

مروری بر صمغ کتیرا و استفاده از آن در زیست‌پزشکی

مسلم توکل*⁺

مجتمع پژوهشی ایران مرکزی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، یزد، ایران

محمد امین محمدی‌فر

گروه پژوهشی مهندسی تولید فراورده‌های غذایی، انستیتو ملی غذا، دانشگاه صنعتی دنا، لینک بای، دانمارک

چکیده: کتیرا پلی‌ساکاریدی آنیونی است که از گونه‌های آسیایی گون ترشح می‌شود و ایران بزرگ‌ترین تولید کننده آن در جهان است. مهم‌ترین ویژگی کتیرا، قوام دهندگی و کاهش کشش سطحی به صورت همزمان است. این ماده از قدیم دارای کاربرد گسترده در صنایع غذایی، دارویی، آرایشی، نساجی و پزشکی بوده است. متأسفانه در دهه‌های پیشین به دلیل برخی مسئله‌ها مانند وقوع جنگ بین ایران و عراق و استفاده از صمغ‌های ارزان‌تر و دارای کیفیت ثابت‌تر مثل زانتان، بازار فروش کتیرا کاهش چشمگیری یافته است. البته در سال‌های اخیر با توجه به ویژگی‌های دلخواه این ماده، سیر افزایشی فزاینده برای ایجاد فرصت‌های جدید استفاده از کتیرا به ویژه در زیست‌پزشکی آغاز شده است. در این مطالعه، پس از اشاره به ویژگی‌های کتیرا، پژوهش‌های انجام شده اخیر با موضوع کاربردهای نوین کتیرا در زیست‌پزشکی مرور شده است. به طور کلی، کتیرا دارای قدرت جذب آب، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری مناسب و پتانسیل بالایی برای اصلاح شیمیایی و فیزیکی است و به دلیل داشتن مونوساکاریدهای ویژه، قابلیت ویژه‌ای برای استفاده در مهندسی بافت و رهایش ژن و دارو دارد. بنابراین به نظر می‌رسد در آینده به عنوان یک گزینه امیدوار کننده، کاربردهای کتیرا در زیست‌پزشکی گسترش یابد. در این راستا انجام پژوهش‌های پیش‌تر برای کسب دانش کافی از ویژگی‌های کتیرا و گسترش ویژگی‌ها و کاربردهای این صمغ ضروری است. البته باید توجه داشت برخی ویژگی‌ها مانند نسبت جزء محلول به نامحلول، ترکیب درصد مونوساکاریدها، درجه متوکسیلاسیون و استیلاسیون و در نتیجه رفتار رئولوژیکی، قدرت کاهش کشش سطحی، افزایش قوام، گستره واکنش و برهمکنش‌های شیمیایی، چگونگی برهمکنش با یون‌های فلزی و پروتئین‌ها و بسیاری دیگر از ویژگی‌های صمغ به دست آمده از گونه‌های گوناگون متفاوت است.

واژه‌های کلیدی: کتیرا؛ گون؛ ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی؛ ویژگی‌های زیستی؛ کاربردهای زیست‌پزشکی؛ هیدروژل.

KEYWORDS: Tragacanth gum; Astragalus; Physicochemical properties; Biological properties; Biomedical applications.

مقدمه

با توجه به ویژگی‌های مناسب و سابقه کاربرد کتیرا در پزشکی سنتی، ایجاد فرصت‌های جدید استفاده از این ماده به ویژه در پزشکی و زیست‌پزشکی امکان‌پذیر به نظر می‌رسد. لازمه این امر کسب دانش کافی در مورد ویژگی‌های این ماده و انجام مطالعه‌های جامع برای بهبود ویژگی‌ها و ایجاد زمینه‌های جدید کاربرد برای این صمغ است. در سال‌های اخیر مطالعاتی، به‌ویژه در محیط‌های دانشگاهی و پژوهشی ایران، برای شناخت بهتر اجزای تشکیل دهنده ساختار و ویژگی‌های گوناگون کتیرا و همچنین بهبود ویژگی‌های کتیرا برای گسترش کاربردهای این ماده انجام شده است. در این پژوهش پس از ارایه ویژگی‌های کتیرا، مروری بر مطالعه‌های یاد شده صورت می‌گیرد و امکان استفاده از کتیرا در کاربردهای جدید زیست‌پزشکی بحث و بررسی می‌شود.

ویژگی‌های کتیرا

ساختار شیمیایی

کتیرا، درشت‌مولکولی پلی‌ساکاریدی تشکیل شده از مونوساکاریدهای اسیدی و آنیونی به همراه مقداری نمک‌های کلسیم، منیزیم و پتاسیم و مقدار اندکی پروتئین است. این صمغ از یک بخش محلول و یک بخش نامحلول متورم شونده در آب تشکیل شده است. بخش نامحلول تورم‌پذیر در بیش‌تر مراجع باسورین^(۴) و بخش محلول تراگاکانتین^(۵) یا تراگانتیک اسید^(۶) نام داده شده است. تاکنون مطالعه‌های زیادی برای شناسایی دقیق ساختار شیمیایی و اجزای تشکیل دهنده کتیرا انجام شده است ولی به دلیل پیچیدگی ساختار و تنوع و تفاوت اجزا در گونه‌های گوناگون، نتیجه‌های دقیق و همانندی به‌دست نیامده است. ساختار و ترکیب اجزای صمغ کتیرا بسته به گونه گیاه، زمان و مکان رویش، تغییرهای آب و هوا و روش جمع‌آوری متفاوت است. واحدهای مونوساکاریدی تشکیل دهنده این صمغ شامل آلفا-دی گالاکترونیک اسید^(۷)، آلفا-دی-گالاکترونیک اسید متیل استر^(۸)، ال-آرابینوز^(۹)، بتا-دی-زایلوز^(۱۰)، بتا-دی-گالاکتوز^(۱۱) و آلفا-ال-فوکوز^(۱۲) هستند. ترکیب درصد مونوساکاریدهای یاد شده

کتیرا صمغی طبیعی است که از دسته‌ای از گیاهان روینده در منطقه‌های مرتفع آسیا در محدوده ترکیه تا افغانستان با نام گون (آستراگالوس^(۱)) ترشح می‌شود. بوته گیاه کتیرا با ارتفاعی بین ۰/۱ تا ۱ متر در ناحیه‌های مرتفع و صحراهای ایران، ترکیه، عراق، سوریه، لبنان، افغانستان، پاکستان و روسیه یافت می‌شود. گونه‌های گوناگون بوته کتیرا در بیش‌تر نقطه‌های ایران به ویژه در ناحیه مرکزی به طرف غرب کشور و در ناحیه‌های کوهستانی زاگرس پراکنده است [۱]. ایران و پس از آن ترکیه بزرگ‌ترین تولید کنندگان کتیرا در جهان هستند و کتیرای ایرانی دارای بالاترین کیفیت در بین کتیراهای تولید شده در کشورهای همسایه است [۱]. کتیرای ایرانی در ۱۲ رده گوناگون شامل ۵ رده نواری^(۲) و ۷ رده پرک^(۳) برای فروش و صادرات دسته‌بندی می‌شود. رده نواری دارای رنگ شفاف و رده پرک تیره رنگ است. در جدول ۱ تعدادی از معروف‌ترین گونه‌های گیاه ترشح کننده صمغ کتیرای ایرانی معرفی شده است [۲].

کتیرا از دیرباز کاربرد گسترده‌ای در صنایع غذایی، آرایشی و بهداشتی، کاشی و سرامیک، نساجی و طب سنتی داشته است. کتیرا همراه با داشتن خاصیت کاهش کشش بین سطحی، می‌تواند در نقش قوام دهنده عمل نماید. این دو خاصیت کاربرد این ماده را در صنایع غذایی، دارویی و آرایشی افزایش داده است [۳، ۴]. متأسفانه در چند دهه پیشین با توجه به مسائل سیاسی و اقتصادی حاکم بر رابطه کشورها، وقوع جنگ بین دو کشور اصلی تولید کننده این ماده یعنی ایران و عراق و همچنین استفاده از صمغ‌های ارزان‌تر و دارای کیفیت ثابت‌تر مانند زانتان و گوار در صنایع غذایی، بازار فروش کتیرا کاهش یافته است. به صورتی که فروش سالانه این صمغ از بیش از ۴۰۰۰ تن برای صادرات در سال‌های ۱۹۷۰ تا ۱۹۸۰ میلادی به تولید کلی ۳۰۰ تن در سال‌های منتهی به ۲۰۰۳ میلادی کاهش یافته است. قیمت فروش کتیرای نواری با کیفیت پایین ۳۰۰۰-۴۰۰۰ دلار آمریکا برای هر تن و برای بهترین کیفیت ۲۲۰۰۰ دلار آمریکا برای هر تن گزارش شده است [۱].

(۱) Astragalus

(۲) Ribbon Grade

(۳) Flake Grade

(۴) Bassorin

(۵) Tragacanthin

(۶) Tragacanthic Acid

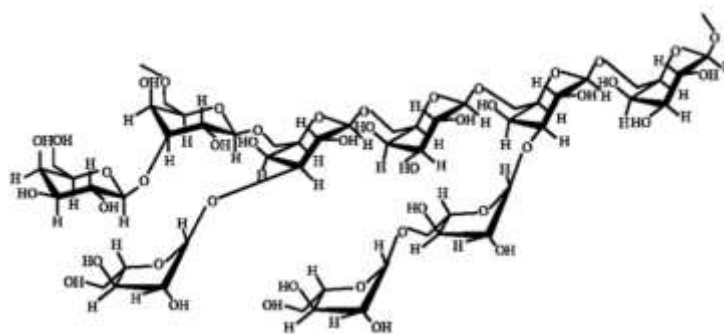
(۷) α -D-Galacturonic Acid(۸) α -D-Galacturonic Acid Methyl Ester

(۹) L-Arabinose

(۱۰) β -D-xylose(۱۱) β -D-Galactose(۱۲) α -L-Fucose

جدول ۱- تعدادی از معروف ترین گونه های گیاه ترشح کننده صمغ کتیرای ایرانی.

ردیف	منطقه جغرافیایی رویش	نام علمی گیاه
۱	اصفهان و نقاط استپی مانند همدان، کردستان، بهبهان و دامنه های البرز	<i>Astragalus gossypinus</i>
۲	شاهرود	<i>Astragalus flucosus</i>
۳	اسفراین	<i>Astragalus rahensis</i>
۴	کردستان	<i>Astragalus gummifer</i>
۵	شرق ایران	<i>Astragalus keratensis</i>
۶	زاگرس	<i>Astragalus microcephalus</i>



شکل ۱- ساختار شیمیایی آرابینوگالاکتان [۷].

بدنه اصلی تراگانتیک اسید از مونومرهای آلفا - دی - گالاکترونیك اسید تشکیل شده است که با پیوندهای آلفا (۱-۴) به هم متصل شده اند. در برخی مونوساکاریدهای زنجیره، یک یا چند عدد از شاخه های جانبی مانند بتا - دی - زایلوپیرانوز، آلفا - ال - فوکوپیرانوزیل - دی - زایلوپیرانوز^(۳) و بتا - دی - گالاکتوپیرانوزیل - دی - زایلوپیرانوز^(۴) در گروه های هیدروکسیلی جایگزین هیدروژن شده است [۸، ۹]. همچنین در تعدادی از مونومرهای گالاکترونیك اسید زنجیره اصلی، گروه کربوکسیلیک اسید متیل استر جایگزین گروه کربوکسیل شده است. افزون بر این، وجود مقدار اندکی دی - گلوکورونیک اسید و آلفا-دی-گلوکورونیک اسید متیل استر در ساختار تراگانتیک اسید گزارش شده است [۵]. نمای کلی ساختار شیمیایی تراگانتیک اسید در شکل ۲ نشان داده شده است. باسورین دارای وزن مولکولی بالا و شکل مولکولی میله مانند^(۵) است.

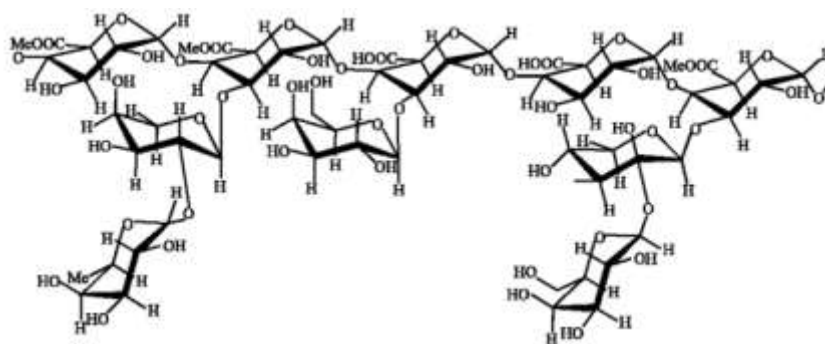
و همچنین درجه متیل استری شدن گروه های اسیدی و همچنین درجه استیلی شدن^(۱) در گونه های گوناگون کتیرا متفاوت هست. در مورد ساختار و اجزای تشکیل دهنده بخش محلول و نامحلول کتیرا گزارش های متفاوت و گاهی متناقض وجود دارد. همه پژوهشگران بر این عقیده هستند که بخش محلول دارای مقداری آرابینوگالاکتان^(۲) است. ساختار شیمیایی آرابینوگالاکتان در شکل ۱ نشان داده شده است. آرابینوگالاکتان از زنجیره خطی مونومرهای دی - گالاکتوپیرانوز تشکیل شده است که در آن زنجیره های شاخه ای ال - آرابینوفورانوز به برخی جایگاه های کربن دوم، سوم و یا پنجم واحدهای گالاکتوزی متصل شده اند. اتصال ها در زنجیره اصلی گالاکتوزی به دو شکل (۱-۴) و (۱-۳) است [۵]. البته، برخی پژوهشگران معتقدند ساختار این بخش بسیار پیچیده تر از ساختار توضیح داده شده است [۶].

(۱) Acetylation Degree

(۲) Arabinogalactan

(۳) 2-O- α -L-Fucopyranosyl-D-Xylopyranose(۴) 2-O- β -D-Galactopyranosyl-D-Xylopyranose

(۵) Rodlike



شکل ۱- ساختار شیمیایی تراگانتیک اسید [۷].

به کتیرای اصفهان است. از طرفی در همه صمغ‌ها بخش محلول دارای مقدار بیشتری گالاکترونیك اسید و همچنین مقدار کمتری فوکوز و زایلوز نسبت به بخش نامحلول است. درصد رامنوز و گلوکورونیک اسید، به تقریب در همه صمغ‌ها مساوی و به ترتیب ۲۲-۱۳ و کم‌تر از ۱۰ میلی گرم بر گرم صمغ است. همچنین رابطه مستقیمی بین مقدار فوکوز، زایلوز و گالاکترونیك اسید و مقدار آرابینوز و گالاکتوز در صمغ‌های گوناگون وجود دارد. درصد گروه متوکسیل در صمغ‌های گوناگون در بازه ۱۷-۵۵ میلی گرم بر گرم متغیر است و به جز یک مورد تناقض در مورد کتیرای شاهرود، درصد گروه‌های متوکسیل در بخش محلول بیش‌تر از بخش نامحلول است. رابطه مستقیم و خطی بین درصد گروه‌های متوکسیل و گالاکترونیك اسید در کل صمغ، دلیلی است بر این که گروه‌های متوکسیل به مونوساکارید گالاکترونیك اسید استخلاف شده‌اند [۳].

ویژگی‌های فیزیکی

ویژگی‌های فیزیکی کتیرا وابسته به عامل‌های گوناگونی از جمله نوع گیاه ترشح کننده و زمان برداشت آن است. از مهم‌ترین ویژگی‌های فیزیکی کتیرا می‌توان به پایداری در برابر محیط اسیدی، گرانیوی بالا، خاصیت همزمان قوام‌دهی و کاهش کشش سطحی و ... اشاره کرد.

pH محلول آبی کتیرا بین ۵-۶ متغیر است. کتیرا صمغی مقاوم در مقابل محیط اسیدی است و گرانیوی محلول آن در pH بین ۲ تا ۱۰ تغییر چندانی نمی‌کند. برای نمونه گرانیوی محلول

در برخی گونه‌های کتیرا، باسورین به صورت جزئی در محیط قلیایی حل می‌شود [۹]. برخی پژوهشگران گزارش داده‌اند که دو بخش تراگانتیک اسید و باسورین در اتانول نامحلول هستند و آرابینوگالاکتان در مخلوط اتانول و آب با نسبت ۷۰ به ۳۰ محلول است [۱۰، ۵]. بنا بر نتیجه‌های مطالعه‌های انجام شده، ترکیب درصد گالاکترونیك اسید، فوکوز، آرابینوز و گروه‌های متوکسیل و استیل در محلول و نامحلول بودن بخش‌ها اثرگذار هستند [۱۱]. گروهی از پژوهشگران معتقدند در بخش محلول صمغ، درصد گالاکترونیك اسید و گروه‌های متوکسیل بالاتر از بخش متورم شونده است و گروهی دیگر معتقدند در بخش محلول درصد گروه‌های متوکسیل کمتر است. همچنین برخی پژوهشگران معتقدند نوع کتیرایی که دارای درصد بیش‌تری یورونیک اسید است، دارای مقدار بیشتری گروه‌های متوکسیل و همچنین گرانیوی ذاتی بالاتری در محلول آبی است.

بر اساس نتیجه‌های مطالعه انجام شده توسط گولیتی^(۱) و همکاران [۳]، در بین کتیراهای ایران، کتیرای به‌دست آمده از گون‌های منطقه شاهرود (استراگالوس فلوکوسوس^(۲))، که از این پس کتیرای شاهرود خوانده می‌شود، دارای بالاترین نسبت وزنی بخش محلول به نامحلول (۷۶ به ۲۴) و کتیرای مفتولی به‌دست آمده از گون‌های منطقه اصفهان (استراگالوس گوسیپینوس^(۳))، که از این پس کتیرای اصفهان خوانده می‌شود، دارای پایین‌ترین نسبت بخش محلول به نامحلول (۳۵ به ۶۵) است. ترکیب درصد گالاکترونیك اسید بین ۱۰۰-۳۳۵ میلی گرم بر گرم در صمغ‌های گوناگون متفاوت و بالاترین درصد گالاکترونیك اسید، مربوط

(۱) Gavlighi

(۲) *Astragalus Flucosus*(۳) *Astragalus Gossypinus*

کمتر از ۱ بر ثانیه شبه نیوتنی است و با افزایش سرعت برشی شبه پلاستیک می‌شود، رفتار رئولوژیکی محلول باسورین در کل بازه‌ی یاد شده شبه پلاستیک است. گرانروی باسورین در شرایط یکسان از گرانروی تراگانتیک اسید بیش‌تر است و گرانروی کتیرا بین این دو قرار دارد [۵].

با توجه به وجود تعداد زیادی گروه کربوکسیل در ساختار کتیرا، گرانروی این ماده در قدرت یونی و pH های گوناگون تغییر می‌کند. مطابق نتیجه‌های پژوهش انجام شده توسط گران^(۴) و همکاران [۱۱]، بالاترین گرانروی محلول در محدوده pH بین ۵ تا ۶ است و با کاهش pH به دلیل کاهش تفکیک یونی گروه‌های کربوکسیلی، گرانروی کاهش می‌یابد. مطابق نتیجه‌های مطالعه بلاغی^(۵) و همکاران [۱۶]، هیدروکلئید کتیرای گونه اصفهان در محلول سدیم کلرید، دارای بالاترین انرژی فعال‌سازی جریان در بین ۶ گونه کتیرای ایرانی مطالعه شده است. این مسئله نشان دهنده وابستگی بیشتر رفتار گرانروی این صمغ به حضور نمک در مقایسه با کتیرای گونه‌های دیگر است.

نتیجه‌های مطالعه گران^(۴) و همکاران [۱۱] در بازه دمایی ۲۵-۹۰ درجه سلسیوس و محمدی‌فر^(۴) و همکاران [۵] (بر روی کتیرای اصفهان) در بازه دمایی ۵-۵۵ درجه سلسیوس نشان می‌دهد که گرانروی محلول کتیرا با افزایش دما کاهش می‌یابد و کاهش دوباره دما موجب افزایش دوباره گرانروی می‌شود ولی این برگشت تا مقدار اولیه نیست. دلیل این امر آبکافت خود به خودی و تجزیه گرمایی کتیرا در محلول آبی و همچنین شکسته شدن تعدادی از گروه‌های متوکسیل موجود در ساختار با افزایش دما بیان شده است [۵، ۱۱]. همچنین مطالعه‌های انجام شده نشان می‌دهد اعمال تنش‌های مکانیکی، امواج فراصوت و تابش گاما می‌تواند موجب کاهش وزن مولکولی و گرانروی محلول کتیرا به صورت گسترده شود. تأثیر امواج فراصوت و تابش گاما وابستگی بالایی به گونه کتیرا، شدت انرژی اعمال شده، فاز انجام فرایند و غلظت محلول در صورت انجام فرایند در فاز محلول دارد [۱۷، ۱۸].

ویژگی‌های زیستی

کتیرا به عنوان ماده «به طور کلی ایمن^(۶)» در آمریکا شناخته می‌شود

۱٪ کتیرا در محیط اسید استیک ۱٪ با گذشت ۲۱ روز تنها در حدود ۲۵٪ کاهش یافته است [۱۲]. مدت زمان ماندگاری محلول آبی کتیرا بدون کاهش گرانروی، در دمای ۴ درجه سلسیوس بیش از ۶ ماه بیان شده است. پایداری گرمایی کتیرا در مقایسه با برخی صمغ‌ها کمتر است و آغاز تخریب گرمایی آن در دمای حدود ۲۵۲ درجه سلسیوس گزارش شده است. همچنین انرژی فعال‌سازی تخریب کتیرا برابر ۲۵۸ kJ/mol اندازه‌گیری شده است [۱۳]. پایدارسازی تعلیق‌ها توسط کتیرا به افزایش گرانروی فاز آبی و همچنین کاهش کشش سطحی به دلیل جذب/رسوب صمغ در سطح مشترک فازها نسبت داده شده است. کتیرای گونه اصفهان بهترین عملکرد را در بین گونه‌های ایرانی در پایدارسازی تعلیق کننده دارد [۱۴، ۱۵].

ویژگی‌های رئولوژیکی

گرانروی و ویژگی‌های رئولوژیکی در کتیراهای به‌دست آمده از گونه‌های گوناگون، متفاوت است. به صورت کلی، کتیرا به سرعت آب را جذب کرده و پس از اختلاط کافی به شکل یک محلول گرانرو یا نیمه ژل در می‌آید. گرانروی بالای محلول کتیرا ناشی از ویژگی‌های مولکولی این ماده است. بسته به گونه گیاه ترشح کننده، بازه گسترده‌ای از گرانروی در بازه ۰/۱ تا ۳/۵ پاسکال بر ثانیه برای محلول آبی این صمغ گزارش شده است [۱۶]. در بین ۶ گونه کتیرای ایرانی مطالعه شده، بالاترین ضریب قوام مربوط به کتیرای به‌دست آمده از گونه آستراگالو کامپکتوس^(۱) و کم‌ترین آن مربوط به کتیرای به‌دست آمده از گونه‌های منطقه اسفراین (آستراگالوس راهنسیس^(۲)) است. مقدار ثابت آلفا در معادله مارک-هونینک^(۳) برای بخش محلول کتیرای گونه اصفهان در حضور نمک و دمای ۲۵ درجه سلسیوس برابر ۰/۸۷ است. این عدد نشان‌دهنده وجود پلیمر ماریچ نیمه منعطف در حلال خوب است [۵].

تغییر رفتار گرانروی کتیرا نسبت به تنش مانند سیال‌های شبه پلاستیک است. بدین ترتیب که با افزایش تنش برشی، گرانروی محلول کتیرا کاهش می‌یابد و با کاهش تنش برشی اعمالی به صورت برگشت‌پذیر به نقطه اولیه برمی‌گردد. در حالی که رفتار رئولوژیکی محلول تراگانتیک اسید در سرعت‌های برشی محدود

(۱) *Astragalus Compactus*

(۲) *Astragalus Rahensis*

(۳) Mark-Houwink Equation

(۴) Gralén

(۵) Balaghi

(۶) Mohammadifar

(۷) GRAS

سلول‌های فیبروپلاست پوست می‌شود و کلسیم نقش مهمی در هم‌ایستایی بهنجار^(۶) پوست پستانداران دارد [۲۳].

کاربردهای سنتی و متداول کتیرا

کتیرا از زمان‌های کهن در بسیاری از صنایع از جمله صنایع غذایی، آرایشی و بهداشتی، نساجی، کاشی و سرامیک و رنگ کاربرد داشته است. این صمغ در صنایع غذایی به عنوان قوام دهنده، تعلیق کننده و پایدار کننده در فراورده‌های گوناگون مانند بستنی، نوشیدنی، شیرینی، شکلات، سس و پاستیل استفاده می‌شود. کتیرا از یک سو، گرانبوی فاز آبی را افزایش می‌دهد و خاصیت قوام‌دهندگی دارد و از سوی دیگر کشش بین سطحی روغن و آب را در تعلیق، کاهش می‌دهد. بنابراین با افزودن این ماده نیاز به افزودن قوام دهنده و مواد فعال سطحی از بین می‌رود. پایداری در محیط اسیدی، مهم‌ترین ویژگی کتیرا برای استفاده در نقش قوام دهنده و پایدار کننده در صنایع غذایی است [۵، ۳، ۱].

این صمغ در پزشکی سنتی در نقش مرهم سوختگی و التیام دهنده زخم‌های سطحی استفاده شده است. مصرف کتیرا موجب تحریک سامانه ایمنی بدن شده و برای تقویت سامانه ایمنی بدن افرادی که شیمی درمانی شده‌اند توصیه می‌شود. همچنین این ماده برای درمان عفونت مثانه و جلوگیری از تشکیل سنگ‌های کلیوی توصیه می‌شود. این ماده برای درمان بسیاری از عفونت‌ها به خصوص بیماری‌های ویروسی و همچنین بیماری‌های تنفسی توصیه می‌شود.

کتیرا در خمیر دندان، کرم‌ها و لوسیون‌های پوستی و مرطوب کننده‌ها در نقش معلق کننده، پایدار کننده و روان‌ساز و در صنایع چاپ، نقاشی و خمیر رنگ هنرمندان در نقش پایدار کننده و عامل پراکنش^(۷) کاربرد دارد [۱]. صمغ کتیرا در صنایع دارویی به عنوان یک عامل تعلیق کننده برای جلوگیری از رسوب‌دهی مواد نامحلول و پایدارسازی تعلیق‌های دارویی روغن در آب و آب در روغن استفاده می‌شود. همچنین در قرص‌های رهایش تأخیری در نقش پرکننده و عامل ایجاد تأخیر، به طور معمول به صورت مخلوط با موادی مانند گلیسرین، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و ... استفاده می‌شود [۲۱، ۱]. بر اساس مطالعه‌ای که در سال

و مصرف مقدرهای بالای آن توسط انسان به خوبی تحمل می‌شود. این ماده به عنوان افزودنی مواد غذایی، در محدوده ۰/۳-۱/۳ درصد وزنی، از سازمان غذا و داروی آمریکا^(۸) مجوز مصرف دارد و نام آن در فهرست افزودنی‌های غذایی پذیرفته شده توسط کمیته پژوهشی غذای اروپا^(۹) آورده شده است [۳، ۱]. مصرف کتیرا فعالیت موتاسیونی بر حیوان‌ها و انسان ندارد و هیچ علامتی مبنی بر ایجاد نقص در جنین^(۳) موش با خوراک‌دهی ۱۲۰۰ میلی‌گرم این ماده بر گرم وزن حیوان دیده نشده است [۱۹]. مصرف روزانه کتیرا، به دلیل جذب کلسترول توسط گروه‌های متیل‌استری، از افزایش کلسترول خون جلوگیری می‌کند. البته در برخی از پژوهش‌ها اشاره شده است که کتیرا می‌تواند در پاره‌ای از موارد حساسیت‌زا باشد. مصرف طولانی مدت کتیرا موجب تشدید فعالیت طحال می‌شود. همچنین کتیرا دارای فعالیت ضد ویروسی بوده و در پزشکی سنتی چین برای درمان بسیاری از عفونت‌ها توصیه می‌شود.

مطالعه‌های برون‌تنی نشان می‌دهد اثر سمیت کتیرا (گونه‌های مطالعه شده: اصفهان و شاهرود) بر روی سلول‌های بنیادی و سرطانی انسانی در محیط برون‌تنی نسبت به پلیمرهای زیستی مورد استفاده مانند کیتوزان و زایلوگلوکان کمتر است و همچنین در غلظت‌های پایین، کتیرا اثر مثبتی بر روی رشد سلول‌های یاد شده داشته است [۱۲، ۲۰]. چسبندگی سلول‌های رده L929 انسانی به فیلم کتیرای شبکه‌ای شده با یون‌های فلزی سه ظرفیتی آهن نسبت به فیلم آلژینات شبکه‌ای شده با یون‌های یاد شده، بهتر است. دلیل این امر به برهمکنش مناسب سلول‌ها با قندهای موجود در شاخه‌های جانبی کتیرا، مانند فوکوز، نسبت داده شده است [۲۱]. همچنین نتیجه‌های مطالعه حائری^(۴) و همکاران [۲۲] نشان می‌دهد که کتیرا نقش مثبتی در فرایند تمایز استئوژنیک^(۵) سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی دارد. همچنین نتیجه‌های مطالعه‌های پژوهشگران، نشان داده است که استفاده از این ماده بر روی زخم، موجب افزایش سرعت بهبود و بسته شدن زخم می‌شود. دلیل این امر به وجود ترکیب آرابینوگالاکتان و همچنین مواد معدنی مانند کلسیم، منیزیم و پتاسیم در کتیرا نسبت داده شده است. آرابینوگالاکتان موجب تحریک تکثیر و افزایش زنده‌مانی

(۱) U.S. Food and Drug Administration (FDA)

(۲) Scientific Committee for Food of the European Community

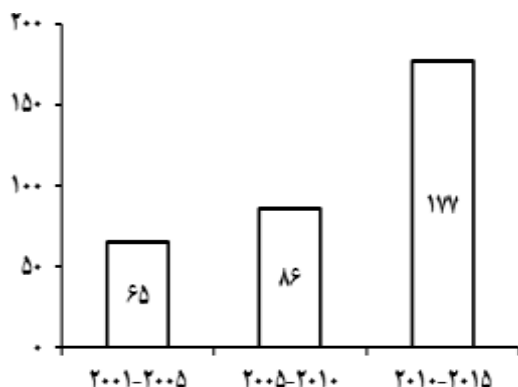
(۳) Teratogenicity

(۴) Haeri

(۵) Osteogenic Differentiation

(۶) Normal Homeostasis

(۷) Dispersing Agent



شکل ۳- تعداد مقاله‌های علمی - پژوهشی منتشر شده در مجله‌های معتبر بین‌المللی در ارتباط با کتیرا در سال‌های گوناگون.

به همین ترتیب مطابق جستجوی انجام شده در پایگاه اینترنتی پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران (ایرانداک)^(۳)، تعداد پایان‌نامه‌های کارشناسی ارشد و دکتری تخصصی (دفاع شده) ثبت شده در پایگاه یاد شده بر روی صمغ کتیرا از ۱۷ عدد در سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۹۰ به ۲۹ عدد در سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۹۳ افزایش یافته است. نکته دارای اهمیت دیگر افزایش تعداد دانشگاه‌ها و پژوهشگاه‌هایی که بر روی این ماده پژوهش کرده‌اند از تعداد ۱۰ به ۱۵ عدد در بازه سال‌های یاد شده است که نوید دهنده گسترش توجه به این ماده در سال‌های اخیر در بین پژوهشگران ایرانی است. در جدول ۲ به برخی مقاله‌های علمی - پژوهشی منتشر شده در ژورنال‌های معتبر بین‌المللی در رابطه با کتیرا اشاره شده است.

مروری بر پژوهش انجام شده برای توسعه کاربردهای کتیرا در زیست پزشکی

هیدروژل‌های فیزیکی و شیمیایی

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی پلیمری هستند که به طور معمول از پلیمرهای طبیعی و یا مصنوعی با ایجاد اتصال‌های عرضی فیزیکی یا شیمیایی بین زنجیرهای پلیمری تهیه می‌شوند. سامانه‌های یاد شده به دلیل داشتن ساختار آب‌دوست و شبکه‌ای شده، می‌توانند بدون حل شدن مقدار زیادی از آب را جذب کرده و ضمن تورم، آب را در ساختار خود نگه دارند. ویژگی‌های یگانه هیدروژل‌ها به ویژه نوع تهیه شده از پلیمرهای طبیعی، از جمله زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، نزدیکی ویژگی‌ها به بافت‌های زنده و حفظ ویژگی‌های داروهای پروتئینی

۲۰۱۳ میلادی انجام شده است [۲۴]، کتیرا سهم ۹ درصدی را در بین پلیمرهای طبیعی مورد استفاده در قرص‌های رهایش تأخیری دارو دارد. کتیرا با بیش‌تر صمغ‌ها و پلی‌ساکاریدها مانند نشاسته، مشتق‌های سلولز، صمغ گوار و زانتان امتزاج‌پذیری مناسبی دارد و تأثیر آمیزه‌سازی کتیرا با پلیمرهای دیگر مانند هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، کلاژن و ... بر روی سرعت رهایش از سامانه‌های رایج رهایش تأخیری دارو موضوع تعدادی از پژوهش‌های انجام شده در مورد کتیرا بوده است [۲۸-۲۵].

اصلاح ویژگی‌ها و توسعه کاربردهای کتیرا در زمینه زیست پزشکی

امکان اصلاح ویژگی‌ها و مطالعه آماری روند پژوهش‌های انجام شده با محوریت کتیرا

همان‌گونه که در بخش‌های پیش اشاره شد، کتیرا از سوی نهادهای مرتبط بین‌المللی به عنوان یک ماده ایمن برای استفاده در صنایع غذایی و دارویی به تأیید رسیده و دارای کاربرد گسترده در صنایع غذایی، دارویی و بهداشتی است و مطابق پژوهش‌های جدید زیست‌سازگاری آن تأیید شده است. از سوی دیگر وجود تعداد زیادی گروه‌های کربوکسیل، هیدروکسیل و متوکسیل در ساختار، ماهیت یونی و امکان برهمکنش با فلزها و پلیمرهای دارای بار مخالف و امتزاج‌پذیری این ماده با صمغ‌ها و بسیاری از پلیمرهای دیگر، انجام اصلاح‌های شیمیایی و فیزیکی بر روی این ماده را امکان‌پذیر می‌سازد. افزون بر این، تنوع ساختار و ویژگی‌ها در گونه‌های گوناگون، با وجود ایجاد برخی مشکلات، می‌تواند به عنوان یک برتری برای گسترش کاربرد این ماده تلقی شود. در دهه اخیر پژوهش بر روی شناخت و اصلاح ویژگی‌ها و گسترش کاربردهای این ماده به ویژه در زمینه زیست پزشکی و صنایع غذایی و آرایشی و بهداشتی روند رو به رشدی داشته است. در این مقاله با تمرکز بر روی بحث زیست‌پزشکی به این موضوع پرداخته خواهد شد.

با توجه به نتیجه‌های جستجوی تحلیلی انجام شده بر روی کلمه کلیدی کتیرا در پایگاه استنادی اسکوپوس^(۱) (شکل ۳)، تعداد مقاله‌های علمی منتشر شده در ژورنال‌های علمی پژوهشی بین‌المللی از ۶۵ عدد در سال‌های ۲۰۰۱-۲۰۰۵ با روند صعودی به ۸۶ و ۱۷۷ عدد در سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۱۰ و ۲۰۱۱-۲۰۱۵ میلادی افزایش یافته است.

(۱) www.scopus.com

(۲) www.irandoc.ir

جدول ۲- برخی مقاله‌های علمی - پژوهشی منتشر شده در مجله‌های معتبر بین‌المللی در رابطه با کتیرا.

ردیف	زمینه	موضوع
۱	خصوصیت‌سنجی	بررسی ساختار شیمیایی و ویژگی‌های رئولوژیکی [۳۴ - ۲۹، ۱۶، ۶ - ۳]
		بررسی خواص گرمایی [۳۳، ۱۳]
		ارزیابی ایمنی‌شناسی، آلرژی‌زایی [۳۶، ۳۵] و سمیت و سرطان‌زایی [۳۸، ۳۷]
		ارزیابی خواص ضد ویروسی [۴۰، ۳۹] و خواص ضد سرطانی [۴۲، ۴۱]
		مطالعه هم‌دمای جذب آب [۴۳]
۲	زیست‌پزشکی و زیست‌فناوری	بررسی تأثیر امواج فراصوت [۱۸] و پرتودهی گاما [۴۴، ۱۷] بر وزن مولکولی و خواص صمغ
		اصلاح خواص میکروذرات حامل دارو با آلیاژسازی [۲۵، ۲۶، ۴۵-۴۷]
		تهیه هیدروژل درجا تشکیل شونده آنزیمی با استفاده از کتیرای عامل‌دار شده با گروه تیرامینی [۴۹، ۴۸، ۲۰]
		تهیه هیدروژل شبکه‌ای شده یونی از کتیرای اصلاح شده با محیط قلیایی [۲۲، ۲۱]
		تهیه هیدروژل شبکه‌ای شده با پرتودهی الکترون با استفاده از کتیرای عامل‌دار با گروه تیرامینی [۵۰] و هیدروژل کامپوزیتی تهیه شده با روش پرتودهی گاما [۵۱]
		تهیه هیدروژل شبکه‌ای شده با پخت در حضور عامل‌های شیمیایی مانند اتیلن گلیکول، گلیسرین و ... [۵۳، ۵۲]
		تهیه هیدروژل شبکه‌ای شده یونی کتیرا و یون‌های فلزی سه ظرفیتی [۵۴]
		تهیه نانوکامپوزیت کتیرا با کوپلیمر پیوندی پلی‌متیل متاکریلات-اکسید آهن [۵۵] و پلی‌آمیدوکسیم [۵۶] برای حذف فلزات سنگین
		افزودنی محیط کشت باکتریایی برای بهبود تولید میکروبی دکالاکتون [۵۷]
		تهیه هیدروژل از کوپلیمر پیوندی حساس به pH کتیرا-پلی‌آکرلیک اسید [۵۸، ۵۹] و کوپلیمر پیوندی حساس به pH و گرما کتیرا-مشتق متاکریلاتی [۶۱، ۶۰] برای رهایش دارو
		تهیه نانوالیاف تهیه شده از آمیزه فیزیکی کتیرا با پلی‌کاپرولاکتان، پلی‌وینیل الکل، پلی‌لاکتیک اسید و کوپلیمر پلی‌لاکتیک - پلی‌گلایکولیک اسید [۶۷ - ۶۲] برای درمان زخم و مهندسی بافت پوست
		تهیه داربست برای درمان زخم با روش خشک کردن انجمادی [۶۸]
		موسیلاز و پماد زخم [۶۹، ۲۳] برای درمان زخم، مطالعه بر روی موش و خرگوش
		تهیه کمپلکس کتیرا - بتالاکتوگلوبین و کتیرا - سدیم کاربئن [۷۵ - ۷۰] برای تهیه نانوذرات کامپوزیتی حامل دارو
		تهیه نانوذرات کامپوزیتی کتیرا - الیگو کیتوسان [۷۶]، کتیرا - کیتوسان [۷۷]، کتیرا - لاکسید روی [۷۸] برای رهایش دارو و وزن و پایدارسازی آنزیم لاکتوپراکسیداز
تهیه نانوذرات نقره [۷۱] و نانوذرات اکسید روی [۷۹]		
۳	صنایع غذایی و دارویی	استفاده از کتیرا به عنوان پایدار کننده دوغ [۸۱، ۸۰]، سس گوجه فرنگی [۸۲] و ... [۱۵، ۳]
		تأثیر افزودن صمغ بر خواص امولسیون‌ها و سوسپانسیون‌های غذایی/دارویی و نوشیدنی‌ها [۸۸، ۸۳، ۸۰]
		تهیه فیلم‌های پلیمری برای بسته‌بندی [۹۱، ۸۹]
۴	کشاورزی	تهیه سوپرچاذب از اتصال آنزیمی کتیرا و پلی‌آکرلیک اسید [۹۲] برای کشاورزی
		تولید سوپرچاذب از پرتودهی گامای آمیزه فیزیکی پلی‌اتیلن‌اکساید-کتیرا [۹۳]، تولید سوپرچاذب با پیوندزنی پلی‌آکریلونیتریل به کتیرا [۹]

برای شبکه‌ای کردن است. با توجه به ماهیت یونی و وجود گروه‌های کربوکسیلیک اسید در ساختار کتیرا، این ماده پتانسیل شبکه‌ای شدن با یون‌های فلزی را دارد و بنابراین تهیه شبکه هیدروژلی یونی از کتیرا برای استفاده در رهایش دارو و کپسوله کردن باکتری‌ها و سلول‌های جانوری موضوع مطالعه تعدادی از پژوهشگران بوده است. *اوتادی و همکاران* [۵۴] در سال ۲۰۰۵ میلادی از یون‌های سه ظرفیتی آهن و آلومینیوم برای شبکه‌ای کردن کتیرا استفاده کردند. این فرایند در ادامه برای کپسوله کردن و تثبیت باکتری *ای-کولای*^(۱) در شبکه هیدروژلی کتیرا استفاده شد. نتیجه‌های این مطالعه نشان داده است که شبکه هیدروژلی کتیرا - آلومینیوم در مقایسه با شبکه هیدروژلی آلزینات - کلسیم انتقال جرم و پایداری بالاتری نشان داده است [۵۴].

فتاحی و همکاران [۲۱] در سال ۲۰۱۲ میلادی با هدف افزایش حلالیت کتیرا و همچنین ایجاد تعداد بیش‌تری گروه کربوکسیلی آزاد برای برهم‌کنش یونی با یون‌های شبکه‌ای کننده، کتیرای اصفهان را در فرایند فراوری با سدیم هیدروکسید استرزدایی کردند و در ادامه از آن برای تهیه ذره‌های شبکه‌ای شده بر اساس روش ژل شدن یونی با یون‌های کلسیم، آهن و روی استفاده کردند. از میان یون‌های مطالعه شده تنها یون‌های روی و آهن توانستند موجب تشکیل ذره‌های پایدار شبکه‌ای شوند و یون کلسیم نتوانست موجب شبکه‌ای شدن مناسب کتیرا شود. دلیل این مسئله به تعداد و چگونگی توزیع گروه‌های کربوکسیلی در طول زنجیره پلیمری کتیرا و همچنین ساختار شاخه‌ای کتیرا که می‌تواند موجب نوعی ممانعت فضایی در مقابل دسترسی این گروه‌ها برای شبکه‌ای شدن شود، نسبت داده شده است. در غلظت‌های بالای یون‌ها، در مورد یون روی یک دیواره فشرده شبکه‌ای بر روی سطح ذره‌ها تشکیل و هسته غیر شبکه‌ای باقی ماند، در حالی که یون‌های آهن توانستند شبکه یکنواختی را تشکیل دهند. این رفتار مطابق با شعاع اتمی یون‌ها بوده و با رفتار یون‌های یاد شده در شبکه‌ای کردن پلیمرهای یونی دیگر مانند پکتین مطابقت دارد [۲۱]. فراوری در محیط قلیایی موجب افزایش حلالیت کتیرا، کاهش گرانشی محلول و همچنین تبدیل رفتار غیر نیوتنی به نیوتنی شده است. همچنین ارزیابی مدول ذخیره‌ای و مدول افت نشان داده است با فراوری قلیایی رفتار هیدروکلوئید از حالت شبه ژل خارج شده و مقدارهای مدول افت از مدول ذخیره بیشتر می‌شود. دلیل این امر به کاهش وزن مولکولی کتیرا

در طول فرایند بارگذاری و رهایش، موجب کاربرد فراوان آن‌ها در زمینه‌های پزشکی و دارویی به خصوص رهایش دارو و مهندسی بافت شده است.

در یک سامانه کنترل رهایش دارو، داروی بارگذاری شده در پاسخ به محرک‌های محیطی با آهنگ خاص و یا به صورت تدریجی آزاد می‌شود. رهایش دارو از هیدروژل به دلیل نفوذ و انتقال جرم، تخریب شبکه هیدروژلی و فشار مکانیکی به صورت تدریجی یا در پاسخ به محرک‌های محیطی مانند pH، دما، قدرت یونی، غلظت مواد خاص و ... انجام می‌شود و مکانیسم کنترل کننده سرعت رهایش می‌تواند نفوذ، تورم و یا تخریب هیدروژل باشد. کتیرا به دلیل داشتن ویژگی‌های دلخواهی مانند آبدوستی، ماهیت یونی، حضور گروه‌های عاملی حساس به pH و زیست‌تخریب‌پذیری دارای پتانسیل استفاده در سامانه‌های کنترل رهایش داروی هیدروژلی است. مهندسی بافت، علمی بین رشته‌ای است که در آن با به کارگیری علوم مهندسی، پزشکی و علوم پایه رسیدن به هدف ترمیم بافت و یا اندام خاصی که بنا به دلیلی آسیب دیده است دنبال می‌شود. برای ساخت یک بافت به شیوه‌های مهندسی، نیاز به طراحی یک داربست با ساختار فیزیکی مناسب است که امکان فعالیت مناسب سلول‌ها از جمله چسبندگی سلول‌ها به داربست، مهاجرت سلولی، تکثیر سلولی، تمایز سلولی و سرانجام رشد و جایگزینی بافت جدید را به وجود آورد. کتیرا به دلیل‌هایی مانند آبدوستی، زیست‌سازگاری، حضور گروه‌های عاملی و ساختار نزدیک به پلیمرهای موجود در بدن و حضور مونوساکاریدهای خاص در ساختار به عنوان یک ماده امیدوار کننده می‌تواند برای تهیه داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت ارزیابی شود.

به دلیل وجود تعداد زیادی گروه‌های کربوکسیل، هیدروکسیل و متوکسیل در ساختار کتیرا، این ماده قابلیت بالایی برای به‌کارگیری روش‌های گوناگون شبکه‌ای کردن فیزیکی و شیمیایی و همچنین اصلاح شیمیایی با هدف تهیه شبکه سه‌بعدی هیدروژل دارد. شبکه‌ای کردن یونی، شبکه‌ای کردن پلیمرهای باردار با ایجاد پیوندهای فیزیکی بین پلیمرهای باردار و یون‌ها یا پلیمرهای دارای بار مخالف، یکی از روش‌هایی است که برای تهیه هیدروژل‌ها استفاده می‌شود. نتیجه‌های مطالعه‌ها، نشان‌دهنده وابستگی اتصال یونی به عامل‌هایی مانند pH و قدرت یونی محلول و ویژگی‌های پلیمر و یون مورد استفاده

(۱) *E.Coli*

به اتم هیدروژن هیدروکسیل فنولی حمله می‌کنند و در نتیجه موجب تشکیل جایگاه واکنش‌پذیر رادیکال آزاد بر روی گروه‌های تیرامینی روی ساختار کتیرای عامل‌دار می‌شود. در ادامه با تشکیل پیوند غیر اشباع دوگانه بین اتم اکسیژن رادیکال آزاد و کربن کناری، رادیکال آزاد ایجاد شده با یکی از دو اتم کربن دارای موقعیت اورتو ایزومر می‌شود. در نتیجه واکنش دیمریزه شدن بین ساختارهای رادیکالی یاد شده، پیوندی کوالانسی تشکیل می‌شود. با تشکیل چندین پیوند کوالانسی دی‌تیرامینی بین زنجیره‌های پلیمر عامل‌دار، شبکه سه بعدی هیدروژل شکل می‌گیرد. زمان ژل شدن هیدروژل یاد شده، قابل تنظیم در زمان کم‌تر از یک دقیقه و درجه تورم تعادلی هیدروژل، در محدوده ۱۰۰۰-۳۰۰۰ درصد بوده است [۲۰]. همچنین بیش از ۹۰٪ سلول‌های مزانشیمی بارگذاری شده در هیدروژل پس از ۴۸ ساعت گرماگذاری قابلیت حیات خود را حفظ کرده‌اند [۲۰] و تمایز برون‌تنی سلول‌های مزانشیمی کپسول شده در هیدروژل به سلول‌های غضروف‌ساز پس از ۲۱ روز گرماگذاری در حضور عامل‌های بیوشیمیایی محرک تمایز رخ داده است [۲]. بر طبق نتیجه‌ها، هیدروژل یاد شده به خصوص پس از آمیزه‌سازی کتیرا و ژلاتین عامل‌دار ویژگی‌های رهایش داروی قابل قبولی نشان داده است [۴۸]. با دانستن دخالت واکنش رادیکال آزاد در شبکه‌ای شدن کتیرای عامل‌دار و همچنین توانایی پرتوهای یونساز در ایجاد رادیکال آزاد بر روی گروه فنولی، توکل و همکاران در سال ۲۰۱۶ میلادی از پرتودهی الکترونی محلول کتیرای عامل‌دار با گروه تیرامینی برای تهیه هیدروژل استفاده کردند. مهم‌ترین ویژگی این روش، تهیه هیدروژل سترون همراه با فرایند شبکه‌ای شدن و بدون نیاز به واکنشگرهای شیمیایی برای شبکه‌ای کردن است [۵۰].

کیانی و همکاران [۵۲، ۵۳] در سال ۲۰۱۲ میلادی با روش پخت در حضور عامل‌های شبکه‌ای‌کننده گلیسرین، اتیلن گلیکول، تری‌اتیلن گلیکول و گلوکارآلدئید، غشایی هیدروژلی از کتیرا تهیه و رفتار تورمی غشای تهیه شده را مطالعه کرده‌اند. نتیجه‌های مطالعه‌های آن‌ها نشان می‌دهد در صورت کنترل میزان آب موجود در غشا در محدوده ۲۰٪ وزنی حتی در حالت بدون حضور عامل‌های شبکه‌ای‌کننده، پخت غشا در دمای ۱۲۰ درجه موجب شبکه‌ای شدن می‌شود. غشای تهیه شده می‌تواند برای استفاده در رهایش دارو یا دیگر کاربردهای مهندسی پزشکی ارزیابی شود.

و کاهش نسبت جزء نامحلول کتیرا (باسورین) با فراوری قلیایی نسبت داده شده است. در این مطالعه چسبندگی سلول‌های L929 به ذره‌های تهیه شده و ذره‌های کلسیم آلزینات مقایسه شده است. در حالی که سلول‌های یاد شده بر روی شبکه آلزینات کلسیم به صورت دایره‌ای رشد کرده و چسبندگی مناسبی نشان ندادند، این سلول‌ها بر روی شبکه کتیرا آهن به حالت چسبیده مانند کشت بر روی پلات رشد کردند. دلیل این مسئله به برهمکنش متفاوت سلول‌ها با مونوساکاریدهای موجود در ساختار کتیرا، به ویژه فوکوز، نسبت داده شده است [۲۱]. همچنین، حائری و همکاران [۲۲] در سال ۲۰۱۶ میلادی، تمایز استئوژنیک سلول‌های مزانشیمی انسانی کشت داده شده بر روی داربست تهیه شده با استفاده از کتیرای فراوری قلیایی شده را بررسی کردند. نتیجه‌های این مطالعه نشان داد در طول فرایند تمایز سلولی، فعالیت آلکالین فسفاتاز و محتوای کلسیم و همچنین میزان بیان ژن‌های Runx2، Osteonectin و Osteocalcin در مقایسه با کشت بر روی کولژن بیش‌تر بوده است.

در مطالعه دیگری توکل^(۱) و همکاران، پس از پیوندزنی تیرامین^(۲) به ساختار کتیرا، تهیه هیدروژل‌های شبکه‌ای شده شیمیایی تشکیل شونده در محل^(۳) با استفاده از واکنش آنزیمی را بررسی کردند [۴۹، ۴۸، ۲۰]. عامل‌داری کتیرا با تیرامین با دو روش گوناگون بر روی گروه‌های اسیدی و متیل‌استری کتیرا انجام شده و برای تهیه هیدروژل، آنزیم هرس رادیش پراکسیداز و هیدروژن پراکسید با محلول پلیمر عامل‌دار مخلوط شده است. عامل‌داری کتیرا بر روی گروه‌های اسیدی در نتیجه واکنش گروه کربوکسیلیک اسید با گروه آمینی در حضور ۳-دی‌متیل آمینوپروپیل کربودی‌ایمید هیدروکلرید و نرمال هیدروکسی سوکسین‌ایمید در محیط آبی انجام شده است. در روش دوم یعنی واکنش آمونیم‌کافت^(۴) گروه‌های متیل‌استری، کتیرا و تیرامین به محیط متانول افزوده شده و به مدت چند شبانه روز هم می‌خورند تا پیوند زنی گروه آمینی تیرامین به گروه متیل‌استر کتیرا انجام شود. جداسازی ساده فرآورده‌ها با سانتریفیوژ و عدم نیاز به واکنشگرهای گرانیقیمت، حسن این روش نسبت به روش عامل‌داری از جایگاه کربوکسیلی است [۴۹]. در فرایند تشکیل هیدروژل، آنزیم هرس رادیش پراکسیداز موجب تجزیه پراکسید هیدروژن به رادیکال‌های پراکسید می‌شود. رادیکال‌های تشکیل شده

(۱) Tavakol

(۲) Tyramine

(۳) *In-situ* Forming Hydrogel

(۴) Ammonolysis

برای انتقال هدفمند به سلول‌های دارای گیرنده قند استفاده شود. همچنین روش‌های دیگری برای تهیه نانوذره‌های هیدروژلی با شبکه‌ای کردن کتیرا بررسی شده است. برای نمونه در مطالعه‌ای از ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان^(۵) و عامل‌های شبکه‌ساز گلو تار آلدهید، پلی‌وینیل الکل و گلیسیدیل اتر برای تهیه نانوذره‌های هیدروژل مورد استفاده در رهایش دارو استفاده شده است [۹۵]. پیوندزنی شاخه‌های جانبی متاکریلاتی آمپی‌فیل poly(dimethylaminoethylmethacrylate)-polycaprolactone-(methylated polyethyleneglycol) به کتیرا روش دیگری بوده است که برای تهیه نانوذره‌های میسلی ارزیابی شده است. کوپلیمر پیوندی تهیه شده، در اثر تغییر pH در محیط آبی به شکل تجمعات میسلی در آمده و بارگذاری و رهایش داروی کوئرستین^(۶) در آن بررسی شده است [۶۰].

میکروالیاف و نانوالیاف

خواجوی^(۷) و همکاران [۶۸] از روش خشک کردن انجمادی بدون استفاده از ماده شبکه‌ای کننده برای تهیه داربست الیاف کتیرا استفاده کردند. بدین ترتیب که پس از تهیه هیدروکلوئید کتیرا، نمونه توسط خشک کن انجمادی خشک شده است. مطالعه‌های این گروه نشان داد که در حین فرایند خشک شدن انجمادی مناطق بلوری موجود در ساختار کتیرا حذف و بدین ترتیب قدرت جذب آب در این ساختار افزایش می‌یابد و از طرف دیگر با تشکیل داربستی از الیاف نازک و نانوالیاف با قطر ۳-۰/۳ میکرومتر، مقاومت خمشی کتیرا افزایش و انعطاف‌پذیری افزایش می‌یابد. در مطالعه دیگری تهیه نانوفیبرهای کامپوزیتی از آمیزه کتیرا و پلیمرهای سنتزی مانند پلی‌وینیل الکل و پلی‌ای-کاپرولاکتون با روش الکتروریسی^(۸) بررسی شده است. با توجه به وزن مولکولی بالا و گرانی زیاد محلول کتیرا تهیه نانوفیبر از کتیرا مشکل است و از طرف دیگر وجود دافعه زیاد بین زنجیره‌های کتیرا به دلیل وجود تعداد زیادی مونومر آنیونی و کربوکسیلی در ساختار از گیرافتادن زنجیره‌های کتیرا جلوگیری می‌کند. برای توسعه این ویژگی‌ها، از محلول آمیزه فیزیکی کتیرا و پلی‌وینیل الکل یا پلی‌ای - کاپرولاکتون برای تهیه نانوفیبر استفاده شده است.

در مطالعه‌ای برای تهیه ابرجاذب، با روش پلیمریزاسیون اکسایش کاهشی با آغازگر سربیک‌آمونومنیترات^(۱)، پلی‌آکریلونیتریل^(۲) به زنجیره اصلی کتیرا پیوند زده شده است. پلیمر اصلاح شده پس از ایجاد اتصال‌های عرضی توسط واکنش هیدرولیز قلیایی، به عنوان سوپر جاذب مورد استفاده قرار گرفته است [۹]. همچنین در مطالعه‌ای دیگر تهیه شبکه درهم تنیده کتیرا - پلی‌اتیلن اکسید با تابش گاما انجام شده است. در اثر تابش دهی، وزن مولکولی کتیرا کاهش یافته و از طرف دیگر شبکه اتصال‌های عرضی پلی‌اتیلن اکسید شکل گرفته است. آمیزه‌سازی با کتیرا موجب افزایش درصد ژل، تورم پذیری و ظرفیت جذب آب هیدروژل شده است [۹۳]. مطالعه‌های دیگری نیز در زمینه تهیه هیدروژل، سوپر جاذب، پلاستیک‌های زیستی و ... با استفاده از کتیرا انجام شده که با توجه موضوع مطالعه به شرح آن پرداخته نمی‌شود.

تا کنون مطالعه‌های زیادی بر روی برهمکنش پلی‌ساکاریدهای آنیونی با پروتئین‌ها برای تهیه هیدروژل و به ویژه نانوذره‌های کامپوزیتی انجام شده است. کمپلکس شدن کتیرا یا بخش محلول آن با بتالاکتوگلوبین تاکنون موضوع تعدادی از پژوهش‌ها بوده است [۹۴، ۷۰]. با توجه به نتیجه‌های این مطالعه‌ها، در محدوده pH مناسب در حدود ۴/۵، برهمکنش الکترواستاتیک بین پلیمرهای یاد شده بیش‌تر شده و می‌تواند برای تهیه نانو یا میکروذره‌ها استفاده شود. با دانستن این مسئله که به دلیل وجود گیرنده‌های شناسایی کربوهیدرات‌ها در سطح سلول‌ها، کتیرا با داشتن مونوساکاریدهای فوکوز، زایلوز و گالاکتوز در شاخه‌های جانبی می‌تواند به عنوان یک گزینه مناسب برای رهایش هدفمند مورد مطالعه قرار گیرد، فتاحی^(۳) و همکاران [۷۶] از برهمکنش یونی برای تهیه نانوذره‌های کامپوزیت الیگو کیتوسان - کتیرا در محیط آبی استفاده و نانوذره‌های تهیه شده را به عنوان ناقل ژن ارزیابی کردند. کمپلکس نانوذره‌های یاد شده با دی‌ان‌آ^(۴)، بازدهی بالاتری نسبت به کمپلکس کیتوزان - دی‌ان‌آ برای انتقال ژن به سلول‌های HepG2 و Hela نشان داد. دلیل این امر به کمپلکس شدن ضعیف‌تر با دی‌ان‌آ نسبت داده شده است. کاهش انتقال در حضور گالاکتوز نشان دهنده عملکرد اختصاصی اندوسایتیز تسهیل شده توسط گیرنده نانوذره‌های یاد شده است. این ویژگی می‌تواند

(۱) Ceric Ammonium Nitrate

(۲) Polyacrylonitrile

(۳) Fattahi

(۴) Deoxy Ribonucleic Acid (DNA)

(۵) 3-Aminopropyltriethoxysilane

(۶) Quercetin

(۷) Khajavi

(۸) Electrospinning

در چند سال اخیر مطالعاتی در جوامع دانشگاهی و پژوهشی، به ویژه در ایران، برای شناخت بهتر اجزای تشکیل دهنده، ساختار و ویژگی‌های گوناگون کتیرا و ویژگی‌های هیدروکلوئید کتیرا و همچنین گسترش کاربرد این ماده به ویژه در زیست‌پزشکی انجام شده است. به صورت یک نتیجه کلی این صمغ در مقایسه با پلیمرهای زیستی دیگر مورد استفاده در زیست‌پزشکی از نظر قدرت جذب و نگهداشت آب قابل رقابت بوده و دارای زیست‌سازگاری مناسبی می‌باشد و افزون بر این به دلیل داشتن مونوساکاریدهای خاص در ساختار در کاربردهای خاص مهندسی بافت و رهایش ژن و دارو قابلیت یگانه دارد و به جاست که به عنوان یک ماده مطلوب مورد ارزیابی بیش‌تر قرار گیرد. از سوی دیگر به علت ساختار شاخه‌ای و غیر منطف و همچنین نبود توانایی تهیه محلول با غلظت بالا به دلیل گرانی بالای محلول، بیش‌تر شبکه‌های سه بعدی تهیه شده از این ماده در مقایسه با سایر پلیمرهای طبیعی دارای ویژگی‌های مکانیکی مناسبی نیستند. در استفاده از کتیرا برای زیست‌پزشکی و کاربردهای دیگر توجه به چند نکته دارای اهمیت است. نخست این‌که نیاز به مطالعه‌های ساختار شناسی و خصوصیت‌سنجی پیش از استفاده در موارد ویژه ضروری به نظر می‌رسد. دوم این‌که بسیاری از ویژگی‌ها مانند حالیت، نسبت جزء محلول به نامحلول، ترکیب درصد مونوساکاریدها و درجه متوکسیلاسیون و استیلاسیون و در نتیجه رفتار گرانی و کشش سطحی، شدت انجام واکنش شیمیایی، مقاومت در برابر پرتوها و امواج تخریب کننده ساختار، برهمکنش با مواد گوناگون از جمله یون‌های فلزی و پروتئین‌ها و بسیاری دیگر از ویژگی‌ها در صمغ به‌دست آمده از گونه‌های گوناگون کتیرا متفاوت می‌باشد. این مسئله در حالی است که بسیاری از پژوهش‌ها بدون توجه به تفاوت بسیار زیاد در ویژگی‌های کتیرای به‌دست آمده از گونه‌های گوناگون گیاه ترشح کننده این صمغ انجام شده است. بنابراین در مطالعه‌های بعدی و در کاربرد این صمغ در صنایع گوناگون بایستی با دقت به گونه و ویژگی‌های آن توجه نمود. در پایان این‌که با توجه به ویژگی‌های دلخواه ارزیابی شده و همچنین روند افزایشی مطالعه‌های انجام شده بر روی کتیرا، به نظر می‌رسد این ماده در آینده می‌تواند به عنوان یک جایگزین امیدوار کننده برای برخی پلیمرهای طبیعی و مصنوعی در کاربردهای زیست‌پزشکی مورد استفاده قرار گیرد.

برای افزایش پایداری و مقاومت در برابر آب، نانوفیبر در حضور بخار گلوآرآلدئید شبکه‌ای شده است. داربست‌های نانوفیبری تهیه شده برای استفاده در التیام زخم و مهندسی بافت پوست ارزیابی شده است. نتیجه‌های مطالعه نشان داده است داربست کامپوزیتی کتیرا - پلی وینیل‌الکل در نسبت وزنی ۳۰ به ۷۰ دارای ویژگی‌های مطلوب فیزیکی و مکانیکی و همچنین دارای خاصیت ضد میکروبی بوده و سلول‌های فیبروبلاست انسانی به خوبی به آن می‌چسبند [۶۲]. همچنین داربست تهیه شده از محلول آمیزه کتیرا - پلی‌ای-کاپرولاکتون در نسبت وزنی ۱/۵ به ۳ دارای شکل و ویژگی‌های دلخواهی است. هر چند نانوفیبر کامپوزیت کتیرا نسبت به نانوفیبرهای تهیه شده از پلیمرهای مصنوعی یاد شده ویژگی‌های مکانیکی ضعیف‌تری نشان داده است ولی موجب افزایش آب‌دوستی، فعالیت ضد میکروبی و همچنین چسبندگی سلولی شده است. همچنین افزودن کتیرا موجب کاهش شدید قطر نانوفیبرها در مقایسه با نانوفیبر تهیه شده از پلی‌ای - کاپرولاکتون شده است [۶۶].

درمان زخم

فیاض زاده^(۱) و همکاران از مطالعه‌های درون‌تنی روی موش آزمایشگاهی برای مشخص شدن اثر درمانی کتیرا در بهبود زخم استفاده کردند. این پژوهشگران با پوشاندن زخم موش‌ها با لایه‌ای از هیدروکلوئید کتیرا و مقایسه آن با نمونه شاهد، به این نتیجه رسیدند کتیرا موجب افزایش سرعت بهبود و بسته شدن زخم‌ها و همچنین موجب بهبود تشکیل بافت گرانوله و بازسازی مخاطی^(۲) می‌شود [۲۳]. همچنین مطالعه انجام شده توسط مقبل^(۳) و همکاران بر روش کوچک‌آزمایشگاهی، این نتیجه‌ها را تأیید می‌کند [۶۹].

نتیجه‌گیری

با توجه به ویژگی‌های دلخواه و سابقه کاربرد کتیرا در پزشکی، ایجاد فرصت‌های جدید استفاده از این ماده در پزشکی و زیست‌پزشکی امکان‌پذیر به نظر می‌رسد. لازمه این امر کسب دانش کافی در مورد ویژگی‌های این ماده و انجام مطالعه‌های جامع برای بهبود ویژگی‌ها و ایجاد زمینه‌های جدید کاربرد برای این صمغ است. همان‌گونه که در بخش‌های پیشین اشاره شد،

(۱) Fayazzadeh

(۳) Moghbel

(۲) Epithelial Regeneration

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۶/۱۱ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۶

مراجع

- [1] Verbeken D., Dierckx S., Dewettinck K., [Exudate Gums: Occurrence, Production, and Applications](#). *Applied Microbiology and Biotechnology*, **63**: 10-21 (2003).
- [2] Tavakol M., "Preparation of New In situ Forming (Injectable) Hydrogel Using Tragacanth Natural Gum for Cartilage Tissue Engineering", PhD Thesis, Tarbiat Modares University, p. 17, (2014).
- [3] Gavlighi H.A., Meyer A.S., Zaidel D.N.A., Mohammadifar M.A., Mikkelsen J.D., [Stabilization of Emulsions by Gum Tragacanth \(Astragalus spp.\) Correlates to the Galacturonic Acid Content and Methoxylation Degree of the Gum](#), *Food Hydrocolloids*, **31**: 5-14 (2013).
- [4] Balaghi S., Mohammadifar M.A., Zargaraan A., Gavlighi H.A., Mohammadi M., [Compositional Analysis and Rheological Characterization of Gum Tragacanth Exudates from Six Species of Iranian Astragalus](#), *Food Hydrocolloids*, **25**: 1775-1784 (2011).
- [5] Mohammadifar M.A., Musavi S.M., Kiumarsi A., Williams P.A., [Solution Properties of Targacanthin \(Water-Soluble Part of Gum Tragacanth Exudate from Astragalus Gossypinus\)](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **38**: 31-39 (2006).
- [6] Tischer C.A., Iacomini M., Gorin P.A.J., [Structure of the Arabinogalactan from Gum Tragacanth \(Astragalus Gummifer\)](#), *Carbohydrate Research*, **337**: 1647-1655 (2002).
- [7] Khajavi R., Pourgharbi S.H.M., Kiumarsi A., Rashidi A., [Gum Tragacanth Fibers from Astragalus Gummifer Species: Effects of Influencing Factors on Mechanical Properties of Fibers](#), *Journal of Applied Sciences*, **7**: 2861-2865 (2007).
- [8] Yokoyama A., Srinivasan K.R., Fogler H.S., [Stabilization Mechanism of Colloidal Suspensions by Gum Tragacanth: The Influence of pH on Stability](#), *Journal of Colloid And Interface Science*, **126**: 141-149 (1988).
- [9] Mohamadnia Z., Zohuriaan-Mehr M.J., Kabiri K., Razavi-Nouri M., [Tragacanth Gum-Graft-Polyacrylonitrile: Synthesis, Characterization and Hydrolysis](#). *Journal of Polymer Research*, **15**: 173-180 (2008).
- [10] Aspinall G.O., Baillie J., [Gum Tragacanth. Part ii.1 the Arabinogalactan](#), *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, : 1702-1714 (1963).
- [11] Gralén N., Kärholm M., [The Physicochemical Properties of Solutions of Gum Tragacanth](#), *Journal of Colloid Science*, **5**: 21-36 (1950).
- [12] Davidson R.L., "Handbook of Water-Soluble Gums and Resins", McGraw-Hill, New York, (1980).
- [13] Zohuriaan M.J., Shokrolahi F., [Thermal Studies on Natural and Modified Gums](#), *Polymer Testing*, **23**: 575-579 (2004).

- [14] Karimi N., Mohammadifar M.A., [Role of Water Soluble and Water Swellable Fractions of Gum Tragacanth on Stability and Characteristic of Model Oil in Water Emulsion](#), *Food Hydrocolloids*, **37**: 124-133 (2014).
- [15] Farzi M., Emam-Djomeh Z., Mohammadifar M.A., [A Comparative Study on the Emulsifying Properties of Various Species of Gum Tragacanth](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **57**: 76-82 (2013).
- [16] Balaghi S., Mohammadifar M.A., Zargaraan A., [Physicochemical and Rheological Characterization of Gum Tragacanth Exudates from Six Species of Iranian Astragalus](#), *Food Biophysics*, **5**: 59-71 (2010).
- [17] Alijani S., Balaghi S., Mohammadifar M.A., [Effect of Gamma Irradiation on Rheological Properties of Polysaccharides Exuded by *A. Flucosus* and *A. Gossypinus*](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **49**: 471-479 (2011).
- [18] Farzi M., Saffari M.M., Emam-Djomeh Z., Mohammadifar M.A., [Effect of Ultrasonic Treatment on the Rheological Properties and Particle Size of Gum Tragacanth Dispersions from Different Species](#), *International Journal of Food Science and Technology*, **46**: 849-854 (2011).
- [19] Censi R., Di Martino P., Vermonden T., Hennink W.E., [Hydrogels for Protein Delivery in Tissue Engineering](#). *Journal of Controlled Release*, **161**: 680-692 (2012).
- [20] Tavakol M., Vasheghani-Farahani E., Soleimani M., Mohammadifar M.A., Hashemi-Najafabadi S., Hafizi M., [Synthesis and Characterization of an Enzyme Mediated in Situ Forming Hydrogel Based on Gum Tragacanth for Biomedical Applications](#), *Iranian Journal of Biotechnology*, **12**: 15811-15817 (2013).
- [21] Fattahi A., Petrini P., Munarin F., Shokoohinia Y., Golozar M.A., Varshosaz J., Tanzi M.C., [Polysaccharides Derived from Tragacanth as Biocompatible Polymers and Gels](#), *Journal of Applied Polymer Science*, **129**: 2092-2102 (2013).
- [22] Haeri S.M.J., Sadeghi Y., Salehi M., Farahani R.M., Mohsen N., [Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells on Gum Tragacanth Hydrogel](#), *Biologicals*, **44**: 123-128 (2016).
- [23] Fayazzadeh E., Rahimpour S., Ahmadi S.M., Farzampour S., Anvari M.S., Boroumand M.A., Ahmadi S.H., [Acceleration of Skin Wound Healing with Tragacanth \(*Astragalus*\) Preparation: An Experimental Pilot Study in Rats](#), *Acta Medica Iranica*, **52**: 3-8 (2014).
- [24] Patil P.R., Thorat R.U., Puranik P.K., Zinjan R.V., Salve V.K., [Natural Polymers Used in Modified Drug Delivery and Its Incompatibility: A Review](#), *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, **4**: 83-92 (2013).
- [25] Kaffashi B., Zandieh A., Khadiv-Parsi P., [Drug Release Study of Systems Containing the Tragacanth and Collagen Composite: Release Characterization and Viscoelastic Measurements](#), *Macromolecular Symposia*, **239**: 120-129 (2006).

- [26] Ali M.S., Singh S., Kumar A., Ansari M.T., Pattnaik G., Preparation and *in vitro* Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Phenytoin Sodium Using Natural Polymers, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2**: 174-179 (2010).
- [27] GURSOY A., CEVIK S., Sustained Release Properties of Alginate Microspheres and Tableted Microspheres of Diclofenac Sodium, *Journal of Microencapsulation*, **17**: 565-575 (2000).
- [28] SIAHI M., BARZEGAR-JALALI M., MONAJJEMZADEH F., GHAFFARI F., AZARMI S., Design and Evaluation of 1- and 3-Layer Matrices of Verapamil Hydrochloride for Sustaining Its Release, *AAPS PharmSciTech*, **6**: 1626-1632 (2005).
- [29] ANDERSON D.M.W., GRANT D.A.D., The Chemical Characterization of Some Astragalus Gum Exudates, *Food Hydrocolloids*, **2**: 417-423 (1988).
- [30] JAMES S.P., SMITH F., The Chemistry of Gum Tragacanth. Part II. Derivatives of d- and l-Fucose, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, : 746-748 (1945).
- [31] JAMES S.P., SMITH F., The Chemistry of Gum Tragacanth. Part I. Tragacanthic Acid, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, : 739-746 (1945).
- [32] JAMES S.P., SMITH F., The Chemistry of Gum Tragacanth. Part III, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, : 749-751 (1945).
- [33] DOLLIMORE D., KARIMIAN R., The Thermal Decomposition of Gum Tragacanth in Nitrogen, *Thermochimica Acta*, **51**: 353-361 (1981).
- [34] CHAMBERS W.P., The Evaluation of Tragacanth by Means of the Apparent Viscosity, *The Journal of pharmacy and pharmacology*, **1**: 103-107 (1949).
- [35] BROWN E.B., CREPEA S.B., Allergy (asthma) to Ingested Gum Tragacanth. A Case Report, *Journal of Allergy*, **18**: 214-215 (1947).
- [36] STROBEL S., FERGUSON A., ANDERSON D.M.W., Immunogenicity, Immunological Cross Reactivity and Non-Specific Irritant Properties of the Exudate Gums, Arabic, Karaya and Tragacanth, *Food Additives and Contaminants*, **3**: 47-56 (1986).
- [37] HAGIWARA A., TANAKA H., TIWAWECH D., SHIRAI T., ITO N., Oral Toxicity Study of Tragacanth Gum in B6C3F1 Mice: Development of Squamous-Cell Hyperplasia in the Forestomach and Its Reversibility, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **34**: 207-218 (1991).
- [38] HAGIWARA A., BOONYAPHIPHAT P., KAWABE M., NAITO H., SHIRAI T., ITO N., Lack of Carcinogenicity of Tragacanth Gum in B6C3F1 Mice. *Food and Chemical Toxicology*, **30**: 673-679 (1992).
- [39] SMEE D.F., SIDWELL R.W., HOFFMAN J.H., HUGGINS J.W., KENDE M., VERBISCAR A.J., Antiviral Activities of Tragacanthin Polysaccharides on Punta Toro Virus Infections in Mice, *Chemotherapy*, **42**: 286-293 (1996).
- [40] DOBOS P., Use of Gum Tragacanth Overlay, Applied at Room Temperature, in the Plaque Assay of Fish and Other Animal Viruses, *Journal of Clinical Microbiology*, **3**: 373-375 (1976).

- [41] Roe E.M., Smyth H., Flahavan E., [Action of Tumor-Inhibitory Gum Tragacanth on Potassium Permeability of Ascites Tumor Cells and Partial Characterization of the Cytotoxic Component](#), *Cancer Research*, **32**: 2067-2074 (1972).
- [42] Roe E.M.F., [Growth Inhibition of Mouse Ascites Tumour Cells by Powdered Tragacanth \(Tragacanthae pulvis, B.P.\)](#). *Nature*, **184**: 1891-1892 (1959).
- [43] Torres M.D., Moreira R., Chenlo F., Vázquez M.J., [Water Adsorption Isotherms of Carboxymethyl Cellulose, Guar, Locust Bean, Tragacanth and Xanthan Gums](#), *Carbohydrate Polymers*, **89**: 592-598 (2012).
- [44] Teimouri S., Abbasi S., Sheikh N., [Effects of Gamma Irradiation on Some Physicochemical and Rheological Properties of Persian Gum and Gum Tragacanth](#), *Food Hydrocolloids*, **59**: 9-16 (2016).
- [45] Iqbal Z., Khan R., Nasir F., Khan J.A., Rashid A., Khan A., Khan A., [Preparation and In vitro In vivo Evaluation of Sustained Release Matrix Diclofenac Sodium Tablets Using PVP-K90 and Natural Gums](#), *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science*, **24**: 435-493 (2011).
- [46] Rasul A., Iqbal M., Murtaza G., Waqas M.K., Hanif M., Khan S.A., Bhatti N.S., [Design, Development and in-Vitro Evaluation of Metoprolol Tartrate Tablets Containing Xanthan-Tragacanth](#), *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, **67**: 517-522 (2010).
- [47] Nakano M., Ogata A., [Examination of Natural Gums as Matrices for Sustained Release of Theophylline](#), *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **32**: 782-785 (1984).
- [48] Dehghan-Niri M., Tavakol M., Vasheghani-Farahani E., Ganji F., [Drug Release From Enzyme-Mediated in Situ-Forming Hydrogel Based on Gum Tragacanth-Tyramine Conjugate](#), *Journal of Biomaterials Applications*, **29**: 1343-1350 (2015).
- [49] Tavakol M., Vasheghani-Farahani E., Mohammadifar M.A., Soleimani M., Hashemi-Najafabadi S., [Synthesis and Characterization of an in Situ Forming Hydrogel Using Tyramine Conjugated High Methoxyl Gum Tragacanth](#), *Journal of Biomaterials Applications*, **30**: 1016-1025 (2016).
- [50] Tavakol M., Dehshiri S., Vasheghani-Farahani E., [Electron Beam Irradiation Crosslinked Hydrogels Based on Tyramine Conjugated Gum Tragacanth](#), *Carbohydrate Polymers*, **152**: 504-509 (2016).
- [51] Singh B., Varshney L., Francis S., Rajneesh, [Designing Tragacanth Gum Based Sterile Hydrogel by Radiation Method for Use in Drug Delivery and Wound Dressing applications](#). *International Journal of Biological Macromolecules*, **88**: 586-602 (2016).
- [52] Kiani A., Asempour H., [Hydrogel Membranes Based on Gum Tragacanth with Tunable Structures and Properties. II. Comprehensive Characterization of the Swelling Behavior](#), *Journal of Applied Polymer Science*, **126**: 1477-1484 (2012).

- [53] Kiani A., Shahbazi M., Asempour H., [Hydrogel Membranes Based on Gum Tragacanth with Tunable Structure and Properties. I. Preparation Method Using Taguchi Experimental Design](#), *Journal of Applied Polymer Science*, **124**: 99-108 (2012).
- [54] Otady M., Vaziri A., Seifkordi A.A., Kheirilomoom A., [Gum Tragacanth Gels as a New Supporting Matrix for Immobilization of Whole-Cell](#), *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE)*, **24**: 1-7 (2005).
- [55] Sadeghi S., Rad F.A., Moghaddam A.Z., [A highly Selective Sorbent for Removal of Cr\(VI\) From Aqueous Solutions Based on Fe₃O₄/Poly\(methyl methacrylate\) Grafted Tragacanth Gum Nanocomposite: Optimization by Experimental Design](#), *Materials Science and Engineering: C*, **45**: 136-145 (2014).
- [56] Masoumi A., Ghaemy M., [Removal of Metal Ions From Water Using Nanohydrogel Tragacanth Gum-g-polyamidoxime: Isotherm and Kinetic Study](#), *Carbohydrate Polymers*, **108**: 206-215 (2014).
- [57] Alchihab M., Destain J., Aguedo M., Wathelet J.P., Thonart P., [The Utilization of Gum Tragacanth to Improve the Growth of Rhodotorula Aurantiaca and the Production of \$\gamma\$ -Decalactone in Large Scale](#), *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **162**: 233-241 (2010).
- [58] Saruchi, Kaith B.S., Jindal R., Kumar V., Bhatti M.S., [Optimal Response Surface Design of Gum Tragacanth-Based poly\[\(Acrylic Acid\)-co-acrylamide\] IPN Hydrogel for the Controlled Release of the Antihypertensive Drug Losartan Potassium](#), *RSC Advances*, **4**: 39822-39829 (2014).
- [59] Saruchi, Kaith B.S., Jindal R., Kapur G.S., [Synthesis of Gum Tragacanth and Acrylic Acid Based Hydrogel: Its Evaluation for Controlled Release of Antiulcerative Drug Pantoprazole Sodium](#), *Journal of the Chinese Advanced Materials Society*, **2**: 110-117 (2014).
- [60] Hemmati K., Ghaemy M., [Synthesis of New Thermo/pH Sensitive Drug Delivery Systems Based on Tragacanth Gum Polysaccharide](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **87**: 415-425 (2016).
- [61] Hemmati K., Masoumi A., Ghaemy M., [pH Responsive Tragacanth Gum and Poly\(methyl Methacrylate-co-maleic anhydride\)-g-poly\(caprolactone\) Conetwork Microgel for in Vitro Quercetin Release](#), *Polymer*, **59**: 49-56 (2015).
- [62] Ranjbar-Mohammadi M., Bahrami S.H., Joghataei M.T., [Fabrication of Novel Nanofiber Scaffolds From Gum Tragacanth/poly\(vinyl alcohol\) for Wound Dressing Application: In Vitro Evaluation and Antibacterial Propertie.](#), *Materials Science and Engineering C*, **33**: 4935-4943 (2013).
- [63] Ranjbar-Mohammadi M., Bahrami S.H., [Electrospun Curcumin Loaded Poly\(\$\epsilon\$ -caprolactone\)/Gum Tragacanth Nanofibers for Biomedical Application](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **84**: 448-456 (2016).

- [64] Ranjbar-Mohammadi M., Zamani M., Prabhakaran M.P., Bahrami S.H., Ramakrishna S., [Electrospinning of PLGA/Gum Tragacanth Nanofibers Containing Tetracycline Hydrochloride for Periodontal Regeneration](#), *Materials Science and Engineering: C*, **58**: 521-531 (2016).
- [65] Ranjbar-Mohammadi M., Prabhakaran M.P., Bahrami S.H., Ramakrishna S., [Gum Tragacanth/poly\(l-lactic acid\) Nanofibrous Scaffolds for Application in Regeneration of Peripheral Nerve Damage](#), *Carbohydrate Polymers*, **140**: 104-112 (2016).
- [66] Ranjbar-Mohammadi M., Bahrami S.H., [Development of Nanofibrous Scaffolds Containing Gum Tragacanth/poly\(\$\epsilon\$ -caprolactone\) for Application as Skin Scaffolds](#), *Materials Science and Engineering C*, **48**: 71-79 (2015).
- [67] Mohammadi M.R., Rabbani S., Bahrami S.H., Joghataei M.T., Moayer F., [Antibacterial Performance and in Vivo Diabetic Wound Healing of Curcumin Loaded Gum Tragacanth/Poly\(\$\epsilon\$ -caprolactone\) Electrospun Nanofibers](#), *Materials Science and Engineering: C*, **69**: 1183-1191 (2016).
- [68] Khajavi R., Hajmalek M., Ashtiyani F.S., Toliat T., Sattari M., Mirjalili M., [Anti Bacterial Scaffolds Based on Gum Tragacanth for Wound Caring Under Moist Conditions](#), *Medical Sciences*, **23**: 206-211 (2013).
- [69] Moghbel A., Hemmati A.A., Agheli H., Rashidi I., Amraee K., [The Effect of Tragacanth Mucilage on the Healing of Full-Thickness Wound in Rabbit](#), *Archives of Iranian Medicine*, **8**: 257-262 (2005).
- [70] Hasandokht Firooz M., Mohammadifar M.A., Haratian P., [Self-Assembly of \$\beta\$ -Lactoglobulin and the Soluble Fraction of Gum Tragacanth in Aqueous Medium](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **50**: 925-931 (2012).
- [71] Kora A.J., Arunachalam J., [Green Fabrication of Silver Nanoparticles by Gum Tragacanth \(Astragalus gummifer\): A Dual Functional Reductant and Stabilizer](#). *Journal of Nanomaterials*, **2012**: 8-16 (2012).
- [72] Ghorbani Gorji S., Ghorbani Gorji E., Mohammadifar M.A., Zargaraan A., [Complexation of Sodium Caseinate with Gum Tragacanth: Effect of Various Species and Rheology of Coacervates](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **67**: 503-511 (2014).
- [73] Gorji S.G., Gorji E.G., Mohammadifar M.A., [Characterisation of Gum Tragacanth \(Astragalus gossypinus\)/Sodium Caseinate Complex Coacervation as a Function of pH in an Aqueous Medium](#), *Food Hydrocolloids*, **34**: 161-168 (2014).
- [74] Hatami M., Nejatian M., Mohammadifar M.A., Pourmand H., [Milk Protein-Gum Tragacanth Mixed Gels: Effect of Heat-Treatment Sequence](#), *Carbohydrate Polymers*, **101**: 1068-1073 (2014).
- [75] Jain A., Thakur D., Ghoshal G., Katare O.P., Shivhare U.S., [Characterization of Microcapsulated \$\beta\$ -Carotene Formed by Complex Coacervation Using Casein and Gum Tragacanth](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **87**: 101-113 (2016).

- [76] Fattahi A., Sadrjavadi K., Golozar M.A., Varshosaz J., Fathi M.-H., Mirmohammad-Sadeghi H., Preparation and Characterization of Oligochitosan–Tragacanth Nanoparticles as a Novel Gene Carrier, *Carbohydrate Polymers*, **97**: 277-283 (2013).
- [77] Nayeri H., Fattahi A., Iranpoor-mobarakeh M., Nori P., Stabilization of Lactoperoxidase by Tragacanth-Chitosan Nano Biopolymer, *International Journal of Biosciences*, **6**: 418-426 (2015).
- [78] Ghayempour S., Montazer M., Ultrasound Irradiation Based in-Situ Synthesis of Star-Like Tragacanth Gum/Zinc Oxide Nanoparticles on Cotton Fabric, *Ultrasonics Sonochemistry*, **34**: 458-465 (2017).
- [79] Ghayempour S., Montazer M., Mahmoudi Rad M., Tragacanth Gum Biopolymer as Reducing and Stabilizing Agent in Biosynthesis of Urchin-like ZnO Nanorod Arrays: A Low Cytotoxic Photocatalyst with Antibacterial and Antifungal Properties, *Carbohydrate Polymers*, **136**: 232-241 (2016).
- [80] Azarikia F., Abbasi S., On the Stabilization Mechanism of Doogh (Iranian yoghurt drink) by Gum Tragacanth, *Food Hydrocolloids*, **24**: 358-363 (2010).
- [81] Gorji E.G., Mohammadifar M.A., Ezzatpanah H., Influence of Gum Tragacanth, Astragalus Gossypinus, Addition on Stability of Nonfat Doogh, an Iranian Fermented Milk Drink, *International Journal of Dairy Technology*, **64**: 262-268 (2011).
- [82] Omidbakhsh amiri E., Nayebezhadeh K., Mohammadifar M.A., Comparative Studies of Xanthan, Guar and Tragacanth Gums on Stability and Rheological Properties of Fresh and Stored Ketchup. *Journal of Food Science and Technology*, **52**: 7123-7132 (2015).
- [83] Keshtkaran M., Mohammadifar M.A., Asadi G.H., Nejad R.A., Balaghi S., Effect of Gum Tragacanth on Rheological and Physical Properties of a Flavored Milk Drink Made with Date Syrup, *Journal of Dairy Science*, **96**: 4794-4803 (2013).
- [84] Abdolmaleki K., Mohammadifar M.A., Mohammadi R., Fadavi G., Meybodi N.M., The Effect of pH and Salt on the Stability and Physicochemical Properties of Oil-in-Water Emulsions Prepared with Gum Tragacanth, *Carbohydrate Polymers*, **140**: 342-348 (2016).
- [85] Farzi M., Yarmand M.S., Safari M., Emam-Djomeh Z., Mohammadifar M.A., Gum Tragacanth Dispersions: Particle Size and Rheological Properties Affected by High-Shear Homogenization, *International Journal of Biological Macromolecules*, **79**: 433-439 (2015).
- [86] Nejatian M., Hatami M., Mohammadifar M.A., Effect of Gum Tragacanth Exuded by Three Iranian Astragalus on Mixed Milk Protein System During Acid Gelation, *International Journal of Biological Macromolecules*, **53**: 168-176 (2013).
- [87] Azarikia F., Abbasi S., Efficacy of Whey Protein–Tragacanth on Stabilization of Oil-in-Water Emulsions: Comparison of Mixed and Layer by Layer Methods, *Food Hydrocolloids*, **59**: 26-34 (2016).
- [88] Kurt A., Cengiz A., Kahyaoglu T., The Effect of Gum Tragacanth on the Rheological Properties of Salep Based Ice Cream Mix, *Carbohydrate Polymers*, **143**: 116-123 (2016).

- [89] López-Castejón M.L., Bengoechea C., García-Morales M., Martínez I., [Influence of Tragacanth Gum in Egg White Based Bioplastics: Thermomechanical and Water Uptake Properties](#), *Carbohydrate Polymers*, **152**: 62-69 (2016).
- [90] Mostafavi F.S., Kadkhodae R., Emadzadeh B., Koocheki A., [Preparation and Characterization of Tragacanth–Locust Bean Gum Edible Blend Films](#), *Carbohydrate Polymers*, **139**: 20-27 (2016).
- [91] López-Castejón M.L., Bengoechea C., García-Morales M., Martínez I., [Effect of Plasticizer and Storage Conditions on Thermomechanical Properties of Albumen/Tragacanth Based Bioplastics](#), *Food and Bioproducts Processing*, **95**: 264-271 (2015).
- [92] Saruchi, Kaith B.S., Jindal R., Kapur G.S., [Enzyme-Based Green Approach for the Synthesis of Gum Tragacanth and Acrylic Acid Cross-Linked Hydrogel: Its Utilization in Controlled Fertilizer Release and Enhancement of Water-Holding Capacity of Soil](#), *Iranian Polymer Journal*, **22**: 561-570 (2013).
- [93] Khoylou F., Naimian F., [Radiation Synthesis of Superabsorbent Polyethylene Oxide/Tragacanth Hydrogel](#), *Radiation Physics and Chemistry*, **78**: 195-198 (2009).
- [94] Mohammadifar M.A., Musavi S.M., Williams P.A., [Study of Complex Coacervation Between \$\beta\$ -Lactoglobulin and Tragacanthin \(Soluble Part of Gum Tragacanth\)](#). *Milchwissenschaft*, **62**: 389-392 (2007).
- [95] Sadat Hosseini M., Hemmati K., Ghaemy M., [Synthesis of Nanohydrogels Based on Tragacanth Gum Biopolymer and Investigation of Swelling and Drug Delivery](#), *International Journal of Biological Macromolecules*, **82**: 806-815 (2016).