



مروری بر انواع جایگزین‌های پوستی جهت ترمیم زخم‌های پوستی

لیلا تقی زاده مومن: دانشجوی دکتری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

اسداله اسدی: استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

حسین غنیمی: استادیار، گروه پرستاری، مرکز تحقیقات پرستاری، دانشگاه العمید، کربلا، صندوق پستی ۱۹۸، عراق

آرش عبدالمملکی: دانشیار، گروه بیوفیزیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران (* نویسنده مسئول) abdolmalekiarash1364@gmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

پوست،
جایگزین پوستی،
زخم پوستی،
ترمیم زخم

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۵/۲۲

پوست نقش مهمی در حفظ هموستاز فیزیولوژیکی بدن انسان دارد و به عنوان پوششی عمل می‌کند که بدن را در برابر میکروارگانیسم‌های عفونی، اشعه ماورای بنفش یا تروماهای بیومکانیکی محافظت می‌کند. با این حال، ممکن است پوست جراحتهایی را متحمل شود که بدن قادر به ترمیم زخم از طریق پاسخ‌های طبیعی خود نشده و زخم‌های مزمن ایجاد شود. از آنجایی که استفاده از پیوندهای اتوگرافت، آلوگرافت و زئوگرافت با محدودیت منبع و مشکلات شدید مرتبط با رد پیوند رو به رو است، طی چند دهه گذشته، پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه مهندسی بافت پوست ایجاد شده‌اند، که هدف نهایی آن‌ها ساخت جایگزین‌های پوستی مشابه با بافت طبیعی پوست جهت التیام زخم‌های پوستی و مقابله با مشکلات بالینی حاضر می‌باشد. با این حال، هنوز جایگزین ایده‌آل پوستی ایجاد نشده است و تحقیقات برای ساخت یک محصول جایگزین مناسب پوست با ضخامت کامل و دارای توانایی رگ‌زایی با سرعت بالا، ادامه دارد. همچنین طراحی مجدد جایگزین‌های موجود در بازار، در جهت پسند کاربر، مقرون به صرفه بودن و ماندگاری طولانی‌تر ضرورت دارد. در مقاله حاضر، به مروری درباره توسعه مهندسی بافت پوست در زمینه ساخت انواع جایگزین‌های پوستی و محصولات تجاری شده موجود در بازار پرداخته شده است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه محقق اردبیلی

شیوه استناد به این مقاله:

Taghizadeh Momen L, Asadi A, Ghanimi H A, Abdolmaleki A. A Review of the Types of Skin Substitutes for Regenerating Skin Wounds. Razi J Med Sci. 2024(12 Aug);31:87.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

A Review of the Types of Skin Substitutes for Regenerating Skin Wounds

Leila Taghizadeh Momen: PhD Candidate, Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Asadollah Asadi: Professor, Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Hussein A. Ghanimi: Assistant Professor, College of Nursing, University of Al-Ameed, Karbala, PO Box 198, Iraq

Arash Abdolmaleki: Associate Professor, Department of Biophysics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran (* Corresponding Author) abdolmalekiarash1364@gmail.com

Abstract

The skin is important in maintaining the physiological homeostasis of the human body and serves as a protective barrier against infectious microorganisms, ultraviolet radiation, and mechanical injury. It is made up of three main layers: epiderm, derm, and hypoderm. Epiderm is the outer layer of skin that contains various types of keratinocytes (over 90% of epiderm) and non-keratinocytes (Langerhans, melanocytes, and Merkel cells). This layer plays a crucial role in skin regeneration and immunity. The dermal layer is made up primarily of collagen and elastic fibers, as well as a vascular network and nerves that provide skin strength and elasticity. Furthermore, it is divided into two layers based on collagen content thickness: upper papillary stratum and lower reticular stratum. The dermis is made up of two layers: fibroblasts and myofibroblasts, as well as immune cells like macrophages, lymphocytes, and mast cells. Hypodermis, the deepest and thickest layer of skin, composed of loose connective tissue. It protects blood capillaries and nerve terminals due to the abundance of fat cells. In addition, the hypodermis is a good source of mature mesenchymal stem cells known as adipose-derived stem cells with pluripotency.

The natural mechanism for wound healing is an interconnected and complex process that includes blood elements, extracellular matrix, parenchymal cells, and mediators. Wound healing is typically divided into three stages: inflammation, tissue formation, and tissue remodeling, all overlap each other. Skin wounds are divided into two categories: acute and chronic wounds. Acute wounds are classified into four types based on depth: superficial or epidermal, superficial partial thickness, deep partial thickness, and full thickness. Acute wound regeneration occurs at a specific time as part of the body's overall wound healing process. However, long-term use of any of the wound healing processes eventually results in the formation of chronic wounds such as diabetic foot ulcers and venous ulcers.

Initial efforts to accelerate wound healing and improve the healing process of chronic wounds and burns included the application of synthetic and biological temporary coatings. Furthermore, limited resources for autografts, allografts, and xenografts, as well as severe graft rejection issues, prompted researchers to develop tissue engineering structures. Low regeneration capacity of dermal layer results in the necessity to use skin substitutes for large skin wounds. Scar tissue formed in the absence of dermis lacks natural dermal elasticity and strength. As a result, scar tissue has limited movement, causing pain and an unappealing appearance. Tissue-engineered structures not only close wounds, but also promote dermal reformation. In general, key points to consider when developing skin substitutes include a dermal component for dermal regeneration and supporting epiderm, an epidermal component for facilitating wound closure and establishing barrier properties, a permeable part for immune, nerve, and vascular system components, active cellular components capable of responding to various types of wounds and conditions, and adequate mechanical strength. Significant advances in skin tissue engineering have occurred in recent decades, with the ultimate goal of creating skin substitutes that resemble natural skin tissue in order to heal skin wounds. Skin substitutes are classified according to a variety of criteria. The first classification is determined by the presence or absence of cellular content in the skin substitute. They are classified as either cellular or non-cellular analogues based on their cellular content. Acellular substitutes are primarily used to prevent environmental contamination and fluid loss. Cellular

Keywords

Skin,
Skin Substitute,
Skin Wound,
Wound Regeneration

Received: 02/03/2024

Published: 12/08/2024

substitutes are more complex and consist of one or two layers of scaffolds together with autologous or allogeneic cells. They improve the healing process, resulting in long-term and complete repair of the damaged tissue, as well as a lower graft rejection rate. Another important consideration in the classification of skin substitutes is the nature of their biomaterials. Natural and synthetic biomaterials are applied in skin tissue engineering. Protein or carbohydrate-based natural biomaterials can be utilized in skin regeneration procedures. The most commonly utilized natural protein biomaterials in skin tissue engineering are fibrinogen, collagen, gelatin, and silk. The four categories of polysaccharide biomaterials—neutral (glucan, dextran, cellulose), acidic (hyaluronic acid and alginic acid), basic (chitosan), or poly sulfated saccharides (heparin, chondroitin)—are used mostly in the form of hydrogels for the efficient healing of skin wounds and burns. The most widely used biomaterials derived from polysaccharides are alginate, hyaluronic acid, and chitosan.

The building block of synthetic biomaterials is hydrocarbons. Despite lacking the biological characteristics of natural biopolymers their easier manufacturing process and more controllable composition make them useful for wound healing. Synthetic biomaterials, including polyglycolic acid, poly-ε-caprolactone, poly-β-hydroxybutyrate, and polyvinyl alcohol, are members of the polyhydroxy orthoester family and are utilized in the production of skin substitutes. The third classification of skin substitutes is based on the anatomical structure of the skin. This type of classification includes epidermal, dermal or bilayer dermoepidermal substitutes. In order to cultivate a mass of keratinocytes in the shortest time, in large number, and transfer them to the clinic, creating epidermal substitutes was considered. The main point in this technology is the separation and cultivation of keratinocytes and transformation to the patient. The majority of dermal substitutions are decellularized (mostly allogeneic or xenogeneic).

Decellularized substitutions are more easily manufactured and the license for clinical trials is more achievable than cellular double-layered structures. The main benefits of preparing dermal substitutions are the short preparation time, mass production, and low cost. Dermoepidermal substitutes, also known as composite analogues, are created by replicating the anatomical structure of the skin. Dermoepidermal substitutes are more complex and expensive than epidermal and dermal substitutes. Most of these products contain allogeneic cells and function as temporary wound dressings. Studies showed that allogeneic fibroblasts can function for up to three weeks without stimulating the immune system. Allogeneic keratinocytes are also effective at reducing pain and speeding up wound healing, but they are rejected by the immune system after a few weeks. Only dermoepidermal substitutes containing autologous or allogeneic fibroblasts and autologous keratinocytes have been shown in studies to have long-term effects. Tissue tech autograft system substitute is a dermoepidermal substitute with a permanent effect that consists of a scaffold composed of hyaluronic acid membrane, autologous fibroblasts, and keratinocytes. Since the advent of skin substitutes in 1979, investigations and clinical trials have begun in the 1980s. Following their approval in 1997, engineered skin products entered the market. The first product was named Transcyte. After that, in 1998, the Apligraf product was introduced as the first living tissue engineering product, followed by Dermagraft in 2000 and Orcell in 2001. However, the appropriate skin substitute has yet to be developed and studies are currently being conducted to create a suitable thick-skinned substitute with high-speed angiogenesis. Redesigning commercial substitutes is also required for improved ease of use, cost-effectiveness, and shelf life. The current article provides an overview of advances in skin tissue engineering as they relate to the production of numerous skin substitutes and commercially available products.

Conflicts of interest: None

Funding: University of Mohaghegh Ardabili

Cite this article as:

Taghizadeh Momen L, Asadi A, Ghanimi H A, Abdolmaleki A. A Review of the Types of Skin Substitutes for Regenerating Skin Wounds. *Razi J Med Sci.* 2024(12 Aug);31:87.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

پوست بزرگ‌ترین اندام پوشاننده سطح بدن است که مرز بین محیط داخلی و خارجی بدن را تشکیل می‌دهد. این اندام نقش بسیار مهمی در تامین سد حفاظتی بدن در برابر عوامل آسیب‌زا و دهیدراته شدن ایفا می‌کند. پوست از سه لایه اپیدرم، درم و هیپودرم یا لایه زیر جلدی تشکیل شده است که هر لایه دارای ویژگی‌های خاص خود مانند خواص فیزیکی یا ترکیب سلولی هستند (۱). اپیدرم سطحی‌ترین لایه است و عمدتاً از کراتینوسیت‌ها تشکیل شده است. درم، لایه میانی، عمدتاً از فیبروبلاست‌ها تشکیل شده است، در حالی که دارای مقدار قابل توجهی سلول‌های اندوتلیال جهت تشکیل شبکه‌های عروقی پوستی نیز می‌باشد. در هیپودرم، سلول‌های چربی و سلول‌های اندوتلیال را می‌توان یافت (۲).

هنگامی که پوست آسیب می‌بیند، بسته به شدت آن، اکثر اجزای تشکیل‌دهنده پوست برای بازسازی زخم به کار گرفته می‌شوند. علاوه بر این، فاکتورهای رشد مختلفی مانند فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد اپیدرمی و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی برای سازماندهی فرآیند بهبود زخم مورد نیاز است (۳). زخم‌های پوستی با ضخامت کامل ناشی از سوختگی، تروما، برداشتن خال‌های بزرگ مادرزادی، اسکار و یا نکروز پوستی منجر به ایجاد زخم‌های مزمن می‌شوند. بسیاری از زخم‌های مزمن بهبود نمی‌یابند که می‌تواند منجر به قطع عضو و مرگ و میر شود (۴). پیوند پوست برای درمان هر گونه زخم پوستی با ضخامت بیش از ۴ سانتی‌متر ضروری است. روش‌های جراحی موجود برای بهبود پوست نیز اغلب به دلیل کافی نبودن بافت اهداکننده سالم با محدودیت رو به رو است. استاندارد طلایی برای پوشش‌های پوستی اتولوگ، پیوند پوست با ضخامت جزئی است. پوست با ضخامت جزئی شامل تمام اپیدرم و بخشی از درم است و اغلب منجر به ایجاد اسکار می‌شود. اغلب، به‌ویژه در کودکان، اسکار هیپرتروفیک یا تشکیل کلویده همراه است که می‌تواند ناتوان‌کننده و مختل‌کننده باشد. در مقابل، پیوند پوست با ضخامت کامل معمولاً منجر به تشکیل اسکار نمی‌شود، با این حال، فقط می‌تواند در مناطق کوچک انجام شود (۵، ۶). با الهام از طبیعت، دانشمندان مهندسی بافت تلاش

می‌کنند تا سازه‌هایی را مهندسی کنند که از فرآیند التیام طبیعی تقلید می‌کنند تا در صدمات غیرقابل درمان، ترمیم پوست را تقویت کنند. جایگزین‌های پوستی مهندسی‌شده، جایگزین‌های آتی برای استراتژی‌های سنتی ترمیم زخم و بازسازی بافت هستند. در دهه‌های اخیر، جایگزین‌های مهندسی زیستی و مصنوعی مختلفی توسعه یافته‌اند که عموماً در داخل زخم قرار می‌گیرند و عملکرد سد را همراه با محافظت در برابر میکروارگانیسم‌ها، کاهش درد در زخم‌ها و ارتقای بهبود زخم با بازسازی بافت فراهم می‌کنند (۷، ۸). سه نوع اصلی از جایگزین‌های مهندسی شده برای پوست وجود دارد که شامل اپیدرمی، درمی و درمی - اپیدرمی می‌باشند. هر یک از آن‌ها از داربست، انواع سلول‌های دلخواه یا فاکتورهای رشد تشکیل شده‌اند. این جایگزین‌ها می‌توانند منشأ اتولوگ، آلورژیک یا نوژنیک داشته باشند. علاوه بر این، ممکن است سلولی یا بدون سلول باشند. این جایگزین‌ها برای تسریع بهبود زخم و بازیابی عملکردهای طبیعی پوست با تسکین درد استفاده می‌شوند. اگرچه طیف گسترده‌ای از جایگزین‌های پوستی موجود در بازار وجود دارد، تقریباً هیچ یک از آنها به عنوان معادل ایده‌آل مورد نیاز برای بهبود مناسب زخم در نظر گرفته نمی‌شوند (۹).

در این مقاله مروری به بررسی پژوهش‌های انجام گرفته در زمینه ساخت جایگزین‌های پوستی با استفاده از عناصر اصلی مهندسی بافت، شامل داربست، سلول و فاکتورهای رشد پرداخته شده است و میزان تاثیرگذاری انواع جایگزین‌های موجود در بازار در ترمیم انواع زخم‌های پوستی مطالعه شده است.

آناتومی پوست

پوست، به عنوان بزرگ‌ترین اندام بدن، مرز بین محیط داخلی و محیط پیرامون بدن را تشکیل می‌دهد. در حقیقت پوست نقش محافظت از بدن در برابر آسیب‌های فیزیکی، باکتری‌ها، عوامل خارجی، اشعه فرابنفش، مواد شیمیایی و از دست رفتن آب و الکترولیت از محیط داخلی بدن را دارد. این اندام از ۳ لایه اپیدرم و درم، که توسط غشای پایه از هم جدا شده‌اند، و همچنین لایه زیرجلدی به نام هیپودرم به وجود آمده است (۱۰، ۱۱). در ادامه، به طور خلاصه، به شرح هر یک از این لایه‌ها

پرداخته خواهد شد.

اپیدرم

اپیدرم بیرونی‌ترین لایه پوست است که انواع گوناگونی از سلول‌ها تحت عنوان کراتینوسیت‌ها (عمده‌ترین سلول اپیدرم) (۱۲، ۱۳)، ملانوسیت‌ها (تولید رنگدانه‌های ملانین و محافظت در برابر اشعه ماوراء بنفش) (۱۴)، سلول‌های لانگرهانس (متحرک، دارای فعالیت‌های دندریت مانند، ارائه دهنده آنتی ژن و فعال در ایمنی اپیدرم) (۱۵) و سلول‌های مرکل (نوعی گیرنده حسی در تعامل نزدیک با انتهای عصب اپیدرمی) (۱۶)، در بافت پوششی آن، قابل مشاهده هستند. فاقد شبکه عروقی بوده و ضخامت آن، بسته به محل قرار گیری‌اش در بدن، از حدود ۷۵-۵۰ میکرومتر بر روی پلک‌ها تا ۶۰۰ میکرومتر در کف دست و پا متغیر است (۱۷). اپیدرم از ۵ لایه شامل، استراتوم کورنئوم (Stratum corneum) (خارجی‌ترین لایه اپیدرم و شامل ۱۵-۵ لایه از سلول‌های مرده‌ای به نام کورنئوسیت یا کراتینوسیت تمایز یافته انتهایی فاقد هسته و ارگانل‌های سیتوپلاسمی، اما به لحاظ بیوشیمیایی فعال، می‌باشد) (۱۸)، استراتوم لوسیدوم (Stratum lucidum) (لایه نازک واقع در برخی قسمت‌های بدن از سان مانند نوک انگشتان، کف دست و کف پا و کراتینوسیت‌های موجود در آن به جای کراتین، دارای پروتئین الیدین هستند) (۱۹)، استراتوم گرانولوزوم (Stratum granulosum) (۱-۳ لایه متشکل از سلول‌های کراتینوسیت گرانول دار غنی از هیستیدین و سیستئین) (۲۰)، استراتوم اسپینوزوم (Stratum spinosum) (متشکل از ۱۵-۵ لایه از سلول‌های کراتینوسیت چند ضلعی و حاوی دسموزوم‌ها یا اتصالات سلول به سلول) و استراتوم بازال (Stratum basale) (داخلی‌ترین لایه دارای سلول‌های بنیادی)، ایجاد شده است (۲۱).

درم

لایه درم بافت همبندی است که استحکام کششی و خاصیت ارتجاعی پوست را ایجاد می‌کند و بر اساس ضخامت محتوای کلاژنی به دو لایه استراتوم پاپیلار

(Stratum papillare) بالایی و استراتوم رتیکولار (Stratum reticulare) پایینی تقسیم می‌شود. بسته به محل درم در بدن، حاوی زائده‌های پوستی کم و بیش متعددی مانند غدد عرق و فولیکول‌های مو مرتبط با غدد چربی است و ضخامت آن می‌تواند از ۰/۳ میلی‌متر روی پلک‌ها تا ۴ میلی‌متر در پشت بدن متغیر باشد (۲۲). به منظور پشتیبانی از اپیدرم و حفظ هموستاز پوستی، غنی از عروق خونی و عروق لنفاوی نشأت گرفته از هیپودرم زیرین می‌باشد. لایه استراتوم پاپیلار نازک بوده و از رشته‌های کلاژن نوع I و III و الاستین تشکیل شده است. این لایه، دارای تراکم بالایی از فیبروبلاست‌هایی است که ماتریکس خارج سلولی متشکل از کلاژن، پروتئوگلیکان‌ها و الیاف الاستیک را تولید و یکپارچگی ساختاری درم را فراهم می‌کند. استراتوم رتیکولار، ضخیم‌تر بوده و تراکم سلولی کمتری دارد و از دسته‌های متراکمی از رشته‌های کلاژن نوع I تشکیل شده است. هر دو لایه درم، فیبروبلاست‌ها، میوفیبروبلاست‌ها و سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و ماست‌سل‌ها را در خود جای می‌دهند (۱۷، ۲۳).

هیپودرم

هیپودرم، عمیق‌ترین و ضخیم‌ترین لایه پوست، از جنس بافت همبند سست همراه با رشته‌های کلاژن و الاستین می‌باشد که عایق بدن در برابر سرما و ضربه و ذخیره‌کننده مواد مغذی و انرژی است. حاوی لوبول‌های چربی، شبکه متراکمی از رگ‌های خونی و همچنین منبع هورمون‌ها، فاکتورهای رشد، آدیپوکین‌ها و سیتوکین‌ها است (۲۴، ۲۵). ویژگی‌های موکوز مانند این لایه نشأت گرفته از غنی بودن آن از پروتئوگلیکان و گلیکوزآمینوگلیکان می‌باشد (۲۲). علاوه بر این، منبع خوبی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بالغ تحت عنوان سلول‌های بنیادی مشتق شده از چربی با خاصیت چند توانی است (۲۶). انواعی دیگر از سلول‌ها مانند فیبروبلاست‌ها و سلول‌های ایمنی (عمدتاً ماکروفاژها) نیز در هیپودرم مشاهده می‌شود (۲۰). هیپودرم پلی میان پوست و بافت‌های عمقی‌تر، یعنی استخوان یا

ماه‌یچه، ایجاد می‌کند (۲۷).

زخم‌های پوستی

نقش محافظتی و پاسخ پوست به محرک‌های محیطی، توسط عوامل آسیب‌زای مرتبط با انواع جراحات‌هایی مانند زخم‌های سوختگی حاد ناشی از گرما، سرما، اصطکاک، تشعشع، مواد شیمیایی و الکتریسیته و زخم‌های مزمن مانند زخم‌های فشاری و زخم‌های پا به خطر می‌افتد (۲۸). زخم به عنوان آسیب و هرگونه اختلالی در ساختار طبیعی پوست توصیف می‌شود که می‌تواند باعث از بین رفتن اتصال در بافت بدن شود به طور کلی، زخم‌های پوستی بر اساس مدت زمان بهبود به دو حالت حاد و مزمن تقسیم می‌شوند (۲۹).

زخم‌های حاد

زخم‌هایی که یکپارچگی بافت را از بین می‌برند و با پیروی از فرآیند ترمیمی به موقع و منظم، در طول حداکثر ۱۲ هفته، خود به خود بسته می‌شوند، به عنوان زخم‌های حاد طبقه‌بندی می‌شوند. علاوه بر این، زخم‌های حاد می‌توانند در اثر مکانیسم‌های مختلف یا قرار گرفتن در معرض عواملی مانند تغییرات شدید دما، تماس با مواد شیمیایی و تشعشع ایجاد شوند که منجر به ورود ارگان‌سیسم به بدن و عفونت می‌شود (۳۰). زخم‌های حاد بر اساس عمق به ۴ دسته طبقه‌بندی می‌شوند: ۱) سطحی یا اپیدرمی (Epidermal) (۲) سطحی با ضخامت جزئی (Superficial partial thickness) (۳) عمقی با ضخامت جزئی (Deep partial thickness) (۴) ضخامت کامل (Full thickness) (۳۱).

زخم‌های اپیدرمی

زخم‌های اپیدرمی در اثر خراش، آفتاب سوختگی و آب جوش ایجاد می‌شوند که تنها اپیدرم دچار آسیب می‌شود و معمولاً، بدون نیاز به مداخله درمانی قابل ترمیم است. زخم‌های اپیدرمی قرمز، خشک، فاقد تاول اما دردناک هستند و با ایجاد فشار بر روی زخم، محل زخم سفید می‌شود (۳۲). طی دو تا سه روز درد و اریتما فروکش می‌کند و تقریباً در روز چهارم، اپیدرم آسیب

دیده از اپیدرم تازه بهبود یافته جدا می‌شود. چنین آسیب‌هایی به طور کلی با مراقبت و بدون ایجاد اسکار در طول ۵ الی ۱۰ روز بهبود می‌یابند (۳۳).

زخم‌های سطحی با ضخامت جزئی

در زخم‌های سطحی با ضخامت جزئی تمام اپیدرم به همراه بخش‌های سطحی درم آسیب می‌بیند. در این نوع زخم‌ها، در طول ۲۴ ساعت، بین اپیدرم و درم تاول ایجاد شده و بسیار دردناک، قرمز، همراه با تراوش چرک یا سرم به بیرون بدن می‌باشند. سوختگی‌هایی که در ابتدا فقط اپیدرمی به نظر می‌رسند ممکن است ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد به سوختگی با ضخامت جزئی تشخیص داده شوند. این زخم‌ها، در ۷ الی ۲۱ روز بهبود می‌یابند و معمولاً اختلال عملکردی یا اسکار هیپرتروفیک بر جای نمی‌گذارند. ممکن است لایه‌ای از آگزوداهای فیبرینی و بقایای نکروزه روی سطح زخم تجمع یابند و زخم را مستعد کلونیزاسیون باکتریایی سنگین و در نتیجه تأخیر در بهبودی کنند. مداخلات درمانی مربوط به زخم‌های سطحی با ضخامت جزئی شامل دبریدمان، استفاده از مواد ضد میکروبی موضعی و تعویض پانسمان است. فرآیندهای ترمیمی در درون بدن نیز از حاشیه زخم انجام می‌گیرد و کراتینوسیت‌های ناحیه بازال از طریق مهاجرت و تکثیر باعث پوشانده شدن زخم می‌شوند. همچنین سلول‌های پیرامون فولیکول مو و بقایای غدد عرق موجود در قسمت عمقی درم نیز در ترمیم پوست شرکت می‌کنند (۳۳، ۳۴).

زخم‌های عمقی با ضخامت جزئی

در این نوع زخم‌ها قسمت اعظمی از درم آسیب می‌بیند و در فولیکول‌های مو، بافت غدد و پایانه‌های عصبی اختلال ایجاد می‌کند. این زخم‌ها مرطوب یا مومی مانند، دارای رنگ‌های متغیر از سفید پنبه‌ای لکه دار تا قرمز، دردناک در اثر ایجاد فشار و تقریباً همیشه تاول دار هستند. مدت زمان ترمیم زخم در صورت جلوگیری از عفونت و بهبود زخم به طور خود به خود و بدون پیوند، ۲ تا ۹ هفته می‌باشد. چنین زخم‌هایی همیشه باعث ایجاد اسکار هیپرتروفیک می‌شوند.

هستند (۳۶). در اغلب موارد افرادی که از زخم‌های مزمن رنج می‌برند، مبتلا به بیماری‌های شایعی مانند دیابت یا چاقی هستند (۳۷). در فراوان‌ترین زخم‌های مزمن از جمله زخم‌های فشاری و ساق پا، بیماران تحت یک درمان طولانی مدت قرار می‌گیرند که آن‌ها را در معرض خطرات بالاتر ایسکمی و ایجاد نکروز قرار می‌دهد. درمان‌های متعارف و ایمن برای این زخم‌های جدی، پیوند پوست اتولوگ می‌باشد که مزایا و معایب خاص خود را دارد (۳۱). مدیریت زخم‌های مزمن، به دلیل دشواری کنترل التهاب مداوم، به عنوان یک مسئله چالش‌برانگیز باقی مانده است. یکی از دلایل این امر، تشکیل بیوفیلم‌های باکتریایی روی سطح و داخل زخم‌های مزمن است. بیوفیلم‌ها، از طریق فعال‌سازی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای پیش‌التهابی، با سیستم ایمنی میزبان برهم‌کنش می‌کنند که منجر به تجمع سیتوکین‌های التهابی مانند $\text{TNF-}\alpha$ (Tumor necrosis factor alpha) و IL-6 (Interleukin 6) و همچنین متالوپروتئیناز می‌شود (۳۸). از سوی دیگر، حالت غیر تنظیمی محیط ایمنی زخم‌های مزمن، از تکثیر باکتری‌ها حمایت می‌کند و باعث ایجاد چرخه معیوبی از رشد بیوفیلم و التهاب مداوم می‌شود. علاوه بر این، به دلیل کاهش نفوذ عوامل ضد میکروبی به بیوفیلم، وجود گونه‌های میکروبی متعدد، توسعه سریع مقاومت آنتی‌بیوتیکی توسط باکتری‌های بیوفیلم و بسیاری از چالش‌های دیگر، از بین بردن بیوفیلم‌ها را از نظر درمانی دشوار می‌سازد (۳۹).

جایگزین‌های پوستی

طی چندین سال گذشته، بازسازی بافت پوست به دلیل ساخت چندین محصول جدید مهندسی شده بافت پوست، نویدبخش بوده است. همچنین، ساخت گرافت‌های مختلف آلونژیک، زنونژیک و اتونژیک با منشاء درمی، اپیدرمی یا درمو-اپیدرمی و کاربرد آن‌ها به صورت تجاری مورد توجه بوده است (۴۰). چنین جایگزین‌های مهندسی شده پوست نه تنها زخم‌ها را ترمیم می‌کنند، بلکه دارای مکمل‌های مختلفی مانند فاکتورهای رشد، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضدالتهابی

همچنین، در شرایطی که مفصل‌ها درگیر شوند، امکان اختلال در عملکرد مفصل قابل انتظار است. تشخیص این نوع زخم‌ها از زخم‌هایی با ضخامت کامل، به لحاظ عملکردی و ظاهری، دشوار است (۳۳، ۳۴).

زخم‌های ضخامت کامل

این زخم‌ها کل درم را دربرمی‌گیرند و اغلب به بافت‌های زیرین آسیب می‌زنند. اسکار سوختگی، درم مرده و دناتوره شده، معمولاً دست نخورده است. اسکار محیطی می‌تواند زنده ماندن اندام‌های زیرین یا زیرین و یا تنه را به خطر بیندازد. زخم‌های ضخامت کامل معمولاً بی‌حس کننده، خشک، غیر قابل ارتجاع با ظاهری نه چندان زیبا به رنگ سفید مومی تا خاکستری چرمی یا زغالی و سیاه می‌باشند. همچنین، موها به راحتی از فولیکول‌های مو کشیده می‌شوند و وزیکول‌ها و تاول‌ها ایجاد نمی‌شوند. زخم‌های ضخامت کامل کم‌رنگ ممکن است بتوانند پوست طبیعی را شبیه‌سازی کنند، اما با این تفاوت که دیگر پوست با ایجاد فشار سفید نمی‌شود. اسکار در نهایت از بافت زیرین جدا می‌شود و یک بستر بهبود نیافته‌ای از بافت گرانوله را ایجاد می‌کند. این زخم‌ها، در صورت عدم جراحی، با انقباض زخم به همراه اپیتلیزاسیون اطراف لبه‌های زخم بهبود می‌یابند. اسکار ایجاد شده با انقباض شدید همراه است و بهبود خود به خودی کامل امکان پذیر نیست. در شرایطی که این زخم‌ها قطری به اندازه بیش از ۱ سانتی‌متر داشته باشند، پیوند پوست الزامی می‌شود (۳۳، ۳۴).

زخم‌های مزمن

زخم‌های مزمن پوستی در اثر توقف فرآیند ترمیم و یا ترمیم نامناسب زخم ایجاد می‌گردند و با فرآیندهای پاتولوژیک مانند التهاب مداوم، عفونت‌های مداوم و نکروز مشخص می‌شوند (۳۵). مکانیسم‌های مختلفی جهت ایجاد زخم مزمن وجود دارند که شامل، بیماری‌های متابولیک (دیابت)، نقص در خون‌رسانی (بیماری عروق محیطی، آسیب ناشی از تشعشع)، داروها و سموم، تغییر عملکرد سیستم ایمنی و اثرات فشار

کامپوزیت نیز معروف هستند (۴۴).

جایگزین‌های طبیعی و مصنوعی

در جایگزین‌های پوستی، داربست‌ها به عنوان آنالوگ‌های سه بعدی ماتریکس خارج سلولی ایفای نقش می‌کنند و همچنین با فرآیند نو رگ‌زایی، که برای زنده نگه داشتن سلول‌های درم و اپیدرم ضروری است، سازگار هستند. بیوپلیمرهای مختلف مورد استفاده در ساخت داربست به سه نوع اصلی بیومواد طبیعی، مصنوعی و کامپوزیت (ترکیبی از طبیعی و مصنوعی) تقسیم می‌شوند که در تولید جایگزین‌های پوستی مورد استفاده قرار می‌گیرند. چنین پلیمرهایی منجر به تحریک ترمیم و بازسازی موثر پوست می‌شوند و به دلیل شباهت به ماتریکس خارج سلولی طبیعی، زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری بالا، به طور گسترده‌ای در پوشش زخم و سوختگی کاربرد دارند. از سوی دیگر، پلیمرهای مصنوعی با ویژگی‌های تجزیه‌ای و معماری کنترل‌شده، اغلب از طریق روش الکتروریسی، ساخته می‌شوند (۴۵).

جایگزین‌های طبیعی

بیومواد طبیعی مورد استفاده در بازسازی پوست می‌توانند منشا پروتئینی یا کربوهیدراتی داشته باشند. بیومواد طبیعی پروتئینی غالب مورد استفاده در مهندسی بافت پوستی شامل کلاژن، ژلاتین، ابریشم و فیبرینوزن می‌باشد. مواد زیستی مبتنی بر پلی ساکاریدها، که عمدتاً به شکل هیدروژل برای ترمیم موثر زخم‌ها و سوختگی‌های پوستی استفاده می‌شوند، به چهار دسته خنثی (مثل گلوکان، دکستران، سلولز)، اسیدی (اسید آلژینیک و اسید هیالورونیک)، بازی (کیتوزان) یا پلی ساکاریدهای سولفات (هیپارین، کندرویتین) طبقه‌بندی می‌شوند. رایج‌ترین مواد زیستی با منشا پلی ساکاریدی ساخته شده، شامل کیتوزان، هیالورونیک اسید و آلژینات هستند (۴۵).

کلاژن به عنوان بخش جدایی ناپذیر از ماتریکس خارج سلولی، استحکام کششی لازم برای رشد بافت را فراهم می‌کند. این ماده توسط فیبروبلاست‌ها برای

هستند که در نهایت روند بهبود زخم را تسریع می‌بخشند (۴۱). برای مهندسی این جایگزین‌ها، داربست‌های مختلفی، در ساختار سه بعدی، برای انتقال مواد مغذی، رگ‌زایی، حذف مواید زاید، رشد و تمایز سلولی ایجاد شده‌اند. چنین داربست‌هایی دارای ویژگی‌هایی شامل زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، قابلیت جذب زیستی به بستر بدن بیمار بدون رد ایمنی و محافظت از زخم در برابر عفونت هستند. پیشرفت‌های اخیر در زمینه مهندسی بافت پوست حول استفاده از داربست‌هایی با محتوای سلولی مانند کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها می‌چرخد تا ویژگی‌های عملکردی و ساختاری پوست مانند انعطاف پذیری، نقش حفاظتی و اتلاف آب ترنس اپیدرمال شبیه سازی شود (۴۲).

انواع جایگزین‌های پوستی

جایگزین‌های پوستی، بر اساس معیارهای متفاوتی، به انواع مختلفی طبقه‌بندی می‌شوند. طبقه‌بندی اول بر اساس وجود و یا عدم وجود محتوای سلولی در جایگزین پوستی مشخص می‌شود. با توجه به محتوای سلولی، آن‌ها می‌توانند به آنالوگ‌های سلولی یا بدون سلولی تقسیم شوند. جایگزین‌های بدون سلولی عمدتاً به عنوان محافظ در برابر آلودگی محیطی و همچنین از دست دادن مایعات استفاده می‌شوند (۴۳). جایگزین‌های سلولی پیچیده‌تر هستند و از یک یا دو لایه داربست به همراه سلول‌های اتولوگ یا آلوژنیک تشکیل شده‌اند. جایگزین‌های پوستی سلولی، منجر به افزایش روند بهبودی همراه با ترمیم طولانی مدت و کامل بافت آسیب‌دیده و کاهش نرخ رد پیوند می‌شوند (۴). یکی دیگر از عوامل مهم برای طبقه‌بندی جایگزین‌های پوستی ماهیت بیومواد تشکیل دهنده آن است. بیومواد می‌تواند طبیعی (اتولوگ، آلوژن یا زنوژن) یا مصنوعی (زیست تخریب‌پذیر یا غیر زیست تخریب‌پذیر) باشد. طبقه‌بندی سوم جایگزین‌های پوستی بر اساس ساختار آناتومی پوست می‌باشد. این نوع طبقه‌بندی شامل جایگزین‌های اپیدرمی، درمی یا دولایه درمواپیدرمی است. جایگزین‌های درمواپیدرمی به آنالوگ‌های

ساخت آنالوگ‌های پوستی تک لایه و دولایه برای بازسازی درمی یا اپیدرمی تبدیل کرده است (۵۵، ۵۶). ابریشم عمدتاً توسط کرم ابریشم تولید می‌شود. از بین دو نوع پروتئین ابریشم، یعنی فیبروین (Fibroin) (آب گریز) و سریسین (Sericin) (آب دوست)، فیبروین با ویژگی‌های زیست تخریب پذیری با حداقل واکنش التهابی، زیست سازگاری بالا و نفوذپذیری بالای مواد مغذی، به طور گسترده‌ای برای تهیه داربست در مهندسی بافت استفاده می‌شود (۵۷، ۵۸). داربست‌های مبتنی بر فیبروین ابریشم که توسط الکتروریزی تهیه می‌شوند، توجه زیادی را به عنوان مواد پانسمان زخم به خود جلب کرده‌اند، زیرا در مقایسه با یک فیلم ساده از فیبروین ابریشم یا یک ماتریکس بافته شده از میکروالیاف فیبروین ابریشم، گسترش بهتر کلاژن و چسبندگی سلولی را بر روی سطح خود نشان می‌دهند (۵۹). فیبروین به دلیل زیست‌سازگاری بالا، انعطاف‌پذیری و التهاب کم، در ساخت پانسمان‌های زخم و گرافت‌های پوستی بسیار مورد کاربرد بوده است (۶۰). داربست‌های مبتنی بر فیبروین، نانوالیاف، اسفنج‌ها یا غشاها و فیلم‌های غیر سمی متخلخل فیبروین نتایج امیدوارکننده‌ای را در بهبود زخم و بازسازی بافت پوست نشان داده‌اند (۶۱).

فیبرینوژن، یک عامل مهم انعقاد خون و گلیکوپروتئینی است که توسط کبد تولید می‌شود و نقش کلیدی در بهبود زخم دارد. در فیبرینوژن به فیبرین، یک پروتئین فیبری و غیر کروی، تبدیل می‌شود و داربست‌های مبتنی بر ماتریکس فیبرین به طور گسترده‌ای در چندین محصول بازسازی پوست استفاده شده‌اند (۶۲، ۶۳). داربست‌های طبیعی ساخته شده از فیبرین و باندهای ضد التهابی متشکل از ترومبین و فیبرینوژن برای پانسمان زخم و بازسازی پوست استفاده می‌شوند (۶۴، ۶۵).

یکی دیگر از مواد زیستی طبیعی مهم مورد استفاده در محصولات تجاری فعلی ترمیم زخم اسید هیالورونیک است (۶۶). اسید هیالورونیک یکی از گلیکوزآمینوگلیکان‌های اصلی ماتریکس خارج سلولی بافت همبند است. این ماده از زنجیره‌های اسید

تحر یک بهبود سریع‌تر زخم تولید می‌شود. کلاژن فراوان‌ترین بیوماده طبیعی پروتئینی در تمام بافت‌های بدن انسان است که از یک پلی پپتید مارپیچ با توالی‌های مکرر گلی سین، پرولین و هیدروکسی پرولین تشکیل شده است. تقریباً ۲۹ نوع مختلف کلاژن شناسایی شده است که کلاژن نوع I عمده‌ترین کلاژن موجود در بافت پوست است و اغلب از این نوع کلاژن در ساخت داربست‌های پوست استفاده می‌شود (۴۶، ۴۷). مقادیر کمی از کلاژن نوع III در پوست یافت می‌شود. دمین‌های چسبندگی کلاژن رشته‌ای (۵۰-۵۰۰ نانومتر) در ماتریکس خارج سلولی باعث افزایش چسبندگی و تکثیر سلولی می‌شوند (۴۸). علی‌رغم ویژگی‌های برجسته کلاژن که آن را به رایج‌ترین ماده زیستی مناسب برای مهندسی بافت تبدیل کرده است. از جمله مو تیف‌های ساختاری ظرف، درجه بالای زیست‌سازگاری، زیست تخریب پذیری، توانایی آن در بهبود چسبندگی، تکثیر و مهاجرت، استحکام مکانیکی کلاژن ضعیف‌تر از پوست طبیعی است (۴۹). برای حل این مشکل، فیبر کلاژن باید با دیگر انواع بیومواد مانند کیتوزان، گلیکوزآمینوگلیکان، هیالورونیک اسید، فیبرین، ژلاتین، الاستین، پولولان، آلژینات، لامینین، پلی‌ال-لاکتیک اسید، پلی‌گلیکولید-کو-ال-لاکتید، پلی اتیلن گلیکول و پلی-ε-کاپرولاکتون ترکیب شود (۵۰، ۵۱). جایگزین‌های پوستی بدون سلولی و سلول دار مبتنی بر کلاژن با ایجاد محیطی مناسب برای تکثیر فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها، در تسریع بهبود زخم مؤثر بوده‌اند (۴۱، ۵۲).

ژلاتین حاصل هیدرولیز کلاژن (۵۳) و تبدیل شدن ساختار مارپیچ سه گانه کلاژن به تک رشته می‌باشد (۴۵). ژلاتین نسبت به کلاژن مزایایی همچون ایمنی‌زایی کمتر و چسبندگی سلولی بالاتر به دلیل وجود توالی‌های آرژنین-گلیسین-اسپارٹیک اسید دارد (۵۴). داربست‌های ساخته شده از نانوالیاف ژلاتین با استفاده از روش الکتروریزی کاربردهای بالقوه‌ای را در فرآیندهای ترمیم زخم نشان داده‌اند. در مقایسه با سایر بیومواد، حلالیت بیشتر و هزینه کمتر ژلاتین، آن را به یک کاندید مقرون به صرفه در ترکیب با سایر مواد در

باعث سنتز و رسوب دو ماده زیستی مهم ماتریکس خارج سلولی، از جمله کلاژن (از طریق آزادسازی تدریجی N-استیل-D-گلوکزآمین دپلیمریزه شده) و اسید هیالورونیک در محل زخم می‌شود. بنابراین، کیتوزان نه تنها اثر ترمیم زخم را به خودی خود فراهم می‌کند، بلکه به نوبه خود با تولید مواد زیستی مهم دیگر، به بهبود سریع تر و بدون اسکار زخم کمک می‌کند (۴۱، ۷۱، ۷۲). از جمله ساختارهای مبتنی بر کیتین/کیتوزان جهت ترمیم زخم، پماد کیتین محلول در آب، سلول‌های کراتینو سیت و فیبروبلاست کشت شده روی غشاها و داربست‌های هیدروژل کیتین/کیتوزان و هیدروژل‌های کیتوزان (۴۵).

آلژینات محلول در آب است که از واحدهای تکرار شونده آلفا-ال-گلورونات و بتا-دی-مانورونات تشکیل شده و از جلبک قهوه‌ای دریایی مشتق شده است. حلالیت آلژینات در آب منجر به جذب ترشح زخم و حفظ رطوبت زخم می‌شود. کاربرد داربست‌های الکتروریسی مبتنی بر آلژینات بازسازی بافت پوست نشان داده شده است. پانسمان زخم متخلخل و بدون چسبندگی مبتنی بر آلژینات به همراه مواد پانسمان ثانویه، به دلیل خاصیت هموستاتیک، معمولاً برای زخم‌ها و آسیب‌های پوستی ناشی از سوختگی استفاده می‌شوند (۷۳-۷۵).

جایگزین‌های مصنوعی

تحقیقات قابل توجهی برای توسعه بیومواد مصنوعی خود مونتاژ و بیومیمتیک انجام شده است. هیدروکربنها اجزای بیومواد مصنوعی هستند. اگرچه ویژگی‌های بیولوژیکی بیوپلیمرهای طبیعی را نشان از خود نمی‌دهند، اما ترکیب قابل کنترل و فرآیند تولید آسان‌تر، کاربرد آنها را برای بهبود زخم برجسته می‌کند. علاوه بر این، تمام بیومواد مصنوعی در ترکیب با بیومواد طبیعی به طور گسترده در بازسازی بافت پوست استفاده شده‌اند (۷۶). برخی از بیومواد مصنوعی رایج در به طور خلاصه در این بخش بررسی می‌شوند.

پلی لاکتیک اسید، پلی گلیکولیک اسید و پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید هیدروژل‌هایی زیست

گلوکورونیک و N-استیل گلوکزآمین تشکیل شده است و دارای چندین عملکرد مهم مانند بهبود سریع زخم بدون ایجاد اسکار، افزایش تقسیم میتوزی سلول‌های اپیتلیال، و تنظیم ماکروفاژها برای تنظیم مکانیسم‌های فاگوسیتوز است (۶۷). بار منفی اسید هیالورونیک باعث آبدوستی بیشتر داربست، افزایش توانایی دریافت سلول‌ها و سرعت تکثیر سلولی به خصوص فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها همراه با رگ‌زایی و رشد عروق می‌شود (۶۸). از دیگر ویژگی‌هایی که منجر به انتخاب اسید هیالورونیک به عنوان یک ماده زیستی مناسب برای مهندسی بافت پوست می‌شوند، عبارتند از: فرآیند ساخت آسان، زیست تخریب پذیری، جذب‌کننده رادیکال‌های آزاد و خواص غیر ایمونوژنیک. به علاوه باعث القای التهاب اولیه لازم برای شروع روند بهبودی می‌شود (۶۹). از سوی دیگر، ویسکوزیته بالا و کشش سطحی که منجر به افزایش ظرفیت آب می‌شود، استفاده از اسید هیالورونیک را در طراحی داربست، به دلیل الکتروریسی ضعیف، محدود می‌کند. با این حال، این مسئله می‌تواند با ایجاد نانوالیاف اسید هیالورونیک از طریق تکنیک دمش هوا، که در آن تبخیر حلال به دلیل خروج هوای گرم از نانوالیاف ثابت رخ می‌دهد، حل شود (۴۱، ۷۰). مواد نانوالیاف اسید هیالورونیک در مقایسه با بانداژ چسبنده اسید هیالورونیک یا گاز بانداژ مبتنی بر وازلین، بهبود سریع‌تر زخم را در خوک‌ها نشان داده‌اند (۶۷).

کیتوزان، مشتق شده از یک جزء مهم از اسکلت بیرونی بندپایان و پوسته سخت پوستان به نام کیتین بوده و محبوب‌ترین بیوماده پلی ساکاریدی است. کیتوزان از d-گلوکزآمین مرتبط با $\beta(1-4)$ با گروه‌های N-استیل-D-گلوکزآمین تشکیل شده است. کیتوزان به دلیل خواص هموستاتیک، ضد میکروبی و ضد قارچی، کاربردهای وسیعی در درمان سوختگی و زخم دارد. کیتوزان با فعال کردن پلاکت‌ها لخته شدن طبیعی خون را تسریع می‌بخشد و در نتیجه به بهبود سریع‌تر زخم کمک می‌کند. همچنین باعث تحریر یک تکثیر فیبروبلاست‌ها، تولید سیتوکین از طریق فعال‌سازی ماکروفاژها و رگ‌زایی می‌شود. علاوه بر این، کیتوزان

این، پلی-ε-کاپرولاکتون همراه با کلاژن نوع I، محیط مناسبی را برای تکثیر فیبروبلاست‌ها فراهم می‌کند، که بر استفاده ترکیبی از پلیمرها برای تقویت عملکرد آن‌ها به عنوان یک داربست سه بعدی تمرکز دارد (۸۶).

پلی-β-هیدروکسی بوتیرات جزء اصلی گرانول‌های سیتوپلاسمی کریستالی در بسیاری از باکتری‌ها است. پلی-β-هیدروکسی بوتیرات هموپلیمر زیست تخریب پذیر و زیست سازگار (R)-b-هیدروکسی بوتیریک اسید می‌باشد. از پلی-β-هیدروکسی بوتیرات، به عنوان یک داربست حمایتی و حفاظت‌کننده، جهت رشد سلولی و بهبود سریع تر زخم استفاده می‌شود (۷۷، ۸۷).

پلی وینیل الکل پلیمری غیر سمی، زیست سازگار و زیست تخریب پذیر جهت کاربرد در مهندسی بافت است. پلی وینیل الکل و پلی-β-هیدروکسی بوتیرات در مهندسی بافت پوست به صورت نانوالیاف استفاده می‌شوند (۷۷). نانوالیاف پلی وینیل الکل با مواد دیگری مانند کیتوزان، پلی-ε-کاپرولاکتون و ژلاتین ترکیب شده و جهت کاربرد به عنوان معادل پوست مورد استفاده قرار می‌گیرند (۹۰-۸۸).

جایگزین‌های سلول‌دار و بدون سلول

جایگزین‌های پوستی مهندسی شده بدون سلولی معمولاً به عنوان عوامل محافظتی در برابر آلودگی و از دست دادن مایعات و همچنین به عنوان وسیله ای برای انتقال اجزای ماتریکس پوستی، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد برای ارتقای روند بهبود زخم در محل آسیب استفاده می‌شوند (۹۱). اولین کاربرد از آن‌ها در اواخر دهه ۱۹۷۰ گزارش شد و اخیراً آن‌ها عمدتاً به عنوان جایگزین در ترمیم زخم‌ها و سوختگی‌های سطحی استفاده می‌شوند. همچنین آن‌ها در درمان بیماری‌های مادرزادی، مانند اپیدرمولیز بولوزا و هیدرادنیت چرکی نیز مورد استفاده قرار گیرند (۹۲، ۹۳). به جای درم و اپیدرم می‌توان از یک جایگزین پوستی بدون سلول که معمولاً شامل یک مش نایلونی یا کلاژن به عنوان درم و یک غشای سیلیکونی به عنوان اپیدرم است، استفاده کرد. این نوع جایگزین‌ها معمولاً به عنوان پوشش موقت پوست استفاده می‌شوند. سه نوع

تخریب‌پذیر از خانواده پلی هیدروکسی‌اورتواستر هستند که در مهندسی بافت به ویژه برای تهیه جایگزین‌های غضروف، استخوان، رباط و پوست استفاده می‌شوند (۷۷). هنگامی که پلی هیدروکسی‌اورتواستر در معرض محیط‌های آبی قرار می‌گیرد، تخریب سریع و تأثیر منفی بر محیط اطراف نشان می‌دهد. از این رو، برای به حداقل رساندن این ایرادات، پیشنهاد می‌شود که پلی لاکتیک اسید و پلی گلیکولیک اسید در ساختارهای ترکیبی به نام کوپلیمر و نه به صورت جدا از هم استفاده شوند (۷۸). این پلیمرها در ترکیب با پلیمرهای طبیعی مانند کلاژن یکی از پرکاربردترین استراتژی‌ها در مهندسی جایگزین‌های پوست محسوب می‌شوند (۷۹). پلی لاکتیک اسید به عنوان یک فیبر آلیفاتیک قادر به تعامل خوب با سلول‌ها نیست، به آرامی تحلیل می‌رود و محصولات جانبی اسیدی تولید می‌کند که ممکن است منجر به التهاب شود. با توجه به این واقعیت که آگزیزی آن منجر به عدم اتصال سلولی مناسب می‌شود، بایستی پلی لاکتیک اسید برای بهبود چسبندگی در سلول‌ها اصلاح شود. از این پلیمر می‌توان برای انتقال سلول‌ها به ناحیه هدف استفاده کرد (۸۰). پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید منجر به حداقل پاسخ التهابی در بدن می‌شود و به طور گسترده به عنوان داربست برای بازسازی پوست استفاده می‌شود (۸۱، ۸۲). دانشمندان در تلاش هستند تا الیاف شل‌تر با تخلخل بهبود یافته تری از پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید بسازند تا به عنوان یک داربست مصنوعی خوب در جهت افزایش زنده‌مانی سلولی، مهاجرت، نفوذ و حتی رسوب کلاژن استفاده شود (۸۳).

پلی-ε-کاپرولاکتون یک پلی استر نسبتاً ارزان، بسیار الاستیک با میزان سمیت کم است که از نظر مکانیکی برای جایگزین‌های پوستی مناسب است. در مقایسه با پلی لاکتیک اسید و پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید، بسیار آهسته تخریب می‌شود (۷۷، ۸۴). پلی-ε-کاپرولاکتون در شرایطی که به صورت شعاعی ساخته شود، به بسته شدن سریع تر زخم کمک می‌کند و با کاشته شدن فیبروبلاست‌ها در آن، مهاجرت سلولی در طول الیاف را سبب می‌شود (۸۵). علاوه بر

جایگزین پوستی بدون سلول تجاری وجود دارد که شامل، Integra، Biobrane، Alloderm می باشد (۲). منابع سلولی اضافه شده به جایگزین پوستی سلولی می توانند اتولوگ یا آلوژن باشند. جایگزین های پوست آلوژن سلولی عمدتاً با استفاده از فیبروبلاست های زنده پوست نوزادان به همراه مش یا ماتریکس سه بعدی تولید می شوند. آن ها با موفقیت در وستیبولوپلاستی، جهت قرارگیری مناسب پروتزهای دندانی، پس از اتصال مخاط لثه و شکاف پریوست فوقانی، درمان زخم های وریدی و دیابتی و ترمیم زخم در اپیدرمولیز بولوزا، سرطان پوست و سوختگی ها مورد استفاده قرار گرفته اند. از جایگزین های پوستی آلوژن تجاری می توان به Transcyte، Dermagraft، Apligraf و Graftskin اشاره کرد. جایگزین های پوستی سلولی آلوژن، به طور موقت، به عنوان زخم پوش مورد استفاده قرار می گیرند و سپس با پیوند پوستی جایگزین می شوند (۹۴، ۹۵). کراتینوسیت های اتولوگ کشت شده، طبق تکنیک رینوالد و گرین (۹۶، ۹۷)، پوشش دائمی پوست را برای انواع زخم ها فراهم می کنند. دو نوع جایگزین پوستی سلولی اتولوگ وجود دارد که شامل، اتوگرافت اپیدرمی کشت شده (CEA (Cultured epithelial autograft)) و جایگزین پوستی کشت شده (CSS (Cultured Skin Substitutes)) هستند (۲).

CEA شامل کشت کراتینوسیت های اتولوگ است که از بیوپسی پوست بیمار به دست می آید. با این حال، پس از چند هفته، به دلیل چالش برانگیز بودن کنترل این کراتینوسیت ها، یک سیستم تحویل یا یک پانسمان حمایتی مورد نیاز می شود (۹۵). CEA های موجود در بازار دارای سیستم های تحویل یا حامل متفاوتی هستند. کراتینوسیت ها به تنهایی ممکن است زخم ها یا سوختگی های ضخیم کامل را التیام بخشند (۹۴). نگرانی دیگر در مورد CEA، رشد تاول ها به دلیل عدم تکامل کامل اتصال درمی - اپیدرمی می باشد. همچنین می تواند منجر به افزایش اسکار، انقباض و هیپرکراتوز شود (۹۵). علاوه بر این، به دلیل خواص گوارشی آنزیم های کلاژناز در بستر زخم، جذب CEA به حدود ۳۰ تا ۸۰ درصد کاهش می یابد. برای غلبه بر مسئله

جذب CEA، یک روش جایگزین که شامل سازگاری بستر زخم با پوست آلوژنیک جسد به مدت چهار روز قبل از پیوند و سپس قرار دادن سلول های اتولوگ پس از جداسازی آلوپیدرم بود (۲، ۹۸). CSS یک جایگزین اتولوگ و دارای هر دو بخش اپیدرمی و درمی است. این جایگزین به عنوان یک پوشش دائمی با اتصال درمی - اپیدرمی کامل عمل می کند. CSS گران است و زمان آماده سازی طولانی تری دارد (۹۴، ۹۵، ۹۸). داربست های بیوسنتتیک درمی مختلف برای توسعه چندین نوع CSS استفاده می شوند. جایگزین های مشتق شده از اسید هیالورونیک اغلب برای تهیه CSS استفاده می شوند. این نوع CSS ها می توانند منجر به تحریک رشد و حرکت فیبروبلاست ها، کنترل تنظیم اسمزی و هیدراتا سیون ماتریکس، حذف رادیکال های و تنظیم التهاب شوند (۹۹).

جایگزین های اپیدرمی

اپیدرم پوست انسان، سطحی ترین لایه با ضخامت تقریباً ۰/۱ میلی متر است. این لایه دارای بالاترین مدول یانگ (تقریباً ۱ مگاپاسکال) در مقایسه با سایر لایه های پوست است. رینوالد و گرین پیشگامان استفاده از پیوند اپیدرمی در سال ۱۹۷۵ بودند که کراتینوسیت ها را به عنوان صفحات سلولی طبقه بندی شده کشت دادند. در سال ۱۹۸۰ از کراتینوسیت های اتوگرافت که از بدن بیمار گرفته شده بود در درمان سوختگی های وسیع به کار بردند. رویکردهای مهندسی بافت اپیدرمی بر ایجاد یک لایه کراتینوسیت طبقه بندی شده جهت ایجاد مانع برای محافظت از بدن و بقای طولانی مدت متمرکز هستند. بدین منظور از داربست های مختلف با متریال های مختلف استفاده شده است. داربست ها باید به گونه ای مهندسی شوند که یک ماتریکس فیزیکی برای حمایت از مهاجرت سلولی و آزاد سازی فاکتورهای محلول مانند کموکاین ها و فاکتورهای رشد فراهم کنند. این فاکتورها برای بهبود مهاجرت سلول های اپیدرمی و همچنین ترمیم پوست و رگ زایی مجدد مهم هستند. این جایگزین ها دارای یک صفحه طبقه بندی شده کوچک از سلول ها هستند (کراتینوسیت های اتولوگ که

جدول ۱- جایگزین‌های پوستی اپیدرمی تجاری شده

نام تجاری	منبع داربست	توضیحات	کاربرد بالینی	منبع
Epicel	-	صفحات کراتینوسیت اتولوگ متصل به گاز پترولاتوم	سوختگی با ضخامت کامل و خال مادرزادی بزرگ	(۲۸)
Bioseed-S	آلژن	کراتینوسیت‌های اتولوگ معلق روی ژل فیبرین	ترمیم زخم وریدی مزمن پا	(۱۲۲)
CryoSkin	صناعی	اسپری کراتینوسیت‌های پوست ختنه‌گاه نوزادان آلژن کشت داده شده روی سیلیکون	زخم‌های سطحی	(۱۲۳)
EPIBASE	-	کراتینوسیت‌های اتولوگ جدا شده از یک بیوپسی کوچک که روی زخم اسپری می‌شود	کلسی فیلاکسی پوستی و سوختگی	(۱۲۴)
CellSpray	-	سوسپانسیون کراتینوسیت‌های اتولوگ	زخم‌هایی با ضخامت جزئی	(۱۰۶)
Epidex	-	کراتینوسیت‌های اتولوگ لایه خارجی فولیکول‌های مو	زخم مزمن پا	(۴۴)
MySkin	صناعی	کراتینوسیت‌های اتولوگ کشت داده شده روی یک سیلیکون مصنوعی	نوروپاتی و زخم پای دیابتی	(۱۲۵)
Laserskin	نوترکیب	کراتینوسیت‌های اتولوگ کشت داده شده روی یک سیلیکون مصنوعی	لایه برداری مجدد زخم	(۱۲۶)

به دلیل لایه‌های نازک سلولی، پایداری مکانیکی ضعیف، اسکار و هزینه‌های بالای تولید آن‌ها چندان مطلوب و رضایت‌بخش نیست (۱۰۲). در جدول ۱ نمونه‌هایی از جایگزین‌های اپیدرمی تجاری شده آورده شده است و در ادامه به توضیح مختصری از ۳ نمونه از جایگزین‌های درمی پرداخته خواهد شد.

Epicel®

Epicel، نوعی CEA، اولین جایگزین پوست اتولوگ بود که به صورت تجاری در دسترس قرار گرفت. تولید Epicel به زمانی برمی‌گردد که دانشمندان توانایی کشت سلول‌های اپیدرمی در شرایط آزمایشگاهی را جهت مراقبت کارآمدتر و با خطر رد بسیار کم از سوختگی را به دست آوردند. Epicel از صفحات کراتینوسیت اتولوگ واقع در یک تکیه‌گاه گاز پترولاتوم، که یک هفته پس از پیوند Epicel برداشته می‌شود، تشکیل شده است. این جایگزین در بیماران مبتلا به سوختگی‌های شدید مانند سوختگی با ضخامت کامل و همچنین در بیماران مبتلا به خال مادرزادی بزرگ به کار می‌رود. جهت رفع چالش کمبود اهداکننده برای زخم‌هایی با سطح وسیع، استفاده از Epicel به عنوان یک پوشش موقت زخم در زخم‌های با سطح وسیع

در حضور فیبروبلاست رشد می‌کنند (۹، ۱۰۰). کشت آزمایشگاهی سلول‌های اتولوگ با بیوپسی پوست انجام می‌شود. کراتینوسیت‌های منفرد، استخراج شده و برای تشکیل کلنی‌ها کشت داده می‌شوند. سپی کلنی‌های منفرد به هم می‌رسند و لایه‌های اپیتلیال را تشکیل می‌دهند و در نهایت این لایه‌ها به محل زخم منتقل می‌شوند. این فرآیند پس از ورود بیمار به کلینیک ۳ تا ۴ هفته طول می‌کشد (۱۰۱). گرفت‌های اپیدرمی اتولوگ قابلیت پوشش دائمی سطح بزرگی از زخم بدون رد پیوند را دارند. با این حال، طولانی مدت بودن فرآیند گرفتن نمونه از بیمار و کشت کراتینوسیت‌ها، استفاده از رویکرد تهاجمی جهت در یافت بافت اتولوگ از بیمار و گران قیمت بودن از معایب این نوع جایگزین‌ها می‌باشد. گرفت‌های اپیدرمی آلوگرافت از مزایایی همچون کوتاه مدت بودن فرآیند نمونه‌گیری و کشت سلول جهت آماده سازی گرافت و عدم لزوم نمونه‌برداری از هر بیمار برای کشت سلول‌های خود فرد می‌باشد. اگرچه گرفت‌های آلوگرافت نسبت به اتوگرافت ایمنی زایی بسیار بالاتری ایجاد می‌کنند و مشکلات متعددی به وجود می‌آورند. به طور کلی، کاربرد جایگزین‌های اپیدرمی به دلیل زمان آماده‌سازی طولانی، اتصال ضعیف کراتینوسیت‌ها، جابجایی دشوار

موفقیت‌آمیز بوده است. علاوه بر مزایا، برخی از معایب Epicel از جمله شکنندگی، زمان آماده‌سازی طولانی مدت، هیپرکراتوزیس، انقباض و تشکیل اسکار، کاربرد گسترده آن را محدود می‌کند (۹، ۱۰۳، ۱۰۴).

Epidex®

Epidex یکی دیگر از جایگزین‌های CEA است، که از کراتینوسیت‌های جدا شده از لایه خارجی فولیکول‌های موی سر بیمار و متصل به غشاهای سیلیکونی تولید می‌شود. علی‌رغم اینکه به عنوان یک جایگزین دائمی برای زخم‌های وریدی، دیابتی و نواحی سوختگی بزرگ عمل می‌کند، شکنندگی و هزینه بالای آن ممکن است در کاربرد گسترده آن اختلال ایجاد کند (۹، ۱۰۵).

CellSpray®

در جایگزین‌های CellSpray کراتینوسیت‌های اتولوگ، در مرحله‌ای که بیشترین توانایی تکثیر را دارند، به طور مستقیم، روی محل زخم اسپری می‌شوند. این روش شکل‌گیری سریع‌تر لایه اپیدرم را در مدل‌های زخم درون تنی نشان داده است. از مزایای این روش می‌توان به تسریع بهبودی، به حداقل رساندن تشکیل اسکار، از بین بردن رد بافت و وارد کردن مجدد رنگدانه به پوست اشاره کرد. این جایگزین در ترمیم زخم‌های سوختگی با ضخامت جزئی و کامل مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰۱، ۱۰۶).

جایگزین‌های درمانی

درم لایه اصلی پوست انسان با ضخامت تقریباً ۱ میلی‌متر است. مدول یانگ این لایه (۸۸ تا ۳۰۰ کیلو پاسکال) بسیار کمتر از اپیدرم انسان است، اما سفت‌تر از لایه چربی زیر جلدی است. برای بازسازی درم، یک زیست‌داربست با ویژگی‌های فیزیکی مناسب، نشانه‌های سلولی و خواص مکانیکی، مانند مدول الاستیک و استحکام، که باید در محدوده بافت درمی انسان باشد، مورد نیاز است (۱۰۷). اولین جایگزین درمی با کاربرد بالینی در دهه ۱۹۸۰ تهیه شد. این جایگزین فاقد سلول بوده و مانند برخی از جایگزین‌های پوستی موجود در

حال حاضر، از داربست کلاژن-گلیوزآمینوگلیکان ساخته شده بود. زخم‌های درمان شده با جایگزین درمی انقباض کمتر و پایداری مکانیکی بهتری نسبت به CEA نشان دادند. انواع مختلفی از جایگزین‌های درمی دارای سلول و بدون سلول وجود دارد. جایگزین‌های درمی باید فقط زمانی استفاده شوند که زخم استریل و به خوبی آماده شده باشد. در طی ۳ تا ۴ هفته بعد از پیوند، سلول‌های پوست بیمار در زیر جایگزین کلونیزه و عروقی شده و یک نئودرم اتولوگ را تشکیل می‌دهند (۹). با وجود دستاوردهای جدید در تولید جایگزین‌های درمی، این روش به عنوان یک استراتژی ایده آل به نظر نمی‌رسد. تولید و استفاده از جایگزین‌های درمی نیاز به جراحی طولانی مدت همراه با درد و عوارض دارد، در نتیجه به عنوان یک روش مقرون به صرفه در نظر گرفته نمی‌شود. ترکیبی از جایگزین‌های درمی و اپیدرمی نتیجه بهتری را به خصوص در صدمات پوستی با ضخامت کامل فراهم می‌کند (۱۰۸). برخلاف محصولات بدون سلولی که به طور دائم مورد استفاده قرار می‌گیرند، محصولات دارای سلول‌های آلونژیک انسانی مانند فیبروبلاست‌ها در یک شبکه پلیمری، عمدتاً به عنوان زخم‌پوش موقت زخم استفاده می‌شوند. فیبروبلاست‌ها نقش آزادسازی فاکتورهای رشد موثر در بهبود زخم و رسوب پروتئین‌های ماتریکس درمی مانند کلاژن را جهت بازسازی زخم را ایفا می‌کنند. در جایگزین‌های سلولی، سلول‌های موجود، پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، انواع فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها را فراهم می‌کنند. از دیدگاه بیومتریال، داربست‌های جایگزین درمی می‌توانند منشأ آلونژیک، زئونژیک یا مصنوعی داشته باشند. گرفت‌های آلونژیک درم، شامل اجزای تشکیل‌دهنده بخش درم مانند پوست خوک یا پوست اجساد، به عنوان پوشش موقت زخم مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با این حال، کاربرد این محصولات با واکنش‌های التهابی همراه بوده است. جهت رفع این مسئله، می‌توان به حذف واکنش‌های شیمیایی عوامل آنتی‌ژن موجود در گرفت پرداخت و آن‌ها را به تنهایی و یا به همراه کراتینوسیت‌های اتولوگ، جهت ترمیم زخم‌های مزمن و سوختگی، به کاربرد. با وجود

جدول ۲- جایگزین‌های پوستی درمی تجاری شده

نام تجاری	منبع داربست	توضیحات	کاربرد بالینی	منبع
Integra	زنوژنیک/صناعی	قالب بدون سلول متشکل از کلاژن نوع I گاو و گلیکوزامینوگلیکان کندرویتین-۶-سولفات کوسه و پلی سیلوکسان نیمه تراوا	زخم با ضخامت جزئی و کامل، سوختگی، زخم مزمن، زخم دیابت، وریدی و فشاری	(۱۲۷)
Alloderm	آلوژنیک	جایگزین پوستی بدون سلول متشکل از کلاژن جسد لیوفیلیزه آلوژنیک	سوختگی با ضخامت کامل	(۲۸)
Biobrane	زنوژنیک/صناعی	جایگزین پوستی بدون سلول متشکل از کلاژن خوک نوع I در یک رشته نایلونی سه بعدی و لایه‌ای از فیلم سیلیکونی نیمه تراوا بسیار نازک	بازسازی و زخم‌پوش برای زخم‌های با ضخامت جزئی و کامل و زخم مزمن	(۱۲۸)
Hyalograft 3D	آلوژنیک	فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت داده شده بر روی داربست هیالورونیک اسید	زخم‌های با ضخامت کامل و زخم‌های عمقی با ضخامت جزئی	(۱۲۹)
GraftJacket	آلوژنیک	کلاژن پوستی جسد منجمد بدون سلول	زخم دیابت، زخم وریدی، زخم فشاری و نارسایی شریانی	(۱۳۱, ۱۳۰)
Matriderm	زنوژنیک	ماتریکس کلاژن گاوی نوع I بدون سلول و درم لیوفیلیزه هیدرولیز آلفا الاستین	سوختگی با ضخامت کامل و زخم مزمن	(۱۳۱)
TransCyte	زنوژنیک/صناعی	کلاژن پوستی نوع I خوک پوشیده شده با پلی گلاکتین قابل جذب زیستی و با یک شبکه نایلونی پوشیده از فیلم سیلیکونی حاوی فیبروبلاست‌های پوست ختنه‌گاه نوزادان آلورن	سوختگی با ضخامت جزئی	(۱۳۲, ۱۱۰)
Dermagraft	آلوژنیک	فیبروبلاست‌های آلوژنیک انسانی کشت داده شده روی داربست پلی گلاکتین	زخم دیابتی با ضخامت کامل زخم مزمن، زخم‌وریدی	(۱۱۰)

کپسول یا استخوان مفصل را درگیر نمی‌کنند، استفاده کرد. برای مهندسی این جایگزین درمی، فیبروبلاست‌ها از پوست ختنه‌گاه نوزادان انسان برداشته می‌شوند و در شرایط آزمایشگاهی روی داربست پلی‌گلاکتین، با قابلیت جذب زیستی و تجزیه با فرآیند هیدرولیز در طی ۲۰ تا ۳۰ روز، کشت می‌شوند. در همین حال، فیبروبلاست‌ها جهت پر کردن منافذ داربست تکثیر می‌شوند و کلاژن درمی انسان، پروتئین‌های ماتریکس، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها را ترشح کنند (۱۰۱)، (۱۱۰). بنابراین، این داربست زیستی یک جایگزین درمی انسانی سه بعدی حاوی سلول‌های زنده فعال متابولیکی ایجاد می‌کند که به بازسازی یک لایه درمی کمک می‌کند. مطالعات بالینی متعددی کارایی Dermagraft را برای التیام زخم‌های مزمن یا زخم‌هایی که به سختی التیام می‌یابند نشان می‌دهد. در یک مطالعه، ۱۸ بیمار مبتلا به زخم وریدی پا برای مطالعه مقدماتی انتخاب شدند. در این راستا ۱۰ بیمار تحت درمان Dermagraft

اعمال راهبردهایی جهت اصلاح گرفت‌های آلوژنی، باز هم نسبت به گرفت‌های اتولوگ قابلیت بازسازی درم کمتر و انقباض زخم بیشتری دارند (۱۰۸، ۱۰۹). در جدول ۲ نمونه‌هایی از جایگزین‌های درمی تجاری‌شده آورده شده است و در ادامه به توضیح مختصری از ۵ نمونه از جایگزین‌های درمی پرداخته خواهد شد.

Dermagraft®

Dermagraft یک جایگزین درمی حاوی فیبروبلاست‌های آلوژنیک انسانی است که در داربست پلی‌گلاکتین کشت شده‌اند. این داربست قابلیت جذب زیستی دارد و ساختار و خواص مکانیکی آن را به محصول می‌دهد. Dermagraft به صورت منجمد در یک کیسه شفاف حاوی یک قطعه برای یک بار مصرف ارائه می‌شود. از Dermagraft می‌توان برای زخم‌های پای دیابتی با ضخامت کامل برای مدت طولانی و برای زخم‌های پوستی نکروز عمیق، که تاندون، عضله و

زخم‌های مزمن و مدیریت زخم‌های پوستی غیرحرارتی با ضخامت کامل استفاده می‌شود (۱۱۲، ۱۱۳).

AlloDerm®

AlloDerm یک درم بدون سلول انسان است که با حذف اپیدرم و استخراخ فیبروبلاست‌ها و باقی نگه‌داشتن بدون تغییر باندل‌های کلاژن یا غشای پایه از درم تولید می‌شود. AlloDerm حاوی پوست جسد انسانی است که سلول‌های اپیدرم و درم آن برداشته شده است. برای از بین بردن سلول‌های پوستی، پوست جسد در معرض مواد شوینده قرار گرفته و سپس تحت فرآیند خشک کردن انجمادی قرار می‌گیرد. این فرآیند به حفظ ساختار ماتریکس طبیعی بافت کمک می‌کند. از آنجایی که AlloDerm یک جایگزین بدون سلول است و بیشتر آنتی ژن‌ها و سلول‌های آلورژیک آن حذف می‌شوند، شانس رد شدن و القای پاسخ ایمنی کاهش یافته است. این جایگزین، ریزمحیط مناسبی برای مهاجرت فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال بیمار به داربست به منظور کمک به رگ‌زایی مناسب فراهم می‌کند. علمی ر غم تاثیرگذاری AlloDerm در مکانیسم‌های رگ‌زایی و ترمیم زخم، آماده‌سازی پیچیده و گران قیمتی دارد و می‌تواند در انتقال بیماری‌ها نقش داشته باشد (۱۰۳، ۱۱۴).

Matriderm®

Matriderm به عنوان یک ماتریکس سه بعدی متشکل از کلاژن پوشیده شده با الاستین نشأت گرفته از رباط و شبیه به ساختار درم انسان طراحی شده است. کلاژن به عنوان یک ساختار حمایتی برای رشد سلول‌های زنده و عروق خونی عمل می‌کند. الاستین باعث افزایش پایداری و خاصیت ارتجاعی بافت در حال بازسازی می‌شود. در طی فرآیند بهبودی، فیبروبلاست‌ها ECM (extracellular matrix) خود را تولید می‌کنند و داربست جذب بدن می‌شود. Matriderm دارای خواص ارتجاعی بالایی بوده و در یک فرآیند تک مرحله‌ای پیوند زده می‌شود؛ در نتیجه تشکیل اسکار و انقباض زخم را کاهش می‌دهد (۱۰۱، ۱۱۵).

و فشرده‌سازی و ۸ بیمار از گروه دیگر (کنترل) به تنهایی تحت درمان فشرده سازی قرار گرفتند. در پایان دوره ۱۲ هفته ای مطالعه، نتایج نشان دادند که بیماران تحت درمان با Dermagraft تقریباً چهار برابر سریع‌تر از گروه کنترل بهبود یافتند. بنابراین، Dermagraft به عنوان یک پیوند پوستی امیدوارکننده برای بهبود زخم‌های سخت پیشنهاد شد. با این حال، Dermagraft حاوی معایب همچون عدم وجود ماکروفاژها، لنفو سیت‌ها، رگ‌های خونی یا فولیکول‌های مو، مسائل ایمنی به دلیل وجود سلول‌های آلورژیک و هزینه‌های بالا است (۱۰۱، ۱۱۱).

Integra®

Integra اولین محصول تایید شده مهندسی بافت توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای بازسازی درم است. این جایگزین بدون سلول متشکل از یک ماتریکس متخلخل از کلاژن تاندون گاوی نوع I با پیوند متقابل، گلیکوزامینوگلیکان کندرویتین-۶-سولفات کوسه و یک پلی سیلوکسان نیمه تراوا است. غشای سیلیکونی نیمه تراوا با قابلیت کنترل از دست رفتن بخار آب، یک حمایت ضد باکتری و انعطاف پذیر برای سطح زخم ایجاد می‌کند و استحکام مکانیکی جایگزین افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، ماتریکس زیست تخریب پذیر کلاژن-گلیکوزامینوگلیکان داربستی را برای تهاجم/نفوذ سلولی و رشد مویرگی فراهم می‌کند. پس از پیوند داربست به محل زخم، نفوذ فیبروبلاست‌ها به داربست مهار شده و در نتیجه نئودرم تشکیل می‌شود. پس از تکمیل عروق و تشکیل نئودرم (تقریباً ۱۵ تا ۲۰ روز)، لایه سیلیکونی کننده شده و زخم، به طور همیشگی، با یک جایگزین اپیدرمی بسته می‌شود. Integra چندین مزیت امیدوارکننده، از جمله ماندگاری طولانی، جابجایی ساده، راحتی برای مکان‌های آناتومیکی مختلف، عملکرد عالی در مکان‌های اهداکننده عمیق، خطرات کم در ایجاد پاسخ ایمنی و انتقال بیماری و کاهش نرخ انقباض و اسکار را برای بیماران فراهم می‌کند. این جایگزین برای طیف گسترده‌ای از درمان‌ها، از جمله سوختگی‌های با ضخامت کامل،

کاشته شده بر روی داربست‌های سه بعدی هستند. سلول‌های اتولوگ از بیوپسی محل آسیب به دست می‌آیند و به ساختار مبتنی بر کلاژن-گلیکوزآمینوگلیکان اضافه می‌شوند. سپس، جایگزین مورد نظر پس از گذشت ۴ هفته از کشت، قابل پیوند می‌شوند. یک جایگزین ایده‌آل درمی - اپیدرمی جایگزینی است که قابلیت کاربری آسان، فراهم‌آوری سد پوستی مناسب و غیر ایمنی‌زا را داشته باشد. با توجه به پیچیدگی موجود، جایگزین‌های کامپوزیت از نظر ساختار و عملکرد پیشرفته‌ترین جایگزین‌ها هستند، اما اغلب برای استفاده موقت تأیید شده‌اند. همچنین ممکن است باعث مشکلاتی مانند کاهش خاصیت ارتجاعی، انقباض پیوند، عدم وجود رنگدانه به دلیل فقدان ملانوسیت و کاهش محافظت در برابر اشعه ماوراء بنفش شوند (۹). عملکردهای اصلی مورد انتظار در جایگزین‌های کامپوزیت، آزاد سازی فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها، رسوب ماتریکس خارج سلولی و تسکین درد با توجه به اثر تنظیمی آن‌ها در فرآیند بهبود زخم است (۱۰۸). در جدول ۳ نمونه‌هایی از جایگزین‌های درمی - اپیدرمی تجاری شده آورده شده است و در ادامه به توضیح مختصری از ۴ نمونه از جایگزین‌های کامپوزیت پرداخته خواهد شد.

Biobrane یک جایگزین درمی دو لایه مصنوعی بدون سلول است. این سازه عمدتاً از کلاژن خوک نوع I در یک رشته نایلونی سه بعدی و لایه‌ای از فیلم سیلیکونی نیمه تراوا بسیار نازک به عنوان لایه اپیدرمی تشکیل شده است که از دست دادن مایع پوست را کنترل می‌کند. Biobrane یکی از رایج‌ترین محصولات پوستی مناسب برای کودکان به ویژه در زخم‌هایی با ضخامت جزئی، سوختگی کامل و همچنین زخم‌های مزمن است. Biobrane به عنوان یک پوشش موقت تا زمان ترمیم زخم و یا در دسترس بودن پوست اتولوگ برای پیوند مورد استفاده قرار می‌گیرد و به آلودگی محل زخم حساس می‌باشد (۲، ۷۷).

جایگزین‌های درمی - اپیدرمی

جایگزین‌های درمی - اپیدرمی پیچیده‌ترین و گران‌ترین جایگزین‌های بالینی موجود برای پوست هستند. آن‌ها به عنوان جایگزین برای لایه‌های درم و اپیدرم پوست طبیعی عمل می‌کنند. اولین جایگزین درمی - اپیدرمی مهندسی شده توسط بل و همکاران در سال ۱۹۸۱ با استفاده از سلول‌های انسانی آلوژنیک تولید شد (۶۹). این آنالوگ‌های پوستی دو لایه حاوی کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های اتولوگ یا آلوژن

جدول ۳- جایگزین‌های پوستی درمی - اپیدرمی تجاری شده

نام تجاری	منبع داربست	توضیحات	کاربرد بالینی	منبع
Apligraf	زنوژنیک	فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌های پوست ختنه‌گاه نوزاد آلوژن	سوختگی با ضخامت جزئی	(۱۳۳)
OASIS	زنوژنیک	کشت داده شده بر روی کلاژن گاوی نوع I ماتریکس بدون سلول مشتق شده از زیر مخاط روده کوچک	و کامل و زخم‌های مزمن زخم با ضخامت کامل	(۱۳۴)
TissueTech	نو ترکیب	فیبروبلاست‌های اتولوگ و کراتینوسیت‌های کشت داده شده بر روی غشای نو ترکیب هیالورونیک اسید و متشکل از Hyalograft به عنوان یک جایگزین درمی و Laserskin به عنوان جایگزین اپیدرمی	زخم دیابتی	(۱۲۱)
PolyActive	صناعی	کراتینوسیت‌های اتولوگ و فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت داده شده بر روی داربست مصنوعی پلی اتیلن اکسید ترفتالات و پلی بوتیلن ترفتالات	زخم با ضخامت جزئی	(۱۲۰)
OrCel	زنوژنیک	فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌های پوست ختنه‌گاه نوزاد آلوژن کشت داده شده بر روی اسفنج کلاژن نوع I گاوی	سوختگی با ضخامت کامل	(۱۱۶)

OrCel®

OrCel یک ماتریکس سلولی دولایه شبیه به Apligraf است که در آن کراتینوسیت‌های اپیدرمی آلورن پوست ختنه‌گاه انسان طبیعی و فیبروبلاست‌های پوستی در دو لایه جداگانه در یک اسفنج کلاژن گاوی نوع I کشت داده می‌شوند. فیبروبلاست‌های پوستی بر روی ماتریکس متخلخل کلاژن کشت می‌شوند، در حالی که کراتینوسیت‌ها در بخش پوشش‌دار و غیر متخلخل ماتریکس کلاژن کشت می‌شوند. در این جایگزین، کراتینوسیت‌ها برای ایجاد یک لایه اپیدرمی به بالای لایه دارای فیبروبلاست اضافه می‌شوند. OrCel حاوی ماتریکس زیست سازگار قابل جذب و متشکل از مجموعه‌ای از فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد فیبروبلاست-1، فاکتور رشد کراتینوسیت-1، و تبدیل کننده فاکتور رشد- α و سایر سیتوکین‌ها را می‌باشد که همگی برای تکثیر سلول میزبان، مهاجرت و التیام زخم مطلوب هستند. علاوه بر این، OrCel جایگزین تایید شده توسط سازمان غذا و دارو در محل‌های اهداکننده پیوند در بیماران اپیدرمولیز بولوزا است و ایمنی و اثربخشی آن در برخی از مطالعات بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته است. در یک مطالعه، پیوند OrCel برای درمان در بیماران سوختگی شدید مورد استفاده قرار گرفت. یافته‌های نشان داد که OrCel در مقایسه با Biobrane-L (پانسمان استاندارد)، در تسهیل بسته شدن سریع زخم در محل‌های اهداکننده پوست و کاهش اسکار مؤثرتر بود. OrCel به عنوان پوشش موقت به کار برده می‌شود و باید در بازه زمانی ۴ الی ۱۴ روز از محل پیوند برداشته شود. تحقیقات نشان داده‌اند که در روز ۲۱ هیچ اثری از DNA موجود در جایگزین در محل اهدا وجود نداشت. بر این اساس، OrCel را می‌توان به عنوان یک گزینه درمانی امیدوارکننده در جهت بهبود و تسریع بهبودی پوست و کاهش جای زخم استفاده کرد؛ اگرچه، کلاژن گاوی، خطر رد پیوند و انتقال بیماری‌ها را افزایش می‌دهد (۱۱۶، ۱۱۷).

Apligraf®

Apligraf یک جایگزین پوستی مهندسی شده زیستی دولایه (BBSS) (Bilayered bioengineered skin) متشکل از یک شبکه کلاژن نوع I گاوی با یک لایه درمی از فیبروبلاست‌های انسانی و یک لایه تشکیل شده توسط کراتینوسیت‌های انسانی است که ساختار طبیعی پوست انسان را تقلید می‌کند. Apligraf برای درمان زخم‌های پوستی با ضخامت جزئی و کامل تایید شده است و برای استفاده در مراقبت‌های استاندارد زخم پای دیابتی طراحی شده است. علاوه بر این، برای زخم‌هایی که از درم امتداد می‌یابند، اما درگیر عضله، تاندون، کپسول مفصلی یا استخوان نمی‌شوند، نیز قابل استفاده می‌باشد. Apligraf اجزای ضروری ماتریکس خارج سلولی، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد مشتق از پلاکت، اینترفرون‌های α و β و اینترلوکین‌های ۱۶ و ۸ فراهم می‌کند (۱۱۸). با این حال، سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن مانند سلول‌های دندریتیک پوست، سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های اندوتلیال یا سلول‌های ایمنی در BBSS وجود ندارد. در آزمایش‌های ایمونولوژیک انجام گرفته در کارآزمایی‌های بالینی، هیچ رد بالینی و پاسخ هومورال یا سلولی به کراتینوسیت‌ها یا فیبروبلاست‌های Apligraf گزارش نشده است. با این حال، سلول‌های آلورنیک موجود در جایگزین مورد نظر بیش از یک تا دو ماه در داخل بدن زنده نمی‌مانند. در یک مطالعه بالینی طراحی شده توسط پژوهشگران، Apligraf را پس از جراحی اکسیژون بر روی ۱۰۷ بیمار، که تا یک سال تحت نظر داشتند، به کار بردند. نتایج حاکی از عدم وجود شواهد بالینی یا آزمایشگاهی رد پیوند بود. با این حال، ماندگاری پیوند پس از دو هفته تا یک ماه پس از پیوند کاهش یافت. بنابراین، اگرچه جایگزین پوست Apligraf یک الگوی ایمن و مفید است، اما فقط می‌تواند به عنوان یک پوشش موقتی زخم مورد استفاده قرار گیرد (۱۱۹).

PolyActive®

کامپوزیت PolyActive از دولایه سلول فیبروبلاست و کراتینوسیت اتولوگ در داربستی متخلخل و مصنوعی از

در آینده نزدیک توسعه بیشتری خواهد یافت. به علاوه، ایجاد شبکه‌های میکروعروقی از پیش ساخته شده در داخل جایگزین‌های پوستی، قبل از پیوند، از رویکردهای نوظهور می‌باشد که در درمان زخم‌های مزمن بسیار موثر خواهد بود. هر جایگزین پوستی موجود در بازار دارای مجموعه‌ای منحصر به فرد از مزایا و کاستی‌ها می‌باشد. با توجه به هزینه این مواد، ضروری است که جراحان از مزایا و محدودیت‌های جایگزین‌های پوستی موجود آگاهی داشته باشند. تعدادی از کارآزمایی‌های کنترل‌شده از ادعای جایگزین‌های تجاری پوست در بهبود بهبود زخم پشتیبانی می‌کنند، این در حالی است که بسیاری از مطالعات به دلیل نمونه‌های کوچک، روش‌های اندازه‌گیری متنوع و متناقضات روش کار محدود شده‌اند. در آینده، کارآزمایی‌های کنترل‌شده قوی‌تری برای مقایسه جایگزین‌های مختلف پوستی موجود در جهت شناسایی جایگزین‌های پوستی بهینه برای انواع خاصی از زخم‌ها ضرورت خواهد داشت.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر را از معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی اعلام می‌دارند.

ملاحظات اخلاقی

مقاله مروری بوده و نیازی به درج ملاحظات اخلاقی نمی‌باشد.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول در جمع‌آوری داده‌ها و تحلیل و نگارش مقاله ۲۰ درصد همکاری داشته است. نویسنده دوم در طراحی مطالعه و نگارش متن مقاله به میزان ۳۰ درصد همکاری داشته است. نویسنده سوم مقاله در نگارش مقاله و تحلیلی داده‌ها ۲۰ درصد همکاری داشته‌اند. همچنین نویسنده چهارم در طراحی آزمایش، نگارش مقاله و تحلیل داده‌ها ۳۰ درصد همکاری داشته‌اند.

جنس پلی اتیلن اکساید تترافتالات نرم و پلی بوتیلات تترافتالات سخت تشکیل شده است. به دلیل وجود سلول‌های اتولوگ، ریسک ایمنی‌زایی و رد پیوند انتقال بیماری‌های عفونی کاهش می‌یابد، اما در عوض زمان آماده سازی طولانی و هزینه بالایی دارد. از این محصول در درمان سوختگی‌های با ضخامت جزئی، به صورت یک پوشش دائمی، استفاده می‌شود. PolyActive توانایی فراهم کردن فاکتورهای رشد ضروری برای التیام زخم را دارد (۱۲۰).

Tissue Tech Autograft System®

این جایگزین پوستی از کشت منابع سلولی اتولوگ کراتینوسیت و فیبروبلاست در غشای هیالورونیک اسید نو ترکیب ایجاد شده و از ترکیب Hyalograft به عنوان جایگزین درمی و Laserskin به عنوان جایگزین اپیدرمی تشکیل شده است. سازه مورد نظر در التیام زخم پای دیابتی، نوروایسکمی و نوروپاتی به صورت یک پوشش دائمی موفق بوده است (۱۲۱).

نتیجه‌گیری

نقایص پوستی بزرگ و عمیق و زخم‌های مزمنی که التیام نمی‌یابند، چالش‌های مهمی را برای پزشکان ایجاد می‌کنند. برای دستیابی به یک جایگزین ایده آل پوستی، باید مواردی همچون رگ‌زایی بهتر با استفاده از بیوراکتورها، بهبود طول عمر، ادغام با بافت میزبان، زیبایی، رضایت و رفاه بیماران در نظر گرفته شوند. علاوه بر این، استانداردسازی ذخیره‌سازی و نگهداری نیز برای افزایش طول عمر جایگزین‌های پوستی مهم است. پلیمرهای داربست، فاکتورهای رشد و تمام رده‌های سلولی باید به طور ایده آل ساختار و عملکرد طبیعی پوست را تا حد امکان تقلید کنند. برای این منظور، سلول‌های جدیدی مانند ملانوسیت‌ها و فولیکول‌های مو باید به داربست‌های مهندسی شده سه بعدی اضافه شوند. فناوری چاپ زیستی سه بعدی به عنوان روشی مناسب برای ساخت جایگزین‌های پوستی با استفاده از سلول‌های پوستی بیماران پدیدار شده است. اگرچه این فناوری هنوز در مراحل اولیه است، اما

References

- Oualla-Bachiri W, Fernández-González A, Quiñones-Vico ML, Arias-Santiago S. From grafts to human bioengineered vascularized skin substitutes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8197.
- Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, Dixit S, Sahu R, Pillai S, et al. Advances in skin regeneration using tissue engineering. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):789.
- Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):735.
- Biedermann T, Boettcher-Haberzeth S, Reichmann E. Tissue engineering of skin for wound coverage. *Eur J Pediatr Surg*. 2013;23(5):375-82.
- Braza ME, Fahrenkopf MP. Split-thickness skin grafts. 2019.
- Davis M, Baird D, Hill D, Layher H, Akin R, editors. Management of full-thickness skin grafts. Baylor University Medical Center Proceedings; 2021: Taylor & Francis.
- Dai C, Shih S, Khachemoune A. Skin substitutes for acute and chronic wound healing: an updated review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(6):639-48.
- Abdolmaleki A, Asadi A, Taghizadeh Momen L, Parsi Pileroood S. The Role of Neural Tissue Engineering in the Repair of Nerve Lesions. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2020;8(3):80-96.
- Goodarzi P, Falahzadeh K, Nematizadeh M, Farazandeh P, Payab M, Larijani B, et al. Tissue engineered skin substitutes. *Cell Biology and Translational Medicine*, Volume 3. 2018:143-88.
- Johnstone CC, Farley A. The physiological basics of wound healing. *Nurs Stand*. 2005;19(43):59-65; quiz 6.
- Hsu YC, Li L, Fuchs E. Emerging interactions between skin stem cells and their niches. *Nat Med*. 2014;20(8):847-56.
- Piipponen M, Li D, Landén NX. The Immune Functions of Keratinocytes in Skin Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8790.
- Ghoreishi SA, Dezfoulan M, Abdolmaleki A. Differentiation of human ovarian follicular granulosa cells into keratinocytes. *Studies in Medical Sciences*. 2021;31(11):813-22.
- Singh SK, Baker R, Sikkink SK, Nizard C, Schnebert S, Kurfurst R, et al. E-cadherin mediates ultraviolet radiation- and calcium-induced melanin transfer in human skin cells. *Exp Dermatol*. 2017;26(11):1125-33.
- Clayton K, Vallejo AF, Davies J, Sirvent S, Polak ME. Langerhans Cells—Programmed by the Epidermis. *Frontiers in Immunology*. 2017;8(1676).
- Abraham J, Mathew S. Merkel Cells: A Collective Review of Current Concepts. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9(1):9-13.
- Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell Biochem*. 2019;91:249-80.
- Murphrey MB, Miao JH, Zito PM. Histology, stratum corneum. 2018.
- Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, skin (integument), epidermis. 2017.
- Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1811.
- Murphree RW. Impairments in Skin Integrity. *Nurs Clin North Am*. 2017;52(3):405-17.
- Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92-8.
- Lawton S. Skin 1: The structure and functions of the skin. *Nurs Times*. 2019;115:30-3.
- Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, Antonova LV, Matveeva VG, Uchasova EG, et al. Adipokine and Cytokine Profiles of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue in Patients with Coronary Heart Disease. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):608-11.
- Tareen SHK, Kutmon M, Adriaens ME, Mariman ECM, de Kok TM, Arts ICW, et al. Exploring the cellular network of metabolic flexibility in the adipose tissue. *Genes Nutr*. 2018;13:17.
- Klar AS, Zimoch J, Biedermann T. Skin Tissue Engineering: Application of Adipose-Derived Stem Cells. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9747010.
- Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):283-9.
- Varkey M, Ding J, Tredget EE. Advances in Skin Substitutes-Potential of Tissue Engineered Skin for Facilitating Anti-Fibrotic Healing. *J Funct Biomater*. 2015;6(3):547-63.
- Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - a review. *Biomedicine (Taipei)*. 2015;5(4):22-.
- Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):111.
- Goodarzi P, Falahzadeh K, Nematizadeh M, Farazandeh P, Payab M, Larijani B, et al. Tissue Engineered Skin Substitutes. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1107:143-88.
- Schaefer TJ, Szymanski KD. Burn evaluation and management. 2017.
- Warby R, Maani CV. Burns Classification. 2019.
- Tolles J. Emergency department management of patients with thermal burns. *Emerg Med Pract*. 2018;20(2):1-24.
- Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune Regulation of Skin Wound Healing:

- Mechanisms and Novel Therapeutic Targets. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2018;7(7):209-31.
36. Coalson E, Bishop E, Liu W, Feng Y, Spezia M, Liu B, et al. Stem cell therapy for chronic skin wounds in the era of personalized medicine: From bench to bedside. *Genes & Diseases*. 2019;6(4):342-58.
 37. Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2021;10(5):281-92.
 38. Wu YK, Cheng NC, Cheng CM. Biofilms in Chronic Wounds: Pathogenesis and Diagnosis. *Trends Biotechnol*. 2019;37(5):505-17.
 39. Omar A, Wright JB, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial Biofilms and Chronic Wounds. *Microorganisms*. 2017;5(1).
 40. Nyame TT, Chiang HA, Leavitt T, Ozambela M, Orgill DP. Tissue-engineered skin substitutes. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;136(6):1379-88.
 41. Norouzi M, Boroujeni SM, Omidvarkordshouli N, Soleimani M. Advances in skin regeneration: application of electrospun scaffolds. *Advanced healthcare materials*. 2015;4(8):1114-33.
 42. Sierra-Sánchez Á, Kim KH, Blasco-Morente G, Arias-Santiago S. Cellular human tissue-engineered skin substitutes investigated for deep and difficult to heal injuries. *NPJ Regen Med*. 2021;6(1):35.
 43. Asadi A, Zahri S, Abdolmaleki A. Biosynthesis, characterization and evaluation of the supportive properties and biocompatibility of DBM nanoparticles on a tissue-engineered nerve conduit from decellularized sciatic nerve. *Regenerative Therapy*. 2020;14:315-21.
 44. Irfan-Maqsood M, Hemmati Sadeghi S. Developments toward an Ideal Skin Substitute: A Commentary. *Journal of Cell and Molecular Research*. 2013;5(2):87-91.
 45. Chaudhari AA, Vig K, Baganizi DR, Sahu R, Dixit S, Dennis V, et al. Future prospects for scaffolding methods and biomaterials in skin tissue engineering: a review. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):1974.
 46. ter Horst B, Moimen NS, Grover LM. 6 - Natural polymers: biomaterials for skin scaffolds. In: García-Gareta E, editor. *Biomaterials for Skin Repair and Regeneration*: Woodhead Publishing; 2019. p. 151-92.
 47. Aran S, Zahri S, Asadi A, Khaksar F, Abdolmaleki A. Hair follicle stem cells differentiation into bone cells on collagen scaffold. *Cell and Tissue Banking*. 2020;21(2):181-8.
 48. Dems D, Rodrigues da Silva J, Hélyary C, Wien F, Marchand M, Debons N, et al. Native collagen: electrospinning of pure, cross-linker-free, self-supported membrane. *ACS Applied Bio Materials*. 2020;3(5):2948-57.
 49. O'Brien FJ. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials today*. 2011;14(3):88-95.
 50. Nicholas MN, Jeschke MG, Amini-Nik S. Cellularized bilayer pullulan-gelatin hydrogel for skin regeneration. *Tissue Engineering Part A*. 2016;22(9-10):754-64.
 51. Nicholas MN, Jeschke MG, Amini-Nik S. Methodologies in creating skin substitutes. *Cellular and molecular life sciences*. 2016;73(18):3453-72.
 52. Bürck J, Heissler S, Geckle U, Ardakani MF, Schneider R, Ulrich AS, et al. Resemblance of electrospun collagen nanofibers to their native structure. *Langmuir*. 2013;29(5):1562-72.
 53. Choi YS, Hong SR, Lee YM, Song KW, Park MH, Nam YS. Study on gelatin-containing artificial skin: I. Preparation and characteristics of novel gelatin-alginate sponge. *Biomaterials*. 1999;20(5):409-17.
 54. Mota A, Lotfi AS, Barzin J, Hatam M, Adibi B, Khalaj Z, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell behaviors on PCL/gelatin nanofibrous scaffolds modified with a collagen IV-derived RGD-containing peptide. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2014;16(1):1.
 55. Dainiak MB, Allan IU, Savina IN, Cornelio L, James ES, James SL, et al. Gelatin-fibrinogen cryogel dermal matrices for wound repair: preparation, optimisation and in vitro study. *Biomaterials*. 2010;31(1):67-76.
 56. Shevchenko RV, Eeman M, Rowshanravan B, Allan IU, Savina IN, Illsley M, et al. The in vitro characterization of a gelatin scaffold, prepared by cryogelation and assessed in vivo as a dermal replacement in wound repair. *Acta biomaterialia*. 2014;10(7):3156-66.
 57. Min B-M, Lee G, Kim SH, Nam YS, Lee TS, Park WH. Electrospinning of silk fibroin nanofibers and its effect on the adhesion and spreading of normal human keratinocytes and fibroblasts in vitro. *Biomaterials*. 2004;25(7-8):1289-97.
 58. Mottaghitab F, Farokhi M, Zaminy A, Kokabi M, Soleimani M, Mirahmadi F, et al. A biosynthetic nerve guide conduit based on silk/SWNT/fibronectin nanocomposite for peripheral nerve regeneration. *PLoS One*. 2013;8(9):e74417.
 59. Min B-M, Jeong L, Nam YS, Kim J-M, Kim JY, Park WH. Formation of silk fibroin matrices with different texture and its cellular response to normal human keratinocytes. *International journal of biological macromolecules*. 2004;34(5):223-30.
 60. Mogoşanu GD, Grumezescu AM. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *International journal of pharmaceutics*. 2014;463(2):127-36.
 61. Liu TL, Miao JC, Sheng WH, Xie YF, Huang Q, Shan Y-b, et al. Cytocompatibility of regenerated silk fibroin film: a medical biomaterial applicable to wound healing. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*.

2010;11(1):10-6.

62. Sell SA, Francis MP, Garg K, McClure MJ, Simpson DG, Bowlin GL. Cross-linking methods of electrospun fibrinogen scaffolds for tissue engineering applications. *Biomedical Materials*. 2008;3(4):045001.

63. McManus MC, Boland ED, Koo HP, Barnes CP, Pawlowski KJ, Wnek GE, et al. Mechanical properties of electrospun fibrinogen structures. *Acta biomaterialia*. 2006;2(1):19-28.

64. Nehrer S, Chiari C, Domayer S, Barkay H, Yayon A. Results of chondrocyte implantation with a fibrin-hyaluronan matrix: a preliminary study. *Clinical orthopaedics and related research*. 2008;466(8):1849-55.

65. Rothwell SW, Sawyer E, Dorsey J, Flournoy WS, Settle T, Simpson D, et al. Wound healing and the immune response in swine treated with a hemostatic bandage composed of salmon thrombin and fibrinogen. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2009;20(10):2155-66.

66. Hu MS, Maan ZN, Wu J-C, Rennert RC, Hong WX, Lai TS, et al. Tissue engineering and regenerative repair in wound healing. *Annals of biomedical engineering*. 2014;42(7):1494-507.

67. Uppal R, Ramaswamy GN, Arnold C, Goodband R, Wang Y. Hyaluronic acid nanofiber wound dressing—production, characterization, and in vivo behavior. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2011;97(1):20-9.

68. Price RD, Myers S, Leigh IM, Navsaria HA. The role of hyaluronic acid in wound healing. *American journal of clinical dermatology*. 2005;6(6):393-402.

69. Biedermann T, Boettcher-Haberzeth S, Reichmann E. Tissue engineering of skin for wound coverage. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2013;23(05):375-82.

70. Um IC, Fang D, Hsiao BS, Okamoto A, Chu B. Electro-spinning and electro-blowing of hyaluronic acid. *Biomacromolecules*. 2004;5(4):1428-36.

71. Gu BK, Park SJ, Kim MS, Kang CM, Kim J-I, Kim CH. Fabrication of sonicated chitosan nanofiber mat with enlarged porosity for use as hemostatic materials. *Carbohydrate Polymers*. 2013;97(1):65-73.

72. Mahmoudi SM, Asadi A, BROUKI MP, SHARIFI E, Abdolmaleki A. Preparation of tissue-engineered wound dressing consisting of chitosan fibers containing silver ion-doped bioactive nanoparticles for wound healing. 2021.

73. Shalumon K, Anulekha K, Nair SV, Nair S, Chennazhi K, Jayakumar R. Sodium alginate/poly (vinyl alcohol)/nano ZnO composite nanofibers for antibacterial wound dressings. *International journal of biological macromolecules*. 2011;49(3):247-54.

74. Thu HE, Zulfakar MH, Ng SF. Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release

modern wound dressing. *International journal of pharmaceutics*. 2012;434(1-2):375-83.

75. Augst AD, Kong HJ, Mooney DJ. Alginate hydrogels as biomaterials. *Macromolecular bioscience*. 2006;6(8):623-33.

76. Sheikholeslam M, Wright ME, Jeschke MG, Amini-Nik S. Biomaterials for skin substitutes. *Advanced healthcare materials*. 2018;7(5):1700897.

77. Goodarzi P, Falahzadeh K, Nematizadeh M, Farazandeh P, Payab M, Larijani B, et al. Tissue engineered skin substitutes. *Cell Biology and Translational Medicine*, Volume 3. 2018:143-88.

78. Rahmani Del Bakhshayesh A, Annabi N, Khalilov R, Akbarzadeh A, Samiei M, Alizadeh E, et al. Recent advances on biomedical applications of scaffolds in wound healing and dermal tissue engineering. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2018;46(4):691-705.

79. Cheng YL, Lee ML. Development of dynamic masking rapid prototyping system for application in tissue engineering. *Rapid Prototyping Journal*. 2009.

80. Cui W, Zhu X, Yang Y, Li X, Jin Y. Evaluation of electrospun fibrous scaffolds of poly (dl-lactide) and poly (ethylene glycol) for skin tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*. 2009;29(6):1869-76.

81. Sadeghi-Avalshahr A, Nokhasteh S, Molavi AM, Khorsand-Ghayeni M, Mahdavi-Shahri M. Synthesis and characterization of collagen/PLGA biodegradable skin scaffold fibers. *Regenerative biomaterials*. 2017;4(5):309-14.

82. Asadi A. Streptomycin-loaded PLGA-alginate nanoparticles: preparation, characterization, and assessment. *Applied Nanoscience*. 2014;4(4):455-60.

83. Kim SJ, Park WH, Min B-M. Fabrication and characterization of 3-dimensional PLGA nanofiber/microfiber composite scaffolds. *Polymer*. 2010;51(6):1320-7.

84. Golmohammadi MG, Farokhi F. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells and polycaprolactone/hydroxyapatite (PCL/HA) scaffold for bone tissue engineering. *Egyptian Journal of Histology*. 2020;43(2):496-508.

85. Xie J, MacEwan MR, Ray WZ, Liu W, Siewe DY, Xia Y. Radially aligned, electrospun nanofibers as dural substitutes for wound closure and tissue regeneration applications. *ACS nano*. 2010;4(9):5027-36.

86. Bonvallet PP, Schultz MJ, Mitchell EH, Bain JL, Culpepper BK, Thomas SJ, et al. Microporous dermal-mimetic electrospun scaffolds pre-seeded with fibroblasts promote tissue regeneration in full-thickness skin wounds. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122359.

87. Philip S, Keshavarz T, Roy I.

Polyhydroxyalkanoates: biodegradable polymers with a range of applications. *Journal of chemical technology & biotechnology: International research in process, Environmental & clean technology*. 2007;82(3):233-47.

88. Gholipour-Kanani A, Bahrami SH, Joghataie MT, Samadikuchaksaraei A, Ahmadi-Taftie H, Rabbani S, et al. Tissue engineered poly (caprolactone)-chitosan-poly (vinyl alcohol) nanofibrous scaffolds for burn and cutting wound healing. *IET nanobiotechnology*. 2014;8(2):123-31.

89. Choi SM, Singh D, Shin EJ, Zo SM, Han SS. Engineering and optimization of three-dimensional poly (vinyl alcohol)/gelatin matrix to mimic skin tissue. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. 2015;12(5):858-66.

90. Rashidi S, Asadi A, Latifi-Navid S, Zahri S, Khodayari A, Abdolmaleki A. Fabrication of Poly (Vinyl Alcohol)/Gelatin Biomimetic Electrospun Nanofibrous Composites and Its Bioactivity Assessment for Bone Tissue Engineering. *biodegradation*. 2021;21:22.

91. Catalano E, Cochis A, Varoni E, Rimondini L, Azzimonti B. Tissue-engineered skin substitutes: an overview. *Journal of Artificial Organs*. 2013;16(4):397-403.

92. Shakespeare PG. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries. *Clin Dermatol*. 2005;23(4):413-8.

93. Melkun ET, Few JW. The Use of Biosynthetic Skin Substitute (Biobrane) for Axillary Reconstruction after Surgical Excision for Hidradenitis Suppurativa. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005;115(5):1385-8.

94. Horch RE, Kopp J, Kneser U, Beier J, Bach AD. Tissue engineering of cultured skin substitutes. *J Cell Mol Med*. 2005;9(3):592-608.

95. Supp DM, Boyce ST. Engineered skin substitutes: practices and potentials. *Clin Dermatol*. 2005;23(4):403-12.

96. Rheinwald JG, Green H. Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes. *Nature*. 1977;265(5593):421-4.

97. Rheinwald JG, Green H. Formation of a keratinizing epithelium in culture by a cloned cell line derived from a teratoma. *Cell*. 1975;6(3):317-30.

98. Bello YM, Falabella AF, Eaglstein WH. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(5):305-13.

99. Price RD, Myers S, Leigh IM, Navsaria HA. The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):393-402.

100. Kumar S, Kang HJ, Berthiaume F. Scaffolds for epidermal tissue engineering. *Handbook of Tissue*

Engineering Scaffolds: Volume Two; Elsevier; 2019. p. 173-91.

101. Savoji H, Godau B, Hassani MS, Akbari M. Skin Tissue Substitutes and Biomaterial Risk Assessment and Testing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2018;6.

102. Erdag G, Morgan JR. Allogeneic versus xenogeneic immune reaction to bioengineered skin grafts. *Cell Transplant*. 2004;13(6):701-12.

103. Nathoo R, Howe N, Cohen G. Skin substitutes: an overview of the key players in wound management. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2014;7(10):44.

104. Varkey M, Ding J, Tredget EE. Advances in skin substitutes—potential of tissue engineered skin for facilitating anti-fibrotic healing. *Journal of functional biomaterials*. 2015;6(3):547-63.

105. Tausche AK, Skaria M, Böhlen L, Liebold K, Hafner J, Friedlein H, et al. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound repair and regeneration*. 2003;11(4):248-52.

106. Esteban-Vives R, Young MT, Zhu T, Beiriger J, Pekor C, Ziembicki J, et al. Calculations for reproducible autologous skin cell-spray grafting. *Burns*. 2016;42(8):1756-65.

107. Tavakoli S, Klar AS. Bioengineered Skin Substitutes: Advances and Future Trends. *Applied Sciences*. 2021;11(4):1493.

108. Groeber F, Holeiter M, Hampel M, Hinderer S, Schenke-Layland K. Skin tissue engineering—in vivo and in vitro applications. *Advanced drug delivery reviews*. 2011;63(4-5):352-66.

109. Shevchenko RV, James SL, James SE. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *Journal of the royal Society Interface*. 2010;7(43):229-58.

110. Hart CE, Loewen-Rodriguez A, Lessem J. Dermagraft: use in the treatment of chronic wounds. *Advances in wound care*. 2012;1(3):138-41.

111. MacEwan MR, MacEwan S, Kovacs TR, Batts J. What makes the optimal wound healing material? A review of current science and introduction of a synthetic nanofabricated wound care scaffold. *Cureus*. 2017;9(10).

112. Dixit S, Baganizi DR, Sahu R, Dosunmu E, Chaudhari A, Vig K, et al. Immunological challenges associated with artificial skin grafts: available solutions and stem cells in future design of synthetic skin. *Journal of Biological Engineering*. 2017;11(1):1-23.

113. Chang DK, Louis MR, Gimenez A, Reece EM, editors. *The basics of integra dermal regeneration template and its expanding clinical applications*. *Seminars in Plastic Surgery*; 2019: Thieme Medical

Publishers.

114. Jansen LA, De Caigny P, Guay NA, Lineaweaver WC, Shokrollahi K. The evidence base for the acellular dermal matrix AlloDerm: a systematic review. *Annals of plastic surgery*. 2013;70(5):587-94.

115. Min JH, Yun IS, Lew DH, Roh TS, Lee WJ. The use of matriderm and autologous skin graft in the treatment of full thickness skin defects. *Archives of plastic surgery*. 2014;41(4):330.

116. Stojic M, López V, Montero A, Quílez C, de Aranda Izuzquiza G, Vojtova L, et al. Skin tissue engineering. *Biomaterials for skin repair and regeneration*: Elsevier; 2019. p. 59-99.

117. Nyame TT, Chiang HA, Orgill DP. Clinical applications of skin substitutes. *Surgical Clinics*. 2014;94(4):839-50.

118. Foley E, Robinson A, Maloney M. Skin substitutes and dermatology: a review. *Current Dermatology Reports*. 2013;2(2):101-12.

119. Zaulyanov L, Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf®) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clinical interventions in aging*. 2007;2(1):93.

120. Meng Q, Shen C. Construction of low contracted 3D skin equivalents by genipin cross-linking. *Experimental Dermatology*. 2018;27(10):1098-103.

121. Chocarro-Wrona C, López-Ruiz E, Perán M, Gálvez-Martín P, Marchal J. Therapeutic strategies for skin regeneration based on biomedical substitutes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(3):484-96.

122. Shevchenko RV, James SL, James SE. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J R Soc Interface*. 2010;7(43):229-58.

123. Mohd Hilmi AB, Halim AS. Vital roles of stem cells and biomaterials in skin tissue engineering. *World J Stem Cells*. 2015;7(2):428-36.

124. Ornelas-Flores MC, García-López J, Melgarejo-Ramírez Y, Sánchez-Sánchez R, Leyva-Gómez G, Zacauala-Juárez N, et al. Implantation of a heterologous dermo-epidermal skin substitute in a patient with deep dermal burn that enhances biomechanical and functional recovery: Case report. *Burns Open*. 2018;2(3):144-53.

125. Ahmadi Ashtiani HR, Akaberi M, Nilforoushzadeh MA, Farahani M. Repairing injured skin: Biologics, skin substitutes, and scaffolds. *Journal of Skin and Stem Cell*. 2018;5(4).

126. Price RD, Das-Gupta V, Leigh IM, Navsaria HA. A comparison of tissue-engineered hyaluronic acid dermal matrices in a human wound model. *Tissue engineering*. 2006;12(10):2985-95.

127. Chang DK, Louis MR, Gimenez A, Reece EM. The Basics of Integra Dermal Regeneration Template

and its Expanding Clinical Applications. *Semin Plast Surg*. 2019;33(3):185-9.

128. Dai C, Shih S, Khachemoune A. Skin substitutes for acute and chronic wound healing: an updated review. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(6):639-48.

129. Téot L, Mustoe TA, Middelkoop E, Gauglitz GG. Textbook on scar management: state of the art management and emerging technologies. 2020.

130. Nicholas MN, Yeung J. Current status and future of skin substitutes for chronic wound healing. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2017;21(1):23-30.

131. Nakhi MB, Al Saqqa B. The use of MatriDerm® and skin graft for reconstruction of complex wounds. *Wounds*. 2020;7(1).

132. Gomathysankar S, Halim AS, Makhtar WRW, Saad AZM, Yaacob NS. Skin substitutes in wound healing and the stimulatory effects of adipose-derived stem cells for the proliferation of keratinocytes on chitosan. *Chronic Wounds, Wound Dressings and Wound Healing*. 2021:379-94.

133. Foley E, Robinson A, Maloney M. Skin substitutes and dermatology: a review. *Current Dermatology Reports*. 2013;2:101-12.

134. Schaum KD, Farley KL. A Clinical and Coding Overview of OASIS® Wound Matrix and OASIS® Burn Matrix. Retrieved May. 2006;15:2011.