریب گلبول‌های قرمز نمی‌شود. پلیمری‌شدن این چسب‌ها زمان‌بر است و اگر از پیش‌پلیمر استفاده شود، سریع‌تر می‌چسبد و پلیمری‌شدن با استفاده از نور انجام می‌شود و دمای واکنش نیز کنترل می‌شود [۳۳].

از مزایای این چسب‌ها، زیست‌تخریب‌پذیر بودن آن‌ها است. این چسب‌ها در ابتدا چسبندگی خوبی ایجاد می‌کنند ولی بعد از گذشت زمان، پیوندش با استخوان از بین می‌رود. هم‌چنین دمای پلیمری‌شدن آن بالا (حدود ۷۰°C) است و التهاب و مرگ بافت در بسیاری از مطالعات برای این چسب‌ها گزارش شده است [۳۳].

۳-۳ چسب‌های زیست‌تقلیدی

منظور از چسب‌های تقلیدی چسب‌هایی هستند که با الهام‌گرفتن از جانوران یا گیاهان، شبیه‌سازی و تهیه می‌شوند یا اینکه



شکل ۱۱ ساختار چسب ایزوپرن‌دی‌ایزوسیانات [۳۳].

چسب‌های ترشح‌شده از آن‌ها را با مواد دیگر ترکیب می‌کنند که به نام چسب‌های طبیعی-مصنوعی شناخته می‌شوند.

ایجاد چسبندگی زیر آب و در محیط‌های خیس بسیار مورد توجه است زیرا وجود آب علاوه‌بر ضعیف‌کردن چسب، از طریق برهم‌کنش‌های واندروالسی و اسید-بازی ساختار شیمیایی ماده را عوض می‌کند. از جمله چسب‌های طبیعی می‌توان به چسب جلبک قهوه‌ای، باکتری دریایی، صدف، مارمولک خانگی، قورباغه استرالیایی، کرم و چسب‌های ترشح شده از دیاتوم و جلبک سبز اشاره کرد.

الف) چسب‌های فنولیک تهیه‌شده از جلبک قهوه‌ای

این چسب‌ها از نظر انتشار و درمان در زیر آب کاملاً موفقیت‌آمیز بوده‌اند. مطالعات نشان می‌دهد علت چسبندگی آن‌ها وجود گلیکوپروتئین چسبی و کربوهیدرات است [۳۴].

با پیشرفت ویژگی‌های شیمیایی چسب دیاتوم‌ها، شناخت ترکیبات آن‌ها هنوز ناشناخته‌است؛ بنابراین پی‌بردن به فرایند آن‌ها مشکل است. یکی از راه‌های پخت این چسب‌ها اکسیدکردن به‌واسطه‌ی پلیمری‌شدن ترکیبات فنولی است [۳۴،۳۵].

ب) چسب باکتری‌های دریایی (Alteromonas)

باکتری‌های دریایی، تولیدکننده‌ی اگزوپلی‌ساکارید هستند که چسبندگی قوی به سطح دارند. هم‌چنین این باکتری‌ها دوپاتیروزیناز و کوئینین تولید می‌کنند [۳۶].

ج) چسب مارمولک

مارمولک در هنگام راه رفتن بر روی سطوح مختلف از ترکیب تاندون، پوست و استخوان برای ایجاد یک لایه‌ی سطحی نرم استفاده می‌کند که برای ایجاد یک اتصال چسبناک قوی (با کمک نیروی واندروالسی) بدون نیاز به وجود رطوبت، از سفتی مناسب برخوردار است. مارمولک‌ها چسب قدرتمندی را می‌سازند که این چسب‌ها تحمل وزنی برابر ۱۰۰ کیلوگرم را دارند [۳۷].

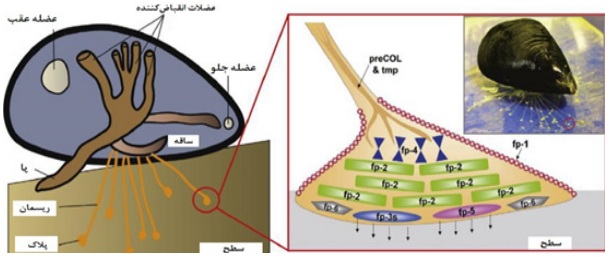
این چسب در انگشتان مارمولک وجود دارد. پای مارمولک با مجموعه‌ای از میکروآرایه‌ها پوشیده شده که از B-کراتین تشکیل شده و نیروی برشی معادل MN ۴۰ دارند [۳۷].

د) چسب قورباغه‌ی استرالیایی

این چسب به‌وسیله‌ی دوگونه از قورباغه‌های زیرزمینی استرالیایی از جنس نوتادن که یک متر زیر زمین زندگی می‌کنند، ترشح می‌شود. قورباغه‌ها ماده‌ای تراوش می‌کنند که به‌آسانی در حلال حل نمی‌شود [۳۸].

این چسب‌ها برای چسبندگی نیاز به پخت ندارند. غدد موجود در پشت این قورباغه منجر به تولید این ماده شده و به‌سرعت کشسان و تبدیل به چسب می‌شود (شکل ۱۲). این

شکل ۱۲ تصویری از غدد موجود در پوست قورباغه [۳۸].



شکل ۱۳ تصویری از نحوه‌ی چسبندگی صدف‌ها و پروتئین‌های موجود در چسب [۳۴].

ماده چسبندگی زیادی به سطوح شیشه، فلز، چوب، پلاستیک و همین‌طور به بافت‌های زیستی، بافت نرم، غضروف و استخوان دارند. این چسب‌ها بیش از ۳ ماه انعطاف‌پذیرند و در بسیاری از حلال‌های آلی و در برابر سایش مقاوم هستند و پروتئینی مبتنی بر هیدروژل هستند. NB-1R پروتئین کلیدی این چسب‌ها هستند که پتانسیل زیادی برای کاربردهای پزشکی دارند [۳۸].

ه) چسب صدف‌های میتیلوس ادولیس (Mytlius Edulis)

صدف دو کپه‌ای نوعی از خانواده‌ی صدف‌ها است که در دریاچه، رودخانه‌ها و اقیانوس‌ها زندگی می‌کند. جانوران صدف‌دار در چسبیدن به صخره‌ها، بدنه قایق‌ها و غیره توانا هستند (شکل ۱۳). آن‌ها حتی در مقابل موج‌های بسیار بزرگ و قدرتمند نیز مقاوم هستند و چسبیده می‌مانند [۴۰].

تجزیه‌های شیمیایی مواد به‌کار رفته در صدف‌ها نشان می‌دهد که ماده‌ای به نام «میتیلوس ادولیس» توانایی بسیار بالایی در ساخت این چسب دارد و این کار را با استفاده از پروتئین ویژه که محتوی مقدار زیادی ۳،۴–دی هیدروکسی‌فنیل‌آلانین (Dihydroxyphenylalanine–۳,۴) یا (DOPA) است، انجام می‌دهد که در زیر آب خاصیت چسبندگی قوی دارد و دارای ویژگی منحصربه‌فردی در خودترمیمی است [۴۰،۳۹].

این چسب از ۲۸ نوع پروتئین مختلف و مقدار قابل توجهی سفر، منیزیم، کلسیم و مقدار کمی فلزات واسطه تشکیل شده‌است. به‌طور مشابه این چسب نیز همانند چسب ترشح‌شده از صدف دریایی، حاوی دوپامید است [۴۰].

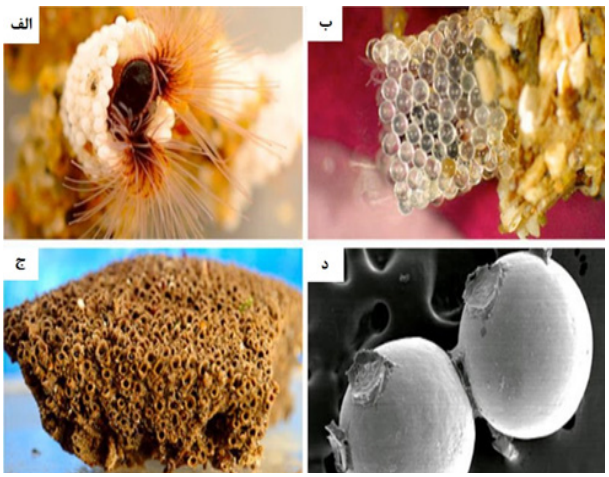
و) چسب کرم دریایی قلعه شنی (Sand Castle Warm)

کرم‌های قلعه شنی که در امتداد ساحل کالیفرنیا یافت می‌شوند، به جانوران دریایی صخره‌ساز معروف‌اند، زیرا آن‌ها برای ساخت سر پناه از چسب موجود در بدن خود استفاده کرده و دانه‌های شن را در زیر آب به یکدیگر می‌چسبانند (شکل ۱۴). این چسب دارای چسبندگی سریع و قوی در زیر آب است و به سطوح مختلفی از جمله پلاستیک، شیشه، فلزات و مواد زیستی می‌چسبد و به گفته‌ی دانشمندان، مقاومت آن در برابر ترک‌خوردگی بسیار بالا است. چسب زیستی ترشح‌شده توسط این کرم‌ها می‌تواند در کاربردهای مختلفی از جمله ترمیم بافت‌های نرم و سخت و دندانپزشکی مورد استفاده قرار گیرد [۴۱].

ماده‌ی اصلی موجود در کرم و صدف‌های دریایی که موجب چسبندگی مناسب این چسب‌ها می‌شود، DOPA است. چسب کرم قلعه شنی از ترکیبات ساده‌تری نسبت به چسب صدف‌های دریایی تشکیل شده است و به همین خاطر برای کاربرد پزشکی به‌کار می‌رود [۴۲]. برخی از خواص و کاربرد چسب‌های مورد استفاده در بدن در جدول (۱) آورده شده است.

۴ نتیجه‌گیری

چسب ماده‌ای است که می‌تواند دو سطح را از طریق جذب فیزیکی یا جذب شیمیایی به یکدیگر اتصال دهد. چسب به دو صورت زیستی و غیرزیستی تقسیم‌بندی می‌شوند که نوع زیستی آن به‌عنوان چسب‌های مورد استفاده در بدن و نوع غیرزیستی در زمینه‌های مختلفی از جمله ورزشی، خودروسازی، صنایع دفاعی نظامی، نساجی، ساختمانی و غیره کاربرد فراوان دارد. چسب‌های



شکل ۱۴ تصویر کرم قلعه شنی [۳۶].

جدول ۱ انواع چسب‌های مورد استفاده در بدن همراه با کاربرد آن‌ها در پزشکی [۴۲].

عملکرد پزشکی	انواع چسب
کنترل خون‌ریزی، بستن زخم و اناستاموز بافت، کاهش اکیموز، تشکیل هماتوم، عایق‌بندی و ترمیم نشت، درمان پارگی، کنترل سوختگی و خون‌ریزی بعد از بریدن، ترمیم شکستگی استخوان	فیبرین طبیعی یا بیولوژیکی
قطع خون‌ریزی در جراحی‌های عمومی و عروقی، لوزه سوم و ستون فقرات، قطع خون‌ریزی جراحی رگ، صدمات رتروپریتوئن	کلاژن
قطع خون‌ریزی در جراحی‌های مختلف و آناتومی مکان‌های مختلف مثل استخوان ران، ترمیم قطع سرخرگ آئورت	ژلاتین
قطع خون‌ریزی زبانی، آناستوموز عصبی، هموستاز در سرخرگ کاروتید	پلی‌ساکارید
مهر و موم هوای ریه و بستن زخم پوست، بستن پارگی صلیبیه	کیتوسان
اتصال بافت‌ها حتی بعد از قرار گرفتن در محیط آبی	آلژینات
اتصال بافت غضروف مادری و کاشتن مواد زیستی	کوندروئتین سولفات
بستن زخم‌های پوستی، جراحی زیبایی، ترمیم پوست پیوندی، بستن بریدگی‌های کوچک، اندوسکوپی، لاپاراسکوپی، جراحی سنتی، روش‌های رادیوگرافی	سیانواکریلات مصنوعی و نیمه مصنوعی
قطع خون‌ریزی خط بخیه، جراحی زنان و زایمان و روده‌ی بزرگ، نشت مایع مغز نخاعی بعد از عمل جراحی خلفی، اتصال مجدد شبکیه چشم، آناستاموز عصب سیاتیک، بستن عروق، آب‌بندی نشت سیال، آب‌بندی نشت هوای ریه، قطع خون‌ریزی در محل آناستاموز، کالبد شکافی حاد آئورت	هیدروژل‌های پلیمری
ترمیم زخم قرنیه، برش آب مروارید قرنیه	دندیمرها
ترمیم استخوان، عایق کردن عروق پیوندی، قطع خون‌ریزی در عمل جراحی، جلوگیری از تشکیل سروما در محل تشکیل آبدومینوپلاستی	پلی‌یورتان
ترمیم غشا پاره‌شده‌ی کشنده در بارداری، پیوند در مکان‌های پرت در خارج کبد	چسب‌های صدف
آب‌بندی زخم‌ها و بخیه‌ها و جایگزین استپل	چسب مارمولک

مورد استفاده در بدن به سه گروه زیستی، سنتزی و تقلیدی دسته‌بندی می‌شوند. چسب‌های زیستی شامل پلی‌ساکارید (کیتوسان، کوندروئتین سولفات، دکستران)، فیبرینی، ژلاتین و کلاژن، چسب‌های سنتزی و نیمه‌سنتزی (سیانواکریلات، هیدروژل‌های پلیمری، دندریمر و یورتانی) و چسب‌های تقلیدی (جلبک قهوه‌ای، باکتری دریایی، مارمولک، قورباغه‌ی استرالیایی، صدف دریایی، کرم دریایی قلعه‌شنی) هستند. چسب‌های زیست‌تقلیدی یا با الهام‌گرفتن از جانوران و گیاهان یا از ترشح آن‌ها تهیه می‌شوند. ایجاد چسبندگی زیر آب و در محیط‌های خیس بسیار مورد توجه است که این نوع چسب‌ها همگی از این خاصیت برخوردار هستند. این چسب‌ها همگی حاوی پلیمر هستند یا پلیمرها در حین سخت‌شدن آن‌ها به‌وسیله‌ی واکنش شیمیایی پلیمری‌شدن افزایشی یا پلیمری‌شدن تراکمی حاصل می‌شوند. چسب‌های متعددی برای ترمیم شکستگی‌های استخوانی به‌کار می‌روند، اما هرکدام محدودیت‌هایی دارند که برای همه‌ی قسمت‌های بدن نمی‌توانیم از آن‌ها استفاده کنیم. در بین چسب‌های ارائه‌شده توسط محققان که برای بافت سخت مناسب بوده و از شرایط مطلوب برخوردار است، چسب‌هایی هستند که دارای ماده‌ی DOPA هستند. این ماده زیست‌سازگار است و ترکیب آن با پروتئین‌های مختلف موجب تهیه‌ی چسبی مطلوب برای بافت استخوانی می‌شود. اگرچه هنوز هیچ چسبی استحکام چسب‌های سیانواکریلات را ندارد، ولی محققان به علت ایجاد عفونت چسب‌های سیانواکریلاتی قادر به استفاده از آن‌ها نیستند.

مراجع

1. Adams D., Adhesive Bonding: Science, Technology and Applications, Woodhead Publishing, 2nd Edition, **2021**.
2. Pocius A.V., Adhesion and Adhesives Technology: An Introduction, Carl Hanser Verlag GmbH Co KG, 2nd Edition, **2021**.
3- Mazza P. P., Martini P., Sala B., A New Palaeolithic Discovery: Tar-hafted Stone Tools in a Europea Mid-pleistocene Bone-bearing Bed, *Journal of Archaeological Science*, 33, 1310-1318, **2006**.
4. Kozowyk P.R.B., Soressi M., Pomstra D., Langejans G.H.J., Experimental Methods for the Palaeolithic Dry Distillation of Birch Bark: Implications for the Origin and Development of Neandertal Adhesive Technology, *Scientific Reports*., 7, 2045-2322, **2017**.
5. Pocius A.V., Adhesion and Adhesives Technology, *Polymer* Int., 53, 1391-1396, **2004**.
6. Ali A., Rehman K., Majeed H., Khalid M.F., Akash M.S.H. Polysaccharide-based Adhesives, Green Adhesives: Preparation, In book: Properties and Applications, Wiley,165-180, **2020**.
7. Donkervolcke M.F., Burny D., Muster, Tissues and Bone Adhesives: Historical Aspects, *Biomaterials*, 19, 1461-1466, **1998**.
8. Thirunavukkarasu N.K., Dhinamala R., Moses Inbaraj, Production of Chitin from Two Marine Stomatopods Oratosquilla spp. (Crustacea), *J. Chem. Pharm. Res*., 3, 353-359, **2011**.
9. Pradip K.D., Joydeep D.V.S., Chitin T., Chitosan, Chemistry, Properties & Applications, *Journal of Scientific & Industrial Research*., 63, 20-31, **2004**.
10. Majeti N.V., Kumar R., A Review of Chitin and Chitosan Applications, *Reactive & Functional Polymers*, 46, 1–27, **2000**.
11. Nejati Hafdani F., Sadeghinia N., A Review on Application of Chitosan as a Natural Antimicrobial, World Academy of Science., 74, 257-261, 2011.
12. Mati-Baouche N., Elchinger P.H., Baynast H.D., Pierre G., Delattre C., Michaud P., Chitosan as an Adhesive, *European Polymer Journal.*, 60, 198-212, **2014**.
13. Heiss V., Kraus R., Schluckebier D., Stiller A.C., Wenisch S., Schnettler R., Bone Adhesives in Trauma and Orthopedic Surgery, *European Journal of Trauma*., 32, 141-148, **2006**.
14. No H.K., Meyers S.P., Preparation and Characterization of Chitin and Chitosan (A Review), *J. Aquatic Food product Technol.*, 4, 27-52, **1995**.
15. Gossen M.F.A., Applications of Chitin and Chitosan, Technomic Publishing Company Book, *Lancaster*, 503-509, **1997**.
16. Roberts G.A.F., Thirty Years of Progress in Chitin and Chitosan, *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivatives,* 13, 7-15, **2008**.
17. Gleghorn J.P., Christopher S.D., Cabodi M., Stroock A.D., Bonassar L.J., Adhesive Properties of Laminated Alginate Gels for Tissue Engineering of Layered Structures, *Journal of Biomedical Materials Research Part A.*, 85, 611-618, **2008**.
18. Berg A., Peters F., Schnabelrauch M., Biodegradable Methacrylate-based Adhesives for Surgical Applications, *Biological Adhesive Systems.*, 65, 261-272, **2010**.
19. Hoffmann B., Volkmer E., Kokott A., Augat P., Ohnmacht M., Sedlmayr N., Skchier M., Characterisation of a New Bioadhesive System Based on Polysaccharides with the Potential to be Used as Bone Glue, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20, 2001-2009, **2009**.
20. Ortiz A.D.C., Fideles S.O.M., Pomini K.T., Reis C.H.B., Bueno C.R.D.S., Pereira E.D.S.B.M., Rossi, J.D.O., Novais P.C., Pilon J.P.G., Rosa Junior G.M., Buchaim D.V., Effects of Therapy with Fibrin Glue Combined with Mesenchymal Stem Cells (MSCs) on Bone Regeneration: A Systematic Review, *Cells*, 10, 2323, **2021**.
21. Balcioglu S., Gurses C., Imren Ozcan I., Yildiz A., Koytepe S., Parlakpinar H, Vardi N., Ates B., Photocrosslinkable Gelatin/collagen Based Bioinspired Polyurethane-acrylate bone Adhesives with Biocompatibility and Biodegradability, *International Journal of Biological Macromolecules*, 192, 1344-1356, **2021**.
22. Liu Y., Sai C.N., Jiashing Y., Tsai W.B., Modification and Crosslinking of Gelatin-based Biomaterials as Tissue Adhesives, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 174, 316-323, **2019**.
23. Haider S., Park S.H., Preparation, Swelling and Electromechano-chemical Behaviors of a Gelatin–chitosan Blend Membrane, *Soft Matter.*, 4, 485-492, **2008**.
24. Lia Y.J., Barth_Es-Biesela D., Salsac A.V., Polymerization Kinetics of N-butyl Cyanoacrylate Glues Used for Vascular Embolization, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materialsjanuary*., 12, 1-29, **2017**.
25. Langlois J., AL E.T., The Use of 2-octylcyanoacrylate (Dermabond®) for the Treatment of Nail Bed Injuries in Children: Results of a Prospective Series of 30 Patients, J*ournal of Children's Orthopaedics*, 4, 61-65, **2010**.
26. Ninan L,. Monahan J., Stroshine R.L., Wilker J.J., Shi R., Adhesive Strength of Marine Mussel Extracts on Porcine Skin, *Biomaterials*, 24, 4091-4099, **2003**.

27. Pizzi A., Mittal K.L., Handbook of Adhesives Technology, Marcel Dekker, Inc, CRC Press, New York, 681-695, **2003**.
28. Leggat P.A., Smith D. R., Kedjarune V., Surgical Applications of Cyanoacrylate Adhesives: A Review of Toxicity, *ANZ Journal of Surgery*, 77, 209-213, **2007**.
29. Lee B.P., Huang K., Nunalee F.N., Shull K.R., Messersmith P.B., Synthesis of 3,4dihydroxyphenylalanine (DOPA) Containing Monomers and Their Co-Polymerization with PEG-diacrylate to form Hydrogels, *J Biomater Sci Polym Ed*., 15, 449-464, **2004**.
30. Chis A.A., Dobrea C., Morgovan C., Arseniu A.M., Rus L.L., Butuca A., Juncan A.M., Totan M., Vonica-Tincu A.L., Cormos G. and Muntean A.C., Applications and Limitations of Dendrimers in Biomedicine, *Molecules*, 25, 3982, **2020**.
31. Haofang Z., Xu G., He Y., Mao H., Kong D., Luo K., Tang W., Liu R., Gu Z., A Dual-Bioinspired Tissue Adhesive Based on Peptide Dendrimer with Fast and Strong Wet Adhesion, *Advanced Healthcare Materials*, 11, 2200874, **2022**.
32. Golling F.E., Polyurethanes for Coatings and Adhesives Chemistry and Applications, *Polymer International*, 68, 848-855, **2019**.
33. Rahman M.M., Kim H.D., Characterization of Waterborne Polyurethane Adhesives Containing Different Soft Segments, *Journal of Adhesion Science and Technology*, 21, 81-96, **2007**.
34. Fletcher R.L., Callow M.E., The Settlement, Attachment and Establishment of Marine Algal Spores, *British Phycological Journal*, 27, 303-329, **1992**.
35. Potin P., Leblanc C., Phenolic-based Adhesives of Marine Brown Algae, *Biological Adhesives.*, 42, 105-124, **2006**.
36. Yamada H., Guo Y., Matsumoto T., Effects of A Pectic Polysaccharide from a Medicinal Herb, the Roots of Bupleurum Falcatum l. On Interleukin 6 Production of Murine b Cells and b Cell Lines, *Immunopharmacology*., 49, 307-316, **2000**.
37. Sun W., Neuzil P., Kustandi T.S., The Nature of the Gecko Lizard Adhesive Force, *Biophysical Journal*, 89, 14-17, **2005**.
38. Graham L.D., Glattauer V., Huson M. G., Characterization of a Protein-based Adhesive Elastomer Secreted by the Australian Frog Notaden Bennetti, *Biomacromolecules*, 6, 3300–3312, **2005**.
39. Lee H., Lee B.P., Messersmith P.B., A Reversible Wet/dry Adhesive Inspired by Mussels and Geckos, *Nature*, 448, 338-341, **2007**.
40. Shahbazi S., Moztarzade F., Mir Mohamad Sadeghi G., Jafari Y., In Vitro Study of a New Biodegradable Nanocomposite Based on Polypropylene Fumarate as Bone Glue, *Materials Science and Engineering.*, 69,1201-1209, **2016**.
41. Shao H., A Water-borne Adhesive for Bone Repair Modeled After Sandcastle Worm Adhesive, *Biomacromolecules*, 72, 124-131, **2010**.
42. Duarte A.P, Coelho J.F., Bordado J.C., Cidade M.T., Gil M.H., Surgical adhesives: Systematic Review of the Main Types and Development Forecast, *Progress in Polymer Science*, 37,1031-1050, **2012**.