

Hyaluronic Acid-Based Wound Dressings

Sarvenaz Pakian¹, Maryam Alizadeh², Alireza Mouraki³, Maryam Tavakolizadeh⁴, Kimia Samadi⁵,
Maryam Radpour⁶, Ali Amirian⁷, Ailin Javidi⁸, Zahra Mohammadi Ghermezgoli⁹, Hamed Daemi^{4,10*}

1. Department of Polymer and Materials Chemistry, Faculty of Chemistry and Petroleum Sciences, Shahid Beheshti University, Postal Code: 1983969411, Tehran, Iran

2. Department of Chemical & Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Postal Code: 1458889694, Tehran, Iran

3. Department of Surface Coatings and Corrosion, Institute for Color Science and Technology, Postal Code: 1668836471, Tehran, Iran

4. Department of Cell Engineering, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, P.O. Box: 16635-148, Tehran, Iran

5. Department of Microbiology, Alzahra University, Postal Code: 1993893973, Tehran, Iran

6. Faculty of Chemistry, Khajeh Nasir Toosi University of Technology, Postal Code: 1541849611, Tehran, Iran

7. Department of Animal Sciences and Marine Biology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Postal Code: 198396411, Tehran, Iran

8. Department of Technology and Entrepreneurship Management, Allameh Tabataba'i University, Postal Code: 1489684511, Tehran, Iran

9. Department of Textile Engineering, Amirkabir University of Technology, Postal Code: 1591634311, Tehran, Iran

10. Zharfandishan Fanavar Zistbaspar (ZfZ) Chemical Company, Biomaterials Group, Postal Code: 1651153511, Tehran, Iran

Received: 26 April 2023, accepted: 30 June 2024

Available in: <http://jips.ippi.ac.ir>

Iran. J. Polym. Sci. Technol.
(Persian),

Vol. 37, No. 1, 27-46

April-May 2024

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/IJPST.2024.3480.2261

ABSTRACT

The growing world's population and the increase of underlying diseases such as diabetes have caused an increasing trend of skin damage and imposed high costs on the healthcare system. The complex and multi-step nature of wound healing highlights the importance of introducing efficient products for effective treatment of skin injuries. Therefore, it is necessary to introduce new wound healing products to treat these types of injuries effectively. The modern wound dressings have received much attention in recent years. These dressings facilitate skin regeneration by providing suitable physical and biological conditions. Wound dressings are produced in sponge, fibrous, hydrogel, film, and powder forms to treat different wounds. Various natural and synthetic biomaterials have been used to make these products, among which hyaluronic acid (HA) is particularly important due to its unique biological properties. As one of the main constituents of the skin's extracellular matrix, this substance is directly effective in the four stages of wound healing. These biological characteristics and high hydrophilicity have attracted special attention to this material as a promising option for repairing skin damage. In this article, the wound healing process is explained after describing the skin structure and types of wounds. Then, traditional and commercial dressings and their types are introduced. In the following, by introducing the most common biological materials used to make wound dressings, the structure of HA, the mechanism of degradation, and the role of this material in different stages of wound healing are described in detail. Also, different types of HA-based wound dressings in the literature are discussed. Finally, some types of commercial wound dressings based on this polymer are introduced, and an overview of the global market for wound dressings is provided to outline the perspective of the consumption of these products.

Keywords:

wound dressing,
hyaluronic acid,
skin,
wound healing,
wound

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: h.daemi@royaninstitute.org

Please cite this article using:

Pakian S., Alizadeh M., Mouraki A., Tavakolizadeh M., Samadi K., Radpour M., Amirian A., Javidi A., Mohammadi Ghermezgoli Z., Daemi H., Hyaluronic Acid-Based Wound Dressings, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **37**, 27-46, 2024.

زخم‌پوش‌های برپایه هیالورونیک اسید

سروناز پاکیان^۱، مریم علیزاده^۲، علیرضا مورکی^۳، مریم توکلی‌زاده^۴، کیمیا صمدی^۵، مریم رادپور^۶، علی امیریان^۷، آیلین جاویدی^۸، زهرا محمدی قرمزگلی^۹، حامد دائمی^{۱۰*}

دسترسی‌پذیر در نشانی: <http://jips.ippi.ac.ir>

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،

سال سی‌وهفتم، شماره ۱،

صفحه ۴۶-۲۷، ۱۴۰۳

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/JIPST.2024.3480.2261

- ۱- تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم شیمی و نفت، گروه پلیمر و شیمی مواد، کد پستی ۱۹۸۳۹۶۹۴۱۱
- ۲- ایران، تهران، دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی شیمی و نفت، کد پستی ۱۴۵۸۸۸۹۶۹۴
- ۳- ایران، تهران، پژوهشگاه رنگ، گروه پژوهشی پوشش‌های سطح و خوردگی، کد پستی ۱۶۶۸۸۳۶۶۷۱
- ۴- تهران، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری‌های یاخته‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم یاخته‌ی، گروه مهندسی یاخته، کد پستی ۱۶۶۳۵-۱۴۸
- ۵- تهران، دانشگاه الزهراء، دانشکده میکروبیولوژی، کد پستی ۱۹۹۳۸۹۳۹۷۳
- ۶- تهران، دانشگاه صنعتی خواجه نصیر طوسی، دانشکده شیمی، کد پستی ۱۵۴۱۸۴۹۶۱۱
- ۷- تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، گروه علوم جانوری و زیست‌شناسی دریا، کد پستی ۱۹۸۳۹۶۴۱۱
- ۸- تهران، دانشگاه علامه طباطبایی، دانشکده مدیریت و حسابداری، کد پستی ۱۴۸۹۶۸۴۵۱۱
- ۹- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده مهندسی نساجی، کد پستی ۱۵۹۱۶۳۴۳۱۱
- ۱۰- تهران، شرکت ژرف‌اندیشان فناوری زیست‌بیمار، گروه زیست‌مواد، کد پستی ۱۶۵۱۱۵۳۵۱۱

دریافت: ۱۴۰۲/۲/۲۶، پذیرش: ۱۴۰۳/۴/۱۰

چکیده

رشد روزافزون جمعیت جهان و افزایش بیماری‌های زمینه‌ای همچون دیابت، موجب روند فزاینده آسیب‌های پوستی و تحمیل هزینه‌های گزاف بر نظام سلامت شده است. پیچیدگی و فرایند چندمرحله‌ای ترمیم زخم، اهمیت معرفی محصولات کارآمد در درمان مؤثر آسیب‌های پوستی را نمایان می‌سازد. از این رو، معرفی محصولات نوین ترمیم زخم برای درمان مؤثر این نوع آسیب‌ها ضروری است. استفاده از زخم‌پوش‌های نوین در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. این زخم‌پوش‌ها با فراهم آوردن شرایط فیزیکی و زیستی مناسب، بازسازی پوست را آسان می‌کنند. زخم‌پوش‌ها به شکل اسفنجی، لیفی، هیدروژلی، فیلمی و پودری برای درمان زخم‌های مختلف تولید می‌شوند. زیست‌مواد طبیعی و سنتزی گوناگون برای ساخت این محصولات استفاده شده‌اند که از میان آن‌ها، هیالورونیک اسید به دلیل ویژگی‌های مطلوب زیستی اهمیت ویژه‌ای دارد. این ماده به عنوان یکی از اجزای اصلی تشکیل‌دهنده ماتریس برون‌یاخته‌ای پوست، به طور مستقیم در مراحل چهارگانه ترمیم زخم اثرگذار است. این ویژگی‌های زیستی به همراه آب‌دوستی زیاد موجب توجه ویژه به این ماده به عنوان گزینه‌ای امیدبخش در ترمیم آسیب‌های پوستی شده است. در این مقاله، پس از بیان ساختار پوست و انواع زخم‌ها، فرایند ترمیم زخم توضیح داده می‌شود. سپس، زخم‌پوش‌های سنتی و تجاری و انواع آن‌ها معرفی می‌شوند. در ادامه، پس از معرفی رایج‌ترین زیست‌مواد استفاده‌شده برای ساخت زخم‌پوش‌ها، ساختار هیالورونیک اسید، سازوکار تخریب و نیز نقش این ماده در مراحل مختلف ترمیم زخم به تفصیل شرح داده می‌شوند. همچنین، انواع زخم‌پوش‌های بر پایه هیالورونیک اسید بررسی شده در مقالات پژوهشی معرفی می‌شوند. در نهایت، انواع زخم‌پوش‌های تجاری بر پایه این پلیمر معرفی شده و مروری بر بازار جهانی زخم‌پوش‌ها برای ترسیم چشم‌انداز مصرف این محصولات ارائه می‌شود.

واژه‌های کلیدی

زخم‌پوش،
هیالورونیک اسید،
پوست،
زخم،
ترمیم زخم

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

h.daemi@royaninstitute.org

فهرست مطالب

| | |
|--|----|
| ۱- مقدمه‌ای بر ساختار پوست..... | ۲۹ |
| ۲- محصولات درمانی..... | ۳۰ |
| ۱-۲ زخم‌پوش‌های سنتی..... | ۳۰ |
| ۲-۲ زخم‌پوش‌های جدید..... | ۳۰ |
| ۱-۲-۲ زخم‌پوش‌های هیدروژلی و هیدروکلوئیدی..... | ۳۰ |
| ۲-۲-۲ زخم‌پوش‌های اسفنجی..... | ۳۰ |
| ۳-۲-۲ زخم‌پوش‌های فیلمی..... | ۳۱ |
| ۴-۲-۲ زخم‌پوش‌های پودری..... | ۳۱ |
| ۵-۲-۲ زخم‌پوش‌های لیفی..... | ۳۱ |
| ۳-۲ پلیمرها در ساخت زخم‌پوش‌ها..... | ۳۱ |
| ۳-۲ هیالورونیک اسید..... | ۳۲ |
| ۱-۳ سازوکار تولید و تخریب..... | ۳۲ |
| ۱-۱-۳ تخریب آنزیمی..... | ۳۲ |
| ۲-۱-۳ تخریب غیر آنزیمی..... | ۳۲ |
| ۲-۳ نقش هیالورونیک اسید در ترمیم زخم..... | ۳۳ |
| ۱-۲-۳ مرحله خون‌ایستی..... | ۳۳ |
| ۲-۲-۳ مرحله التهاب..... | ۳۳ |
| ۳-۲-۳ مرحله تکثیر..... | ۳۳ |
| ۴-۲-۳ مرحله تغییر شکل..... | ۳۳ |
| ۳-۳ شکل‌های مختلف زخم‌پوش‌های بر پایه هیالورونیک اسید..... | ۳۴ |
| ۱-۳-۳ زخم‌پوش‌های اسفنجی..... | ۳۶ |
| ۲-۳-۳ زخم‌پوش‌های فیلمی..... | ۳۶ |
| ۳-۳-۳ زخم‌پوش‌های هیدروژلی..... | ۳۶ |
| ۴-۳-۳ زخم‌پوش‌های لیفی..... | ۳۶ |
| ۵-۳-۳ زخم‌پوش‌های ضدباکتری..... | ۳۷ |
| ۴- زخم‌پوش‌های تجاری بر پایه هیالورونیک اسید..... | ۳۸ |
| ۱-۴ Hyalomatrix®..... | ۳۸ |
| ۲-۴ Hyalosafe®..... | ۳۸ |
| ۳-۴ Hyalogran®..... | ۳۹ |
| ۴-۴ Hyalofill®..... | ۳۹ |
| ۵-۴ Hyalosponge®..... | ۳۹ |
| ۶-۴ Bionect®..... | ۳۹ |
| ۷-۴ Connettivina®..... | ۴۰ |
| ۸-۴ Hylase Wound Gel..... | ۴۰ |
| ۵- چشم‌انداز بازار زخم‌پوش‌ها در جهان..... | ۴۰ |
| ۶- نتیجه‌گیری..... | ۴۱ |
| ۷- مراجع..... | ۴۲ |

۱- مقدمه‌ای بر ساختار پوست

پوست، با دربرگرفتن ۱۶٪ وزن کل بدن، بزرگ‌ترین‌ترین اندام در بدن انسان است. این بافت، سد مؤثری در برابر تهاجم میکروب‌ها

تشکیل می‌دهد و اندام‌های داخلی بدن را در برابر آسیب‌های مکانیکی، شیمیایی، گرمایی و نوری حفاظت می‌کند. پوست به سه لایه روپوست یا اپیدرم (epidermis)، میان‌پوست یا درم (dermis) و زیرپوست یا هیپودرم (hypodermis) تقسیم‌بندی می‌شود [۱،۲]. اپیدرم خارجی‌ترین لایه پوست است. یاخته‌های کراتین‌ساز پوست (keratinocyte) بیشتر یاخته‌های این لایه را تشکیل می‌دهند [۳]. درم، لایه زیرین هیپودرم است که به وسیله غشای پایه از آن جدا می‌شود. درم از الیاف کلاژن، الاستین و پروتئوگلیکان تشکیل شده است. الیاف کلاژن ۷۰٪ از درم را تشکیل می‌دهند و عامل استحکام پوست هستند. همچنین الاستین و پروتئوگلیکان‌ها به ترتیب مسئولیت تأمین انعطاف‌پذیری و آبرسانی پوست را برعهده دارند. عمده یاخته‌های لایه درم را فیبروبلاست‌ها تشکیل می‌دهند. هیپودرم به‌عنوان لایه زیرین درم، به‌عنوان منبع ذخیره انرژی عمل کرده و نقشی حیاتی در تنظیم دمای بدن دارد [۴]. هرگونه گسست در پیوستگی بافت پوست که به تغییر در ساختار و عملکرد طبیعی این بافت منجر شود، زخم نامیده می‌شود. زخم‌ها را می‌توان براساس زمان بهبودی به دو دسته حاد و مزمن دسته‌بندی کرد. زخم‌های حاد، زخم‌هایی هستند که طی ۱۲-۸ هفته به‌طور کامل و بدون برجای گذاشتن بافت جوشگاه (scar tissue) بهبود می‌یابند. در مقابل، زمان ترمیم برای زخم‌های مزمن به‌طور کامل مشخص نیست و ممکن است، سرعت ترمیم زخم به‌شدت آرام باشد یا درمان اصلاً صورت نگیرد [۵،۶]. زخم‌های مزمن براساس عامل ایجادکننده به چهار دسته زخم‌های فشاری، دیابتی، عروقی و زخم‌های نارسایی شریانی تقسیم‌بندی می‌شوند [۷]. این زخم‌ها به ترتیب بر اثر اعمال فشار، تغییرات گردش خون ناشی از دیابت، آسیب به دریچه‌های داخل سیاهرگ‌های پا و کمبود جریان خون سیاهرگ در ناحیه زخم ایجاد می‌شوند [۸،۹]. زخم‌های ناشی از سوختگی نیز اگر در زمان مناسب ترمیم نشوند، ممکن است، در طبقه زخم‌های مزمن قرار گیرند [۱۰،۱۱].

ترمیم زخم فرایندی پیچیده است که از چهار مرحله متوالی شامل خون‌ایستی (hemostasis)، التهاب، تکثیر و بازتندگی (remodeling) تشکیل می‌شود [۱۲]. در مرحله خون‌ایستی، پلاکت‌ها در نزدیکی زخم شروع به تجمع می‌کنند و لخته فیبرین را تشکیل می‌دهند. مرحله التهاب، با فراخوانی یاخته‌های سامانه ایمنی به محل زخم همراه است. این یاخته‌ها افزون بر پاک‌سازی بستر زخم از آلودگی‌ها، با تولید فاکتورهای رشد به مهاجرت یاخته‌های فیبروبلاست و نیز آغاز رگ‌زایی کمک می‌کنند. مرحله تکثیر شامل فرایندهای ازدیاد یاخته‌های فیبروبلاست، ایجاد بافت دانه‌ای (granular)، تولید کلاژن، رگ‌زایی و

۲-۱ زخم‌پوش‌های سنتی

زخم‌پوش‌های سنتی شامل محصولات از قبیل گاز و پدهای پنبه‌ای هستند. این محصولات به صورت زخم‌پوش اولیه یا ثانویه و به منظور محافظت از زخم در برابر آلودگی‌ها استفاده می‌شوند [۲۱]. اگرچه این زخم‌پوش‌ها دارای مزایایی همچون سهولت تولید و قیمت کم هستند، اما قادر به تأمین رطوبت لازم برای ترمیم زخم نبوده و با چسبیدن به سطح زخم، هنگام تعویض موجب آسیب به بافت و نیز ایجاد درد برای بیمار می‌شوند [۲۲].

۲-۲ زخم‌پوش‌های جدید

زخم‌پوش‌های جدید در مقایسه با زخم‌پوش‌های سنتی مزایایی همچون تنظیم مقدار رطوبت زخم، راحتی بیمار، کاهش درد، افزایش سرعت بهبودی، کاهش تشکیل جوشگاه و کاهش هزینه‌های مربوط به مراقبت را به همراه دارند [۲۳]. زخم‌پوش‌های جدید را می‌توان از نظر ساختاری به زخم‌پوش‌های هیدروکلوئیدی، هیدروژلی، اسفنجی، فیلمی، لیفی و پودری دسته‌بندی کرد [۱۶].

۲-۲-۱ زخم‌پوش‌های هیدروژلی و هیدروکلوئیدی

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی متشکل از پلیمرهای آب‌دوست هستند. هیدروژل‌ها در محیط آبی تا چند برابر وزن خود آب جذب می‌کنند [۲۴]. این ویژگی موجب می‌شود تا زخم‌پوش‌های هیدروژلی گزینه‌ای مناسب برای مرطوب نگه‌داشتن محیط زخم باشند. اغلب هیدروژل‌ها شفاف هستند و امکان نظارت بر شکل ظاهری زخم را فراهم می‌سازند. از این زخم‌پوش‌ها به عنوان حامل دارو و سایر مواد فعال زیستی نیز استفاده می‌شود [۲۵]. این نوع زخم‌پوش‌ها برای زخم‌هایی با مقدار ترشح کم یا متوسط استفاده می‌شوند. زخم‌پوش‌های هیدروژلی در درمان زخم‌های فشاری، زخم‌های جراحی و سوختگی استفاده می‌شوند [۱۸]. از سوی دیگر، زخم‌پوش‌های هیدروکلوئیدی معمولاً از یک لایه داخلی هیدروکلوئیدی تشکیل شده‌اند. این زخم‌پوش‌ها هنگام تماس با ترشح‌های زخم، ساختاری هیدروژلی تشکیل می‌دهند که به حفظ رطوبت زخم کمک می‌کند و برای زخم‌های با مقدار ترشح‌های زیاد مناسب هستند.

۲-۲-۲ زخم‌پوش‌های اسفنجی

زخم‌پوش‌های اسفنجی دارای ساختار متخلخل و به‌طور کلی غیرچسبنده هستند. از این‌رو، برای قرارگیری روی زخم به زخم‌پوش‌های ثانویه نیاز دارند. برخی از انواع این زخم‌پوش، با یک لایه سیلیکونی پوشش یافته‌اند. افزودن این لایه به اتصال بهتر

ایجاد عروق خونی در بافت جدید است. در نهایت، کلاژن نوع ۳ موجود در بافت دانه‌ای تخریب می‌شود و با الیاف کلاژن نوع ۱ جایگزین می‌شود تا ماتریس برون‌یاخته‌ای پوست به شکل طبیعی خود بازگردد [۱۳].

۲- محصولات درمانی

با وجود پیشرفت‌های اخیر در حوزه درمان آسیب‌های پوستی، مدیریت زخم به دلیل منابع مالی محدود و عوارض شدید همچنان چالش بزرگی در کشورهای مختلف به‌شمار می‌آید [۱۴]. انتظار می‌رود، بازار جهانی محصولات مراقبت از زخم‌های پیشرفته تا ۲۰۲۴ میلادی از ۲۲ میلیارد دلار نیز فراتر رود [۱۵]. محصولات درمانی ترمیم پوست به دو دسته زخم‌پوش و جایگزین پوستی تقسیم‌بندی می‌شوند. زخم‌پوش‌ها روی سطح زخم قرار می‌گیرند و در صورت نیاز باید در بازه‌های زمانی مشخص از زخم جدا شده و تعویض شوند، در حالی‌که، جایگزین‌های پوستی اکثراً در زخم‌های عمیق، جایگزین لایه درم شده و با بافت طبیعی ادغام می‌شوند [۱۶]. ویژگی‌هایی که باید در انتخاب زخم‌پوش مناسب مورد توجه قرار گیرند، شامل تأمین یا حفظ رطوبت لازم برای ترمیم زخم، قابلیت تبادل گاز بین زخم و محیط بیرون، تأمین دمای مناسب برای بهبود جریان خون در محل زخم، مراقبت از زخم در برابر آلودگی‌های باکتریایی، عدم چسبندگی به زخم برای سهولت در جداسازی پس از بهبود زخم، کمک به پاک‌سازی (debridement) محل زخم برای کمک به مهاجرت گویچه‌های سفید (leucocytes) و سایر یاخته‌های سامانه ایمنی است [۱۷]. زخم‌پوش‌ها بر اساس ماهیت عملکردی به سه دسته زخم‌پوش‌های بی‌اثر، زخم‌پوش‌های تعاملی (intactive) و زخم‌پوش‌های زیست‌فعال طبقه‌بندی می‌شوند [۱۸].

زخم‌پوش‌های بی‌اثر فقط به عنوان پوشش‌دهنده زخم عمل می‌کنند و نقشی در فرایند ترمیم ندارند. زخم‌پوش‌های تعاملی، می‌توانند با تنظیم رطوبت و دما، موجب تسریع فرایند ترمیم زخم شوند. زخم‌پوش‌های زیست‌فعال، افزون بر محافظت فیزیکی از محیط زخم و نیز تنظیم شرایط فیزیکی حاکم بر آن، قابلیت رهاسازی تدریجی مولکول‌ها و فاکتورهای فعال زیستی را نیز دارند [۱۹]. همچنین، زخم‌پوش‌ها را براساس اینکه در ارتباط مستقیم با سطح زخم هستند یا نیستند و با توجه به قدمت تولید آن‌ها به دو دسته زخم‌پوش‌های اولیه و ثانویه و زخم‌پوش‌های سنتی و جدید تقسیم‌بندی می‌کنند [۲۰].

۲-۳ پلیمرها در ساخت زخم‌پوش‌ها

ضرورت ساخت محصولات کارآمد برای ترمیم زخم موجب شده است تا گستره وسیعی از پلیمرها و زیست‌مواد مختلف به‌منظور طراحی و ساخت زخم‌پوش‌ها مطالعه شوند. پلیمرهای مصرفی در ساخت این محصولات را می‌توان به پلیمرهای طبیعی و سنتزی تقسیم‌بندی کرد. پلیمرهایی همچون پلی‌یورتان (PU)، پلی‌(وینیل الکل) (PVA)، پلی‌کاپرولاکتون (PCL)، پلی‌(اتیلن گلیکول) (PEG)، پلی‌(وینیل‌پیرولیدون) (PVP) و پلی‌(لاکتیک اسید) (PLA) نمونه‌هایی از پلیمرهای سنتزی هستند که در محصولات تجاری و نیز پژوهش‌های حوزه ترمیم زخم با ساختارهای متنوع از قبیل لیفی، اسفنجی، فیلمی و هیدروژلی استفاده می‌شوند [۳۲-۳۸]. اگرچه پلیمرهای سنتزی از مزایایی همچون استحکام مکانیکی زیاد، آسانی استفاده و هزینه کم برخوردار هستند، اما پلیمرهای طبیعی از نظر زیست‌سازگاری و شباهت به ساختار طبیعی ماتریس برون‌یاخته‌ای پوست، مطلوبیت بیشتری دارند [۳۹].

پلیمرهای طبیعی را می‌توان به دو دسته پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها طبقه‌بندی کرد. کلاژن و ژلاتین از پرکاربردترین پروتئین‌های در ساخت زخم‌پوش‌ها هستند. استفاده از کلاژن در ساختار زخم‌پوش سبب تحریک فاکتورهای رشد، یاخته‌های فیبروبلاست و درون‌رگی (endothelial) می‌شود و به تشکیل بافت جدید، تشکیل عروق و تشکیل بافت پوششی (epithelium) کمک می‌کند [۴۰، ۴۱]. از سوی دیگر، پلی‌ساکاریدها، پلیمرهای طبیعی هستند که از تکرار واحدهای قندی تشکیل شده‌اند. این پلیمرها به‌دلیل داشتن ویژگی‌های زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، واکنش‌پذیری و فراوانی در طبیعت، توجه زیادی را در درمان زخم به خود جلب کرده‌اند [۴۲]. به‌عنوان مثال، آلزینات پلی‌ساکارید خطی آنیونی است که به‌دلیل قابلیت جذب زیاد آب و قیمت کم در تولید زخم‌پوش‌ها استفاده می‌شود [۴۳]. کیتوسان پلی‌ساکارید دیگری است که در ساختار زخم‌پوش‌ها استفاده می‌شود. این ماده ساختاری شبیه گلیکوزآمینوگلیکان‌ها دارد و نقشی مؤثری در زمینه مهندسی پزشکی و فناوری زیستی ایفا کرده است [۴۴، ۴۵]. این پلیمر بسته به وزن مولکولی، غلظت و گونه‌های میکروبی، اثرهای ضد میکروبی قوی نشان می‌دهد [۴۶، ۴۷]. گروه‌های آمینی موجود در ساختار کیتوسان با ایجاد برهم‌کنش با فاکتورهای رشد، هپارین، درشت‌خوارها، سیتوکین‌ها (cytokine) و سایر پروتئین‌های موجود در محل زخم، تکثیر یاخته‌ای را تحریک می‌کند و اثر بسزایی در تسریع روند بهبود زخم دارد [۴۸]. با وجود این، به‌دلیل برهم‌کنش قوی گروه‌های آمینی با بافت و مشکل جداسازی زخم‌پوش پس از ترمیم، استفاده از کیتوسان را به‌عنوان زخم‌پوش محدود کرده است.

زخم‌پوش به زخم و نیز آسانی جداسازی آن از زخم کمک می‌کند. زخم‌پوش‌های اسفنجی به‌دلیل مقدار تخلخل زیاد و قابلیت جذب آب، برای جذب ترشح‌های زخم مناسب هستند و برای زخم‌های با مقدار متوسط تا زیاد ترشح استفاده می‌شوند. زخم‌های فشاری، عفونی، زخم‌های وریدی و زخم‌های ناشی از پیوند پوست از موارد استفاده این نوع زخم‌پوش‌ها هستند [۲۶].

۲-۳ زخم‌پوش‌های فیلمی

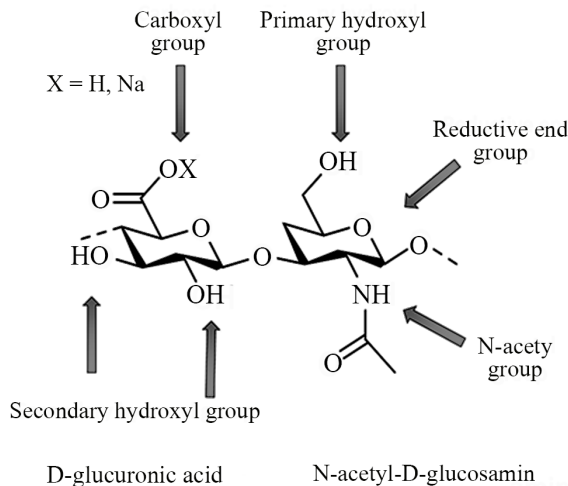
زخم‌پوش‌های فیلمی نسبت به گازهای اکسیژن و کربن دی‌اکسید نفوذپذیر هستند، اگر نسبت به مایعات و باکتری نفوذناپذیر باشند، شفافیت این فیلم‌ها، بررسی وضعیت زخم را بدون برداشتن زخم‌پوش امکان‌پذیر می‌سازد. نازک‌بودن این زخم‌پوش‌ها باعث می‌شود تا قابلیت جذب مقدار زیادی ترشح را نداشته باشند. از این‌رو، در درمان زخم‌های سطحی با ترشح کم مانند زخم‌های پس از بخیه، سوختگی‌های سطحی و خراشیدگی‌های خفیف پوستی استفاده می‌شوند.

۲-۴ زخم‌پوش‌های پودری

زخم‌پوش‌های پودری یکی از پرکاربردترین انواع زخم‌پوش هستند. این نوع زخم‌پوش‌ها، شامل ذراتی ریزی هستند که روی محیط زخم قرار می‌گیرند و سپس با یک زخم‌پوش ثانویه پوشانده می‌شوند. زخم‌پوش‌های پودری را می‌توان به‌طور مستقیم روی زخم‌های با شکل نامنظم قرار داد تا عمل خون‌ایستی را آسان کنند. یکی از نگرانی‌های استفاده از زخم‌پوش‌های پودری، باقی‌مانده پودر در بستر زخم است که می‌تواند موجب پاسخ‌های التهابی خفیف تا شدید در بافت‌های اطراف زخم شود [۲۷، ۲۸]. بیشتر زخم‌پوش‌های پودری بر پایه پلیمرهای طبیعی توسعه می‌یابند، زیرا می‌توانند نقشی مؤثری در جذب ترشح‌های زخم ایفا کنند [۲۹].

۲-۵ زخم‌پوش‌های لیفی

خواص منحصربه‌فرد ساختارهای لیفی همچون مساحت سطح و تخلخل زیاد و نیز شباهت به ماتریس برون‌یاخته‌ای پوست، سبب شده است تا استفاده از این ساختارها برای ترمیم زخم مورد توجه قرار گیرد. این الیاف با شبیه‌سازی ماتریس طبیعی پوست، محیطی مناسب برای مهاجرت یاخته‌های فیبروبلاست و یاخته‌های کراتین‌ساز پوست فراهم آورده و ترمیم بافت را آسان می‌کند. ساختار متخلخل همگن باعث می‌شود، محصولات لیفی، گزینه‌ای مناسب به‌عنوان حامل‌های دارویی همچون داروهای ضدباکتری نیز باشند [۳۰، ۳۱].



شکل ۱- ساختار شیمیایی هیالورونیک اسید.

Fig. 1. Chemical structure of hyaluronic acid.

۳-۱ سازوکار تولید و تخریب

HA در بدن با فرایند آنزیمی تولید می‌شود. این ماده با یاخته‌هایی از جمله فیبروبلاست، کراتینوسیت یا کندروسیت‌ها و به کمک آنزیم‌های هیالورونان سنتاز (hyaluronan synthase) با نام HAS1، HAS2 و HAS3 تولید و ترشح می‌شود. پلیمرهای خطی بزرگ طی فعالیت این آنزیم‌ها، از واحدهای دی‌ساکارید تکرار شونده ساخته می‌شوند. سازوکار سنتز این پلیمر، شامل افزودن یک مونوساکارید (افزودن متناوب گلوکورونیک اسید و N-استیل گلوکوزامین) به انتهای زنجیر پلیمری است. تعداد واحدهای دی‌ساکاریدی تکرار شونده در یک مولکول HA متفاوت است و وزن مولکولی پلیمر نهایی، می‌تواند بازه تقریبی ۵ kDa تا ۲۰۰۰ kDa را شامل شود. HA می‌تواند طی فرایندهای آنزیمی و غیر آنزیمی تخریب شود [۵۹].

۳-۱-۱ تخریب آنزیمی

سه نوع آنزیم هیالورونیداز (hyaluronidase)، β -D-گلوکورونیداز (β -N-glucuronidase) و β -N-استیل گلوکوزامینیداز (β -N-acetylhexosaminidase) در تجزیه آنزیمی HA نقش دارند. این آنزیم‌ها به شکل‌های مختلف در ECM و سرم یافت می‌شوند. آنزیم هیالورونیداز، HA با وزن مولکولی زیاد را به قطعه‌های کوچک‌تر می‌شکند، در حالی که دو آنزیم دیگر با حذف فندهای نهایی، این قطعه‌ها را تخریب می‌کنند [۵۷].

۳-۱-۲ تخریب غیر آنزیمی

سازوکار غیر آنزیمی تخریب HA را می‌توان به تنش‌های گرمایی، برشی و

زخم‌پوش‌های چسبنده کیتوسان معمولاً در جراحی به منظور ترمیم زخم استفاده می‌شوند که با ایجاد چسبندگی به محل زخم خونریزی را از رگ‌های خونی متوقف می‌کند [۴۹].

۳- هیالورونیک اسید

هیالورونیک اسید (HA) یکی از پلی‌ساکاریدهای زیستی و از اجزای اصلی ماتریس برون‌یاخته‌ای (ECM) بافت مهره‌داران است که در مایعات و بافت‌های بدن همچون مایع زلاله‌ای (synovial)، زجاجیه (vitreum) چشم و غضروف هیالین (hyaline) موجود است. این پلیمر زیستی دارای عملکرد ساختاری بوده و محل اتصال مولکول‌های موجود در فضای ECM است. این ماده همچنین، در فرایندهای زیستی ضروری، مانند تنظیم چسبندگی و تحرک یاخته، تمایز و تکثیر یاخته‌ای دخالت دارد. HA پس از جذب آب، می‌تواند ساختاری با عملکرد بافری ایجاد کند [۵۰]. افزون‌براین، از آنجا که رادیکال‌های آزاد می‌توانند HA را به قطعات کوچک‌تر در بافت‌های آسیب‌دیده تجزیه کنند، این پلیمر قابلیت ضد اکسندگی نیز نشان می‌دهد [۵۱]. از این پلیمر به طور گسترده در ساخت داربست‌های مهندسی بافت و سامانه‌های دارورسانی استفاده می‌شود [۵۲]. هیالورونیک اسید یکی از اجزای اصلی تشکیل‌دهنده ماتریس برون‌یاخته‌ای پوست بوده؛ به طوری که مقدار این ماده در پوست، نزدیک به ۵۰٪ از کل HA موجود در بدن است [۵۳]. از این رو، خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی مطلوب HA در فرایند ترمیم زخم، آن را به ماده‌ای زیست‌فعال برای ترمیم زخم تبدیل کرده است [۵۴]. هیالورونیک اسید یک پلیمر طبیعی زیست‌تخریب‌پذیر و یک گلیکوزامینوگلیکان راست‌زنجیر بدون گروه‌های سولفات است که از واحدهای دی‌ساکاریدی β -D-۴،۱-گلوکورونیک اسید و β -D-۳،۱-استیل-گلوکوزامین تشکیل شده است (شکل ۱). این پلیمر دارای گستره وسیعی از وزن‌های مولکولی (۱۰-۳۰۰۰ kDa) با گران‌روهای مختلف است. هیالورونیک اسید گروه‌های عاملی مختلفی از جمله گروه‌های هیدروکسیل نوع اول و دوم، کربوکسیل و N-استیل در هر واحد تکرار شونده خود دارد [۵۶]. همچنین، ویژگی‌های سیالیت منحصربه‌فرد و ایمنی‌زایی محدود این پلیمر، به استفاده گسترده از آن در کاربردهای مختلفی همچون درمان آرتروز، جراحی چشم و ترمیم زخم منجر شده است [۵۷]. این ماده را می‌توان از منابع مختلفی همچون تاج خروس، بند ناف، زجاجیه، پوست و نیز از فرایند تخمیر میکروبی استخراج کرد [۵۸].

می‌شوند. وجود مقدار زیاد HA در محل زخم، با جذب مایعات اطراف زخم، موجب ایجاد ساختار شبه‌زلی در محل آسیب می‌شود. این ساختار و محیط اشباع از آب، به ایجاد ساختار موقتی برای مهاجرت یاخته‌های سامانه ایمنی به محل زخم و نیز فراهم‌آوردن شرایط مناسب برای شروع مرحله التهاب منجر می‌شود.

۲-۲-۳ مرحله التهاب

مولکول‌های هیالورونیک اسید با وزن مولکولی زیاد، در مرحله التهاب به مولکول‌های با وزن مولکولی کم شکسته می‌شوند. میانگین وزن مولکولی این مولکول‌ها در این مرحله حدود ۱۲۰ kDa است. نتایج مطالعات پیشین نشان داده است، HA با وزن مولکولی زیاد در مرحله خون‌ایستی قابلیت ضد‌رگ‌زایی نشان داده و سرکوب‌کننده پاسخ ایمنی است، اگر HA با وزن مولکولی کم، تحریک‌کننده پاسخ ایمنی بوده و رگ‌زایی را سرعت می‌بخشد. این مولکول‌ها، با اتصال به گیرنده‌های TLR2 و TLR4، موجب تولید سیتوکین‌هایی همچون $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ و IL-8 و نیز کموکین‌هایی (chemokines) همچون CXCL5 و CCL2 شده که این موضوع به نفوذ، فعال‌سازی و بلوغ یاخته‌های سامانه ایمنی منجر می‌شود [۶۳]. اگرچه فرایند التهاب برای پیشبرد ترمیم زخم ضروری است، اما طولانی‌شدن این مرحله، می‌تواند موجب مزمن‌شدن شرایط زخم شود. بنابراین لازم است، این مرحله در زمان مناسب متوقف شده تا از مزمن‌شدن زخم جلوگیری شود. در این راستا، با ادامه مرحله التهاب، HA با وزن مولکولی کم، به اولیگومرهایی با ۲۰-۶ مونومر شکسته می‌شوند. این اولیگومرها، موجب کاهش پاسخ التهابی و آماده‌شدن بستر زخم برای ورود به مرحله تکثیر می‌شوند [۶۴].

۳-۲-۳ مرحله تکثیر

اولیگومره‌های HA در مرحله تکثیر، به کاهش فعالیت التهابی، افزایش اپیتلیال‌زایی، افزایش رگ‌زایی و نیز تشکیل بافت دانه‌ای منجر می‌شوند. این اولیگومرها با اتصال به گیرنده‌های یاخته‌ای، موجب تولید فاکتور رشد تغییردهنده β (TGF- β)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد پایه فیبروبلاست (bFGF) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) شده که این موضوع باعث فراخوانی، بلوغ و فعال‌سازی یاخته‌های کراتینوسیت، اندوتلیال و فیبروبلاست می‌شود. بدین ترتیب، ماتریس کلاژنی متشکل از کلاژن نوع ۳ در محل زخم تشکیل می‌شود [۶۳].

۴-۲-۳ مرحله تغییر شکل

اولیگومره‌های HA در آخرین مرحله ترمیم زخم، از راه برهم‌کنش

شیمیایی دسته‌بندی کرد. امواج فراصوت، HA را به‌صورت غیرتصادفی تجزیه می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد، زنجیرهای HA با وزن مولکولی زیاد نسبت به زنجیرهای HA با وزن مولکولی کم که در معرض امواج فراصوت قرار می‌گیرند، کندتر تخریب می‌شوند. همچنین، گرما به تخریب ساختار شیمیایی HA منجر می‌شود. ارزیابی‌های رئولوژیکی محلول‌های HA نشان می‌دهد، افزایش دما موجب تخریب و کاهش نمایی گرانروی به‌عنوان تابعی از دما می‌شود. افزون بر این، واکنش‌های شیمیایی مانند آب‌کافت اسیدی-قلیایی و تجزیه با اکسندها به‌عنوان مسیرهای تجزیه غیرآنزیمی برای HA طبقه‌بندی می‌شوند. آنیون‌های سوپراکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و هیپوکلیت از گونه‌هایی هستند که باعث شکست زنجیر HA می‌شوند [۶۰].

۲-۳ نقش هیالورونیک اسید در ترمیم زخم

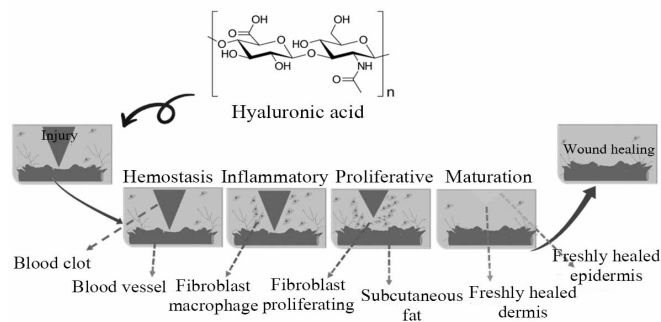
پلیمر HA، جاذب بسیار قوی رطوبت است و می‌تواند هنگام جذب آب، تا ۱۰۰۰ برابر متورم شود. این مولکول به‌عنوان تنظیم‌کننده بسیاری از فرایندهای زیستی در فرایند ترمیم زخم نقش مؤثری ایفا می‌کند. به‌عنوان مثال، HA همراه با فیبرین در مراحل اولیه ترمیم بافت و بهبود زخم نقش دارد. در این راستا، HA به‌دلیل قابلیت زیاد جذب آب، لخته فیبرین را نرم‌تر کرده و مهاجرت یاخته‌های سامانه ایمنی را به محل آسیب آسان‌تر می‌کند. اثرهای زیستی این ماده به‌طور مستقیم به وزن مولکولی آن وابسته است. به‌عنوان مثال، مولکول‌های با وزن مولکولی زیاد از این ماده مانع رگ‌زایی (angiogenesis) می‌شوند، در حالی که مولکول‌های با وزن مولکولی کم، به‌دلیل اثر بر رادیکال‌های آزاد، قابلیت تنظیم پاسخ التهابی در بدن را دارند و به افزایش رگ‌زایی منجر می‌شوند [۶۱]. اثرهای زیستی HA در فرایند ترمیم زخم، به‌طور عمده به‌واسطه برهم‌کنش این ماده با گیرنده‌های یاخته‌ای است. هیالورونیک اسید می‌تواند از راه گیرنده‌هایی مانند TLR2، CD44، TLR4 با یاخته‌های مختلف برهم‌کنش کند و بدین ترتیب، به فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی متفاوتی منجر شود که از این میان، CD44 به‌عنوان اصلی‌ترین گیرنده این ماده شناخته می‌شود [۶۲]. هیالورونیک اسید در هر یک از مراحل چهارگانه ترمیم زخم نقش فعال و منحصر به فردی ایفا می‌کند. در ادامه، اثر این ماده و نیز سازوکار این اثر برای هر یک از مراحل ترمیم زخم به تفکیک بیان شده است.

۱-۲-۳ مرحله خون‌ایستی

پلاکت‌ها در مرحله خون‌ایستی مقدار زیادی HA با وزن مولکولی زیاد (۲۰۰,۰۰۰-۴۰۰,۰۰۰ kDa) در محل زخم تولید می‌کنند. این مولکول‌ها سپس به فیبرینوژن متصل شده و موجب تسهیل فرایند تشکیل لخته

برهم‌کنش‌کننده با HA در هر مرحله و نیز محصول این برهم‌کنش‌ها در این شکل نشان داده شده است.

نقش برجسته HA در فرایند ترمیم زخم، به توجه ویژه به این ماده به‌عنوان ماده زیست‌فعال مناسب برای طراحی محصولاتی همچون زخم‌پوش و جایگزین‌های پوستی منجر شده است. بر همین اساس، پژوهش‌های متعددی برای بررسی اثرهای HA بر ترمیم انواع مختلف زخم‌های پوستی انجام شده است. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد، استفاده از این پلیمر می‌تواند نتایج امیدبخشی در درمان انواع زخم‌ها از قبیل زخم‌های مزمن داشته باشد [۶۱].



شکل ۲- نقش HA در مراحل مختلف ترمیم زخم.

Fig. 2. Role of HA in different stages of wound healing.

۳-۳ شکل‌های مختلف زخم‌پوش‌های بر پایه هیالورونیک اسید
 زخم‌پوش‌های بر پایه HA اغلب به‌شکل اسفنج، هیدروژل، فیلم و نانوالیاف عرضه شده‌اند. هر یک از این زخم‌پوش‌ها به‌منظور ترمیم دسته مشخصی از زخم‌ها استفاده می‌شوند. نتایج مربوط به برخی پژوهش‌های انجام‌شده برای هر دسته در ادامه بیان شده است. خلاصه‌ای از نتایج این پژوهش‌ها در جدول ۱ آمده است.

با گیرنده‌های CD44، به تولید آنزیم متالوپروتینازهای ماتریس (MMP) و فاکتور رشد تغییردهنده β (TGF- β) منجر می‌شوند. بدین ترتیب، یاخته‌های فیبروبلاست به یاخته‌های میوفیبروبلاست تمایز پیدا کردند که به تولید کلاژن نوع ۱ مورد نیاز برای تشکیل ECM پوست منجر می‌شوند [۶۳]. شکل ۲، اثر وزن مولکولی HA را در هر یک از مراحل ترمیم زخم نشان می‌دهد. همچنین، گیرنده‌های

جدول ۱- برخی از انواع مختلف زخم‌پوش‌های بر پایه HA.

Table 1. Some of different types of HA-based wound dressings.

| Composition | HA molecular weight | Production technique | Main findings | Ref. | |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------|---|------|
| HA-based sponges as wound dressing | | | | | |
| 1 | HA/CS/ALG | 417 kDa | Freeze-drying | The existence of HA permitted to obtain a microporous structure that favored for cell adhesion and proliferation. | [65] |
| 2 | HA-CMCNa | 1.3×10 ⁶ Da | Freeze-drying | -The ADH and EDC were used as the crosslinker and carboxyl-activating agent, respectively. -The degradation time of HA-CMCNa sponges is extended by an increase in ADH and EDC content. | [66] |
| 3 | HA/CS/AgNPs | - | Freeze-drying | - Due to the incorporation of AgNPs, the sponges displayed antibacterial activity against S. aureus, E. coli, and MRSA. -The CS/ALG/AgNPs sponges inhibited the microorganism growth, without impairing the cell viability. | [79] |
| 4 | HA/Arg/EGF | 2×10 ⁶ Da | Freeze-drying | -The wound size area of the animals treated with sponges coated with Arg and EGF (group II) was less than 3.3 cm ² , whereas the control group had a wound size of 6.8 cm ² ; -The synergic impact of HA, Arg and EGF advanced an upgraded wound conclusion and epithelialization process. | [88] |
| HA-based films as wound dressing | | | | | |
| 5 | HA/SF/VEGF | 6.8×10 ³ Da | Casting | -The water absorption of the HA/SF films was (51.45 ± 0.53%) higher than that of the pure SF films (45.40 ± 1.82%) -The HA/SF films formed at 60°C presented an improved water stability and mechanical properties. | [67] |

Table 1. (Continued)

| | | | | | |
|---|--------------------|----------------------|-----------------------|--|------|
| 6 | HA/SA/SD/ AgNPs | - | Casting | <ul style="list-style-type: none"> - Films were crosslinked using divalent metal cations (Ca^{2+}, Zn^{2+}, and Cu^{2+}). -The HA/SA films crosslinked with Ca^{2+} showed the most promising properties, according to the characterization of their physicochemical properties. -According to in vivo findings, wounds treated with HA/SA/Ca^{2+} films had a higher percentage of reduced wound area than wounds treated with SA/Ca^{2+} films. | [80] |
| 7 | HA/ZIF-8 | 1×10^6 Da | Casting | <ul style="list-style-type: none"> -The films were crosslinked with EDC/NHS chemistry. - The Young's modulus and tensile stress values increased when ZIF-8 was incorporated into HA films. -The HA films containing ZIF-8 displayed enhanced antibacterial activity against <i>S. aureus</i> and <i>E. coli</i>. | [68] |
| HA-based hydrogels as wound dressing | | | | | |
| 8 | HA/GEL | - | Polymeric mixture | <ul style="list-style-type: none"> - As a crosslinking agent between HA and GEL, EDC was utilized. - The GEL/HA hydrogels introduced porosity and pore size appropriate for cell penetration. - GEL/HA hydrogels accelerated cell migration in comparison to control groups in an in vitro migration assay. | [70] |
| 9 | HA-Tyr/ COL-P | 2×10^5 Da | Polymeric mixture | <ul style="list-style-type: none"> -The hydrogel combination was achieved through the covalently crosslinked between HA-Tyr and COL-P, involving HRP and H_2O_2 as crosslinking agents. -The thermal and glass transition temperatures of COL-HA composite hydrogels were higher. | [71] |
| 10 | HA-BP | 1.5×10^5 Da | Polymeric mixture | <ul style="list-style-type: none"> -The HA polymer was modified with BP groups by EDC coupling and chemoselective "click" reactions. -The self-healing hydrogel formation occurred due to crosslinking between Ag^+ ions and BP groups linked to HA backbone. -After six days of wound induction, the wound closure rate was ($48.2 \pm 3.7\%$) higher in animals treated with HA-BP. Ag^+ hydrogel. | [72] |
| HA-based electrospuns as wound dressing | | | | | |
| 11 | HA/COL/ PCL | - | Blend electrospinning | <ul style="list-style-type: none"> - The ability of membranes to absorb water was enhanced by the presence of HA in their composition. -The membranes composed of ECM components (COL and H) supported cell adhesion and proliferation. | [75] |
| 12 | CS/PCL- HA/PEO | $1-2 \times 10^6$ Da | Blend electrospinning | <ul style="list-style-type: none"> -The resulting layer had distinct properties because of the various polymeric combinations. -The bilayered layer introduced comparative mechanical properties to those showed by native skin. -The CS/PCL-HA/PEO membrane reinforced the cell adhesion, proliferation and migration. | [76] |
| 13 | HA-PCL/ CS-ZN | 1.5×10^6 Da | Blend electrospinning | <ul style="list-style-type: none"> -The HA was combined with PCL to produce a top layer able to mimic the epidermis' layer of the skin. -The total porosity of the top layer (HA-PCL) was less than 90%, which is critical to preventing bacterial invasion. -The top layer's hydrophobic nature is essential to preventing bacterial colonization at the wound site. | [77] |

۳-۱-۳ زخم‌پوش‌های اسفنجی

نیز افزایش نفوذ و تکثیر یاخته‌ای به‌طور گسترده برای کاربردهای زخم‌پوش زخم مطالعه شدند [۶۹]. با وجود این، هیدروژل‌های بر پایه HA معایبی مانند خواص مکانیکی ضعیف و تخریب سریع دارند [۱۹]. Wu و همکاران [۷۰] از کربودی‌ایمید برای ایجاد پیوند عرضی HA با ژلاتین با هدف بهبود پایداری هیدروژل‌ها در محیط آبی استفاده کردند. ارزیابی‌های درون‌تنی نشان داد، هیدروژل حاصل از این دو پلیمر محیطی مرطوب و مناسب برای تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها فراهم می‌کند. Ying و همکاران [۷۱] هیدروژلی با اختلاط HA-تیرامین (HA-Tyr) با مشتق کلاژن نوع ۱-هیدرووکسی بنزوئیک اسید (COL-P) و سپس پیوند عرضی مخلوط واکنش به‌کمک آنزیم پراکسیداز (HRP) و H_2O_2 تهیه کردند. نتایج آزمون درون‌تنی روی موش با زخم تمام ضخامت نشان داد، مقدار ترمیم زخم برای هیدروژل ترکیبی از HA و Col به‌مقدار شایان توجهی از نمونه‌های ساخته‌شده از HA و Col به‌تنهایی بیشتر بود. Shi و همکاران [۷۲] پلیمر HA اصلاح‌شده با گروه‌های بیس‌فسفونات (BP)، تهیه کردند. سپس، یون‌های Ag^+ به محلول HA اصلاح‌شده با BP اضافه شد و هیدروژل $HA-BP^+Ag^+$ با برهم‌کنش گروه‌های بیس‌فسفونات با یون‌های Ag^+ تشکیل شد. ارزیابی‌های برون‌تنی نشان داد، هیدروژل‌های ساخته‌شده می‌توانند رشد باکتری‌های *S. aureus* و *E. coli* را مهار کنند. افزون بر این، حیوانات تحت درمان با هیدروژل، ۶ روز پس از ایجاد زخم، ناحیه زخم کمتری را در مقایسه با گروه بدون عمل‌آوری نشان دادند.

۳-۴-۳ زخم‌پوش‌های لیفی

زخم‌پوش‌های لیفی به‌دلیل شباهت به ماتریس برون‌یاخته‌ای (ECM) پوست، محیطی مناسب برای چسبندگی، رشد، مهاجرت و تمایز یاخته‌ها فراهم می‌کند. از الکتروریسی به‌عنوان روشی ساده و کارآمد به‌طور گسترده برای ساخت ساختارهای لیفی استفاده می‌شود. طی این روش، محلول پلیمری با خروج از سرنگ تحت تأثیر میدان الکتریکی بین نوک سوزن و جمع‌کننده قرار می‌گیرد و با تبخیر حلال، الیاف حاصل روی جمع‌کننده تشکیل می‌شوند [۷۳، ۷۴]. الکتروریسی محلول‌های خالص HA بسیار دشوار است. برای غلبه بر این چالش، از ترکیب پلیمرهای سنتزی و طبیعی یا عوامل زیست‌فعال با HA به‌منظور بهبود قابلیت ریسندگی، خواص مکانیکی و نیز عملکرد زیستی آن استفاده شده است. Kenar و همکاران [۷۵] از ترکیب HA با کلاژن (COL) و PCL برای تولید غشای نانولیفی استفاده کردند. ارزیابی ویژگی‌های شکل‌شناسی و تورم غشای تولیدشده نشان داد، الیاف PCL/COL/HA قطر کمتر و ظرفیت جذب بیشتر آب در مقایسه

اسفنج‌ها به‌دلیل تخلخل و تورم، قابلیت جذب مقادیر زیادی از ترشح‌های زخم و نیز حفظ محیط مرطوب در محل را دارند. Orellana و همکاران [۶۵] داربست اسفنجی از اختلاط فیزیکی HA، کیتوسان (CS) و آلژینات (ALG) را با روش خشک‌کردن انجمادی، تهیه کردند. تصاویر میکروسکوپ پویشی از اسفنج‌های تهیه‌شده HA/CS/ALG نشان داد، این اسفنج‌ها تخلخل بیشتری نسبت به اسفنج‌های بدون HA (CS/ALG) دارند. چنین تغییرات ساختاری مسئول افزایش مقدار اکسیژن، جریان تغذیه‌ای و تکثیر یاخته‌ای در محل زخم هستند. نتایج این پژوهش نشان داد، سرعت تکثیر یاخته‌ای در داربست‌های دارای HA نسبت به داربست‌های بدون این ماده به‌مقدار شایان توجهی بیشتر است. Liu و همکاران [۶۶] از ترکیب سدیم کربوکسی‌متیل سلولوز (CMC) و HA استفاده کردند که با آدیپیک دی‌هیدرازید (ADH) اتصال عرضی یافتند. نتایج این پژوهش نشان داد، با افزایش درصد HA مقدار جذب آب برای این داربست افزایش می‌یابد. داربست HA/CMC در مجاورت رادیکال‌های هیدروکسی، قابلیت حذف این رادیکال‌ها از محلول را دارد و خاصیت ضداکسندگی قوی نشان می‌دهد.

۳-۲-۳ زخم‌پوش‌های فیلمی

توسعه فیلم‌های بر پایه HA تاکنون بر افزایش عملکرد زیستی آن‌ها از راه ترکیب مولکول‌های فعال زیستی مانند فاکتورهای رشد، پلیمرهای زیست‌فعال، عصاره‌های مواد طبیعی و سولفادیاژین (SD) و ترکیبات معدنی متمرکز بوده است. Zhou و همکاران [۶۷] در ۲۰۱۶ میلادی، زخم‌پوش فیلمی بر پایه HA و فیبروئین ابریشم (SF) تهیه کردند و نسبت‌های مختلف SF و HA را از نظر مقدار جذب آب، سرعت تخریب و استحکام مکانیکی بررسی کردند. داربست با نسبت ۵٪ از HA/SF به‌عنوان نمونه بهینه معرفی شد. عابدنژاد و همکاران [۶۸] از بارگذاری نانوذرات ژئولیت ایمیدازولات (ZIF-8) برای بهبود خواص مکانیکی و ضدباکتری فیلم‌های HA استفاده کردند. نتایج این پژوهش نشان داد، فیلم‌های دارای نانوذرات ZIF-8 با غلظت‌های ۰/۵٪ تا ۲٪، افزایشی در مدول یانگ (از ۱۴۵ kPa به ۱۷۶ kPa) و مقادیر تنش کششی (از ۱۰۵ kPa به ۱۲۸ kPa) نشان می‌دهند. همچنین، فیلم‌های HA بارگذاری‌شده با نانوذرات خواص مکانیکی و ضدباکتری را بهبود می‌دهند، بدون اینکه بر چسبندگی و تکثیر فیبروبلاست‌ها اثر بگذارند.

۳-۳-۳ زخم‌پوش‌های هیدروژلی

هیدروژل‌های بر پایه HA به‌دلیل قابلیت ایجاد محیط مرطوب و

برای این هدف، از اتصال گروه‌های آمین جنتامایسین با گروه کربوکسیلیک اسید HA با شیمی کربودی‌ایمید استفاده شد. بررسی ویژگی ضدباکتری این زخم‌پوش روی دو باکتری *Escherichia coli* و *Bacillus subtilis* نشان داد، افزودن جنتامایسین به هیدروژل باعث افزایش ۷ برابری خواص ضدباکتری هیدروژل نسبت به گروه کنترل می‌شود. Anisha و همکاران [۷۹] نیز با افزودن نانوذرات نقره به اسفنج‌های CS/HA، داربست‌هایی مناسب برای ترمیم زخم‌های دیابتی تهیه کردند. فعالیت ضد میکروبی اسفنج‌های تولیدشده با درصد‌های متفاوت از نانوذرات نقره با استفاده از مدل باکتری‌های *S. aureus* و *Escherichia coli* مقاوم به متی‌سیلین بررسی شد. نتایج نشان داد، گنجاندن نانوذرات نقره حتی به مقدار ۰/۰۱٪ در اسفنج‌های CS/HA مانع از رشد باکتری‌ها می‌شود. افزودن این نانوذرات به فیلم‌های HA-سدیم آلزینات شبکه‌ای شده با کاتیون‌های فلزی دو ظرفیتی نیز اثر مشابهی نشان داد [۸۰].

افزون بر نانوذرات فلزی، استفاده از پلیمرهای کاتیونی مانند کیتوسان نیز به‌عنوان ماده با ویژگی ضدباکتری در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. بار الکتریکی مثبت این پلیمرها در برهم‌کنش با غشای باکتری، به مرگ باکتری منجر می‌شود [۸۱]. به‌عنوان مثال، Lin و همکاران [۸۲] از هیدروژل HA و کیتوسان برای درمان زخم‌های دیابتی عفونی مقاوم به متی‌سیلین استفاده کردند. نتایج مطالعات حیوانی نشان داد، افزودن کیتوسان به زخم‌پوش، به‌واسطه حذف عفونت و افزایش بازسازی اپیدرم، رسوب کلاژن و رگ‌زایی را به‌طور شایان وجهی افزایش می‌دهد. همچنین، Sahiner و همکاران [۸۳] میکروذرات هیالورونیک اسید را با پیوند عرضی با ماده گلیسرول دی‌گلیسیدیل اتر ساختند و سپس آن‌ها را با پلی‌اتیلن‌ایمین پوشش دادند. نتایج آزمون ضدباکتری برای باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی نشان داد، افزودن این پلیمر کاتیونی به میکروذرات هیالورونیک اسید، ویژگی ضدباکتری را به‌مقدار شایان توجهی افزایش می‌دهد. افزون بر روش‌های نام‌برده، می‌توان به استفاده از کورکومین و نیز پپتیدهای ضدباکتری برای افزودن ویژگی ضدباکتری به زخم‌پوش‌های هیالورونیک اسید اشاره کرد [۸۴، ۸۵].

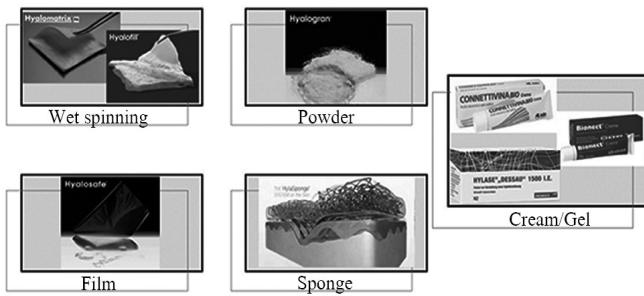
هر یک از روش‌های نام‌برده، افزون بر اثرهای مطلوب، با معایبی نیز همراه هستند. برای مثال، استفاده نادرست از داروهای ضدباکتری و ایجاد مقاومت به آنتی‌بیوتیک می‌تواند اثربخشی استفاده از این داروها را کاهش دهد. استفاده از نانوذرات فلزی به‌دلیل اندازه کوچک و قابلیت نفوذ در غشاهای ریزاندامگان‌ها (microorganisms)، نگرانی‌هایی درباره ایمنی بلندمدت و اثر آن‌ها بر سامانه ایمنی را نیز به‌دنبال دارد. افزون بر این، خواص فیزیکی از جمله شکل و

با غشای PCL دارند. پژوهشگران همچنین دریافتند، غشاهای دارای HA موجب افزایش رگ‌زایی می‌شوند. Chanda و همکاران [۷۶] غشای دولایه‌ای الکترورسی شده متشکل از CS/PCL و پلی (اتیلن اکسید) PEO/HA تولید کردند. غشاهای دولایه با رسوب لایه نانوالیاف HA/PEO روی لایه‌های پیش‌ساخته CS/PCL تولید شدند تا غشاهای با خواص مکانیکی مدنظر به‌دست آید. به‌طور کلی، زخم‌پوش دولایه CS/PCL-HA/PEO خواص زیست‌سازگاری، چسبندگی و تکثیر یاخته‌ای بهبود یافته‌ای را نشان داد که برای استفاده به‌عنوان زخم‌پوش زخم ضروری است. Figueira و همکاران [۷۷] برای افزایش ویژگی‌های زیستی زخم‌پوش غشاهای دولایه متشکل از یک لایه رویی متراکم (تشکیل‌شده از HA و پلی‌کاپرولاکتون (PCL)) و یک لایه زیری (تولیدشده با CS و زین (ZN)) بارگذاری شده با سالیسیلیک اسید تهیه کردند. مقدار متوسط قطر نانوالیاف HA-PCL تولیدشده با روش الکترورسی 472 ± 192 nm بود که در محدوده قطر الیاف کلاژن (۵۰۰-۵۰ nm) موجود در پوست است. نتایج آزمون‌های برون‌تنی نشان داد، غشای الکترورسی تولیدشده دارای تخلخل مناسب، خواص مکانیکی مطلوب و رهایش کنترل‌شده ترکیب سالیسیلیک اسید است. این غشا بستر مناسبی برای چسبندگی و تکثیر یاخته‌های فیروبلات پوستی را نیز فراهم می‌کند.

۳-۳-۵ زخم‌پوش‌های ضدباکتری

اگرچه استفاده از هیالورونیک اسید می‌تواند به تسریع فرایند ترمیم زخم منجر شود، با وجود این استفاده از عوامل ضدباکتری برای ترمیم زخم‌های عفونی امری ضروری است. ایجاد عفونت در نتیجه رشد و فعالیت باکتری در محیط مرطوب زخم، می‌تواند فرایند طبیعی ترمیم را مختل کند و بر جلوگیری از فرایند بهبود زخم، حتی خطر مرگ بیمار را نیز در پی داشته باشد. هیالورونیک اسید به‌طور ذاتی ویژگی باکتری‌کشی ندارد، اما می‌تواند سرعت رشد باکتری را آهسته کند. این ویژگی معمولاً در HA با وزن مولکولی زیاد دیده می‌شود و علت این پدیده به وجود زنجیرهای بلند پلیمری نسبت داده می‌شود که با ایجاد محلولی با گرانروی زیاد، مانع حرکت و انتشار باکتری‌ها می‌شوند. افزون بر قابلیت ذاتی HA، استفاده از عوامل ضدباکتری مختلف مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، پلیمرهای کاتیونی یا نانوذرات با ویژگی ضدباکتری برای ساخت زخم‌پوش‌های ضدباکتری بر پایه HA برای تسریع در روند بهبود زخم‌های عفونی امری ضروری است.

در این راستا، Watson و همکاران [۷۸] از آنتی‌بیوتیک جنتامایسین برای ایجاد اتصال عرضی بین زنجیرهای HA استفاده کرده و زخم‌پوش هیدروژلی با قابلیت رهایش تدریجی دارو را در محل طراحی کردند.



شکل ۳- زخم‌پوش‌های تجاری بر پایه HA.

Fig. 3. Commercialized hyaluronic acid-based wound dressings.

ماندگاری آن در محل زخم و در نتیجه اثربخشی زیستی بهتر خواهد شد [۸۹]. Hyalomatrix® با آزادسازی مداوم HA، بازسازی پوست را تحریک می‌کند و ساختار سه‌بعدی آن، محیطی مطلوب برای تهاجم یاخته‌ای فراهم می‌کند. این محصول برای درمان آسیب‌های پوستی با ضخامت زیاد استفاده می‌شود، همچنین این زخم‌پوش برای درمان زخم‌هایی مناسب است که به دلیل وخامت آسیب، تاندون‌ها و استخوان‌ها در معرض دید هستند. این محصول برای زخم‌های عفونی یا زخم‌هایی با مقدار ترشح زیاد توصیه نمی‌شود. زخم‌های دیابتی، زخم فشاری، سوختگی‌های درجه ۲ و ۳، زخم ساق پا و زخم‌های جراحی از کاربردهای این محصول هستند [۶۱]. عملکرد این زخم‌پوش بدین صورت است که در روز اول روی بستر تمیز زخم گذاشته می‌شود و به دلیل وجود رطوبت در محل فرایند ادغام و اتصال زخم‌پوش به زخم به سرعت انجام می‌شود. از روز سوم به بعد ساختار Hyaff موجود به تدریج تخریب می‌شود و محیط غنی از HA در بستر زخم ایجاد شده و مرحله تکثیر و مهاجرت یاخته‌های فیبروبلاست آغاز می‌شود. از روز هفتم به بعد پس از جذب مواد فرایند رگ‌زایی به‌وضوح قابل مشاهده است و پس از حدود دو هفته زخم ترمیم پیدا می‌کند (شکل ۴).

۴-۲ Hyalosafe®

Hyalosafe فیلم زیستی شفافی است که به‌طور کامل از Hyaff تشکیل شده است. این زخم‌پوش نه تنها به‌عنوان مانعی مکانیکی، بلکه به‌عنوان جایگزین اپیدرم می‌تواند سبب تشکیل بافت اپی‌تلیال شود. این محصول تا زمانی که اپیدرم به‌طور کامل ترمیم شود، به‌عنوان یک لایه اپیدرمی موقت عمل می‌کند. Hyalosafe به بهبودی بدون جوشگاه در زخم‌ها و سوختگی‌های سطحی کمک می‌کند و با حفظ رطوبت زخم، به‌عنوان مانع مؤثر در برابر آلودگی عمل می‌کند. این زخم‌پوش برای بازسازی اپیدرم در آسیب‌های پوستی سطحی استفاده شده و برای استفاده در نواحی عفونی توصیه نمی‌شود. این محصول

اندازه این نانوذرات در مقدار بروز ویژگی ضدباکتری تفاوت ایجاد می‌کند [۸۶]. همچنین با وجود اثرهای ضدباکتری قوی در پلیمرهای کاتیونی، برخی مطالعات نشانگر سمیت بلندمدت این پلیمرهاست. استفاده از موادی همچون پپتیدهای ضدباکتری نیز محدودیت‌هایی مانند هزینه زیاد را به‌دنبال دارد. بنابراین لازم است تا مزایا و معایب هریک از روش‌های اعمال ویژگی ضدباکتری در طراحی زخم‌پوش مطلوب بررسی شود [۸۷].

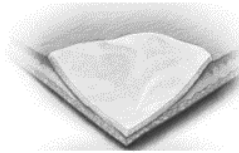
اگرچه برخی ویژگی‌ها همچون زیست‌سازگاری و قابلیت تبادل گاز بین زخم و محیط بیرون از الزام‌های عمومی برای انواع زخم‌پوش‌ها به‌شمار می‌روند، اما تنوع زخم‌ها و الزام‌های مدنظر برای درمان هر یک از آن‌ها موجب می‌شود تا نوع خاصی از زخم‌پوش برای هر زخم مناسب باشد. به‌عنوان مثال، مقدار زیاد ترشح‌ها و رطوبت زیاد در زخم‌های ناشی از سوختگی، نیازمند زخم‌پوشی است که قابلیت جذب آب زیادی داشته باشد. بنابراین، شکل هیدروکلوئیدی به‌عنوان ساختار مطلوب برای درمان این نوع زخم در نظر گرفته شده است و حالت هیدروژلی مناسب نیست. بنابراین معرفی زخم‌پوشی که همه ویژگی‌های لازم در درمان انواع مختلف زخم را داشته باشد، امکان‌پذیر نیست و لازم است، تا انتخاب زخم‌پوش مناسب برای هر زخم، اول اینکه با شناخت الزام‌های مورد نیاز برای همان زخم و دوم اینکه با شناخت ویژگی‌های زخم‌پوش‌های ارائه‌شده در بخش ۵ انجام شود. لازم است تا این نکات چه در انتخاب زخم‌پوش مناسب برای استفاده بالینی و چه با هدف انتخاب رویکرد پژوهشی در حوزه زخم‌پوش‌ها مدنظر قرار گیرند.

۴-۳ زخم‌پوش‌های تجاری بر پایه هیالورونیک اسید

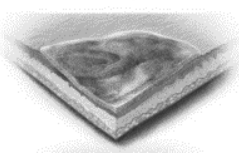
امروزه زخم‌پوش‌های تجاری متنوع بر پایه HA به‌شکل‌های مختلف اسفنجی، فیلمی، پودری، محلول و ژل برای استفاده بالینی در دسترس هستند (شکل ۳).

۴-۱ Hyalomatrix®

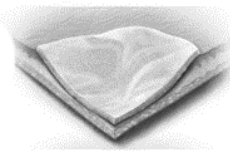
Hyalomatrix داربستی سه‌بعدی متشکل از الیاف بی‌بافت هیالورونیک اسید استری شده (Hyaff 11) است که به یک لایه شفاف سیلیکونی بیرونی محافظ متصل شده است. Hyaff 11 از مشتقات استری شده HA است که در آن ترکیب بنزیل الکل با پیوند استری به گروه کربوکسیل این پلیمر متصل می‌شود. این اصلاح شیمیایی در ساختار HA، سرعت تخریب این پلیمر را کاهش می‌دهد و باعث افزایش



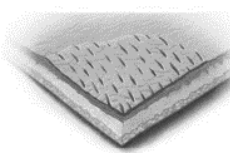
Day 1
Hyalomatrix is applied to the clean wound bed. Integration begins quickly, as Hyalomatrix bind with available moisture.



Day 7-14
When the resorption/integration process of the HYAFF based material has progressed well. Vascularized granulation tissue [neodermis] becomes clearly visible.



Day 3-4
As HYAFF degrades and creates a rich hyaluronic acid environment, the proliferative phase begins as fibroblasts migrate into and colonize the 3-D scaffold. During this timeframe, patients may experience a significant reduction in local pain.



Day 14-21
Hyalomatrix may lead to healing via secondary intention but a split-thickness skin graft may be applied if deemed necessary.

شکل ۴- نحوه عملکرد زخم‌پوش Hyalomatrix طی ۲۱ روز [۹۰].

Fig 4. How Hyalomatrix wound dressing works in 21 days [90].

سپس، با سوخت‌وساز به هیپوریک اسید تبدیل شده و با ادرار دفع می‌شود. این محصول برای درمان زخم‌های جزئی و با ضخامت زیاد و زخم‌های بدون عفونت و بافت‌مردگی استفاده می‌شود. از Hyalofill در مواجهه با زخم دیابتی، زخم فشاری، زخم‌های مزمن پا، سوختگی با ضخامت جزئی و زخم‌های جراحی و ضربه‌ای استفاده می‌شود. Hyalofill به‌طور مستقیم روی بستر تمیز زخم اعمال می‌شود و با زخم‌پوشی ثانویه پوشانده می‌شود [۹۲]. در شکل ۵ سه استفاده بالینی از زخم‌پوش Hyalofill در زخم‌های مزمن، سوختگی و دیابتی قابل مشاهده است.

۵-۴ Hyalosponge®

Hyalosponge® شامل یک شبکه پیچیده از مولکول‌های HA است که با روش پلیمرشدن رادیکال آزاد ساخته شده است [۶۱]. زنجیره‌های HA با وزن مولکولی متوسط ۲ میلیون دالتون شبکه اصلی را تشکیل می‌دهد و زنجیره‌های کوچک‌تر با وزن مولکولی ۷۰ KDa در بستر این شبکه قرار دارند. Hyalosponge قابلیت جذب آب تا ۱۰۰ برابر وزن خشک خود را دارد. همین ویژگی موجب می‌شود تا امکان بارگذاری مواد زیست‌فعال مانند داروها و ویتامین‌ها با غوطه‌وری این محصول در محلول حاوی این مواد وجود داشته باشد. این زخم‌پوش با مرطوب‌سازی پوست، موجب تسهیل ترمیم زخم‌هایی مانند زخم‌های ناشی از عمل جراحی می‌شود [۹۴].

۶-۴ Bionect®

Bionect پمادی موضعی شامل سدیم هیالورونات با وزن مولکولی ۱۰۰-۵۰۰ kDa و غلظت ۰/۲٪ وزنی است. محل زخم با لایه‌ای از پماد با ضخامت ۲ mm پوشش می‌یابد و سپس زخم‌پوش ثانویه روی آن قرار می‌گیرد. از این محصول در درمان خراشیدگی‌های پوستی، سوختگی‌های درجه ۱ و ۲، زخم‌های فشاری و زخم‌های دیابتی

برای ترمیم سوختگی‌های درجه ۱ و ۲، محل‌های اهداکننده پیوند، زخم‌های سطحی حاد و مزمن با حداقل مقدار ترشح و حساسیت‌های پس از انجام لیزر استفاده می‌شود. Hyalosafe به‌طور مستقیم روی بستر تمیز زخم اعمال می‌شود. این محصول به بستر زخم نمی‌چسبد و این موضوع موجب می‌شود تا برداشتن آن از محل زخم برای بیمار بدون درد باشد [۵۴،۶۱].

۳-۴ Hyalogran®

Hyalogran محصولی زیست‌فعال متشکل از Hyaff و دانه‌های سدیم آلژینات است. این محصول افزون بر ایجاد محیطی غنی از HA در بستر زخم، در تحریک تشکیل بافت دانه‌ای و پاک‌سازی بستر زخم از بافت‌های مرده نقش دارد. شکل دانه‌ای این محصول، آن را برای زخم‌های با شکل نامنظم مانند فیستول‌ها (fistula) و حفره‌ها مناسب می‌سازد. این محصول قدرت جذب زیادی دارد و در زخم‌های با ترشح زیاد قابل استفاده است. Hyalogran در درمان زخم‌های فشاری، زخم‌های دیابتی، زخم‌های مزمن پا، زخم‌های جراحی و ضربه‌ای (traumatic) استفاده می‌شود. Hyalogran پس از پاک‌سازی زخم با روش‌های استاندارد به‌طور مستقیم روی زخم اعمال می‌شود و با لایه‌ای به ضخامت تقریبی ۳ mm تمام سطح را می‌پوشاند. دفعات استفاده از محصول به وضعیت زخم بستگی دارد، اما توصیه می‌شود، Hyalogran هر ۳-۴ روز یکبار استفاده شود [۹۱].

۴-۴ Hyalofill

Hyalofill از الیاف بی‌بافت Hyaff تشکیل شده است. هنگامی که این محصول با ترشح‌های زخم تماس پیدا می‌کند، ژل آب‌دوست تولید می‌شود که با پوشش روی زخم، رابط بافتی غنی از HA ایجاد کرده و محیطی مرطوب برای دانه‌بندی و التیام ایجاد می‌کند. در بدن، Hyaff به هیالورونیک اسید و بنزیل الکل تجزیه می‌شود که بنزیل الکل

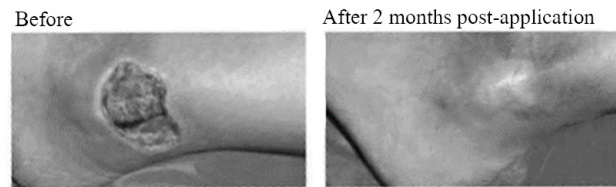
Hylase Wound Gel ۸-۴

Hylase Wound Gel به شکل ژل است و از سدیم هیالورونات ۲/۵٪ به همراه نرم‌کننده‌های پوستی تشکیل شده است. این ژل، با مرطوب نگه داشتن محل زخم، فرایند ترمیم را آسان می‌کند. ترمیم زخم‌های فشاری، زخم‌های دیابتی و نیز زخم‌هایی که مستعد خونریزی باشند از موارد استفاده از این زخم‌پوش است [۵۴].

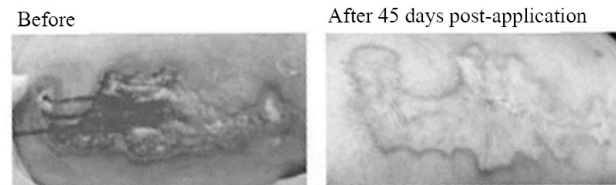
به‌طور خلاصه، انواع مختلفی از زخم‌پوش‌های بر پایه HA در بازار موجود است که هر یک ویژگی‌ها و مزایای منحصر به فردی دارند. انتخاب زخم‌پوش به نوع و شدت زخم و نیز نیازها و ترجیح‌های بیمار بستگی دارد. در اینجا می‌توان به چند دستورکار کلی برای استفاده از زخم‌پوش‌های بر پایه HA در انواع مختلف زخم‌ها اشاره کرد [۹۷]. زخم‌پوش‌های بر پایه HA اغلب در درمان زخم‌های مزمن مانند زخم‌های وریدی ساق پا، زخم پای دیابتی و زخم‌های فشاری استفاده می‌شوند. این زخم‌پوش‌ها می‌توانند با ایجاد محیط مرطوب برای زخم و تحریک رشد یاخته‌ای، به بهبود زخم کمک کنند. Hyalogram، Hyalomatrix، Hyalosponge و Hyalofill نمونه‌هایی از زخم‌پوش‌های بر پایه HA هستند که ممکن است، در درمان زخم‌های مزمن استفاده شوند. زخم‌پوش‌های بر پایه HA همچنین ممکن است، در درمان زخم‌های حاد مانند زخم‌های جراحی و آسیب‌های ضربه‌ای استفاده شوند. این زخم‌پوش‌ها می‌توانند به کاهش درد و التهاب و بهبود سریع‌تر آن کمک کنند. محصولات Connettivina، Hyalosafe و Bionect نمونه‌هایی از زخم‌پوش‌های بر پایه HA هستند که ممکن است، در درمان زخم‌های حاد استفاده شوند. محصول Hylase Wound Gel نیز معمولاً برای درمان زخم‌های حاد دیابتی و خونریزی‌دهنده استفاده می‌شود. در نهایت، زخم‌پوش‌های HA که در درمان سوختگی به کار می‌روند، می‌توانند به محافظت از زخم در برابر عفونت و بهبود سریع‌تر آن کمک کنند. دو محصول Hyalomatrix و Hyalosponge نمونه‌هایی از زخم‌پوش‌های بر پایه HA هستند که ممکن است، در درمان سوختگی استفاده شوند.

۵- چشم‌انداز بازار زخم‌پوش در جهان

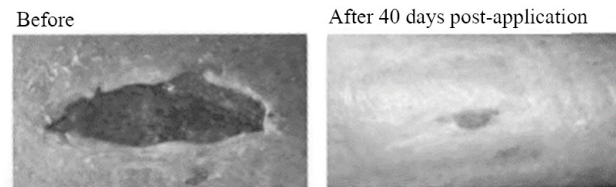
بررسی بازار جهانی زخم‌پوش‌ها طی سال‌های گذشته و تخمین‌های حاصل از آن نشان می‌دهد، مقیاس این بازار با رشد مرکب سالانه ۵/۹۵٪، از ۶/۶ میلیارد دلار در ۲۰۱۸ میلادی به ۱۰/۵ میلیارد دلار در ۲۰۲۶ میلادی خواهد رسید. مواردی همچون افزایش جمعیت و افزایش بیماری‌های مزمن همچون دیابت، افزایش آمار تصادفات و



Clinical case study 1
Chronic Ulcer



Clinical case study 2
Burn



Clinical case study 3
Malleolar Ulcer

شکل ۵- استفاده بالینی از زخم‌پوش Hyalofill در زخم‌های مزمن، سوختگی و دیابتی [۹۳].

Fig. 5. Clinical case study of Hyalofill in chronic, burn and malleolar ulcer [93].

استفاده می‌شود. Bionect Start محصول دیگری است که ترکیبی مشابه با Bionect دارد، با این تفاوت که آنزیم کلاژناز نیز در ترکیب این محصول وجود دارد [۹۵].

۴-۷ Connettivina®

Connettivina® به حالت‌های مختلف از جمله کرم، ژل و نیز گاز آغشته به ژل موجود است. ترکیب موجود در همه این محصولات، محلول سدیم هیالورونات با غلظت ۰/۲٪ وزنی است [۶۱]. از این محصول در درمان ضایعات خفیف پوستی همچون بریدگی‌ها و خراش‌های سطحی و سوختگی‌های خفیف استفاده می‌شود. Connettivina® Bio Plus از مشتقات Connettivina است که به شکل کرم و گاز موجود است. ترکیب این محصول نیز از سدیم هیالورونات ۰/۲٪ وزنی تشکیل شده است با این تفاوت که در این محصول از نقره سولفادیازین (SSD) به منظور جلوگیری از رشد ریزاندامگان‌ها در محل زخم استفاده می‌شود [۹۶].

در درمان هر یک از آن‌ها موجب شده است تا طراحی زخم‌پوشی با خواص فیزیکی و زیستی مطلوب چالش‌برانگیز باشد. اگرچه زخم‌پوش‌های کنونی تا حدی قابل قبول فرایند ترمیم زخم را آسان می‌کند، اما پژوهش‌های زیادی برای بهبود خواص زیستی و فیزیکی این محصولات در حال انجام است. پلیمر HA ماده‌ای زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است که در حوزه‌های متنوعی مانند ارتوپدی، چشم‌پزشکی، گوش و حلق و بینی، زیبایی و ترمیم زخم استفاده شده است. وجود این ماده در ECM پوست و اثرهای تعیین‌کننده آن بر مراحل مختلف ترمیم زخم باعث شده است، اثربخشی این ماده بر فرایند ترمیم زخم مطالعه شود. در این راستا، زخم‌پوش‌های تجاری متنوع به شکل پودری، لیفی، فیلمی و هیدروژلی بر پایه HA توسعه یافته است. در این مقاله مروری، افزون بر تشریح ساختار پوست، مراحل ترمیم زخم، انواع زخم و زخم‌پوش‌های سنتی و جدید، ساختار HA و نقش منحصر به فرد آن در فرایند ترمیم زخم به تفصیل بررسی شده است. پس از مروری بر مطالعات پژوهشی در حوزه انواع زخم‌پوش‌های HA، زخم‌پوش‌های تجاری بر پایه این پلیمر معرفی شدند. با توجه به روند رو به رشد اندازه بازار زخم‌پوش‌ها در جهان و نیز اثرهای شایان توجه HA در درمان زخم، انتظار می‌رود، استفاده از این محصولات در سال‌های آتی روندی افزایشی داشته باشد.

نیز افزایش عمل‌های جراحی از عوامل مؤثر بر این روند فزاینده عنوان شده‌اند [۹۸]. براساس تخمین‌های ارائه‌شده از شرکت Global Market Insights، سهم نواحی جغرافیایی مختلف از بازار جهانی زخم‌پوش‌های جدید نشان می‌دهد، آمریکای شمالی با اختصاص ۴۲/۴٪ از این بازار در ۲۰۱۷ میلادی رتبه اول را به خود اختصاص داده است. اروپا، آسیا، آمریکای لاتین، اقیانوسیه و در نهایت خاورمیانه و آفریقا به ترتیب در جایگاه‌های بعدی قرار دارند. بررسی بازار آمریکا از سهم انواع مختلف زخم‌پوش‌های مدرن نشان می‌دهد، زخم‌پوش‌های اسفنجی در ۲۰۱۸ میلادی بیشترین سهم را دارا بوده است [۹۹، ۱۰۰].

۶- نتیجه‌گیری

افزایش روزافزون آمار زخم‌های پوستی موجب شده است تا طراحی زخم‌پوش‌های نوین با اثربخشی درمانی زیاد، بخش شایان توجهی از پژوهش‌های حوزه زیست‌پزشکی را تشکیل دهد. از این رو، ساخت و توسعه محصولات مؤثر، مناسب و مقرون به صرفه می‌تواند هزینه تحمیل شده به بیمار و خانواده بیمار را به شدت کاهش دهد و نقشی بسزایی در اقتصاد کشور داشته باشد. تنوع زخم‌ها و الزام‌های متفاوت

علائم اختصاری

| | | | |
|------|--------------------------------|-------|------------------------------------|
| ADH | Adipic acid dihydrazide | PEG | Poly(ethylene glycol) |
| ALG | Alginate | PEO | Poly(ethylene oxide) |
| bFGF | Basic fibroblast growth factor | PLA | Poly(lactic acid) |
| BP | Bisphosphonate | PVA | Poly(vinyl alcohol) |
| CMC | Carboxymethyl cellulose | PVP | Polyvinylpyrrolidone |
| CS | Chitosan | PU | Polyurethane |
| COL | Collagen | SF | Silk fibroin |
| EGF | Epidermal growth factor | SD | Sulfadiazine |
| ECM | Extracellular matrix | SSD | Silver sulfadiazine |
| GEL | Gelatin | TGF-β | Transforming growth factor beta |
| HRP | Horseradish peroxidase | VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| HA | Hyaluronic acid | ZIF-8 | Zeolitic imidazolate |
| PCL | Polycaprolactone | | |

۲- مراجع

1. Yadav N., Parveen S., Chakravarty S., and Banerjee M., *Skin Aging Cancer*, Springer, Singapour, 1-10, 2019.
2. Pereira R.F., Sousa A., Barrias C.C., Bayat A., Granja P.L., and Bártolo P.J., Advances in Bioprinted Cell-Laden Hydrogels for Skin Tissue Engineering, *Bio manufacturing Rev.*, **2**, 1-26, 2017.
3. Gilaberte Y., Prieto-Torres L., Pastushenko I., and Juarranz Á., *Nanoscience in Dermatology*, Academic, Boston, 1-14, 2016.
4. Kolarsick P.A.J., Kolarsick M.A., and Goodwin C., Anatomy and Physiology of the Skin, *J. Dermatol. Nurses. Assoc.*, **3**, 203-213, 2011.
5. Fletcher J., Differences Between Acute and Chronic Wounds and the Role of Wound Bed Preparation, *Nurs. Stand.*, **22**, 62-68, 2008.
6. Larouche J., Sheoran S., Maruyama K., and Martino M.M., Immune Regulation of Skin Wound Healing: Mechanisms and Novel Therapeutic Targets, *Adv. Wound Care*, **7**, 209-231, 2018.
7. Lazarus G.S., Cooper D.M., Knighton D.R., Percoraro R.E., Rodeheaver G., Robson M.C., Definitions and Guidelines for Assessment of Wounds and Evaluation of Healing, *Wound Repair Regen.*, **2**, 165-170, 1994.
8. Sadeghi A., Zare-Gachi M., Najjar-Asl M., Rajabi S., Fatemi M.J., Forghani S.F., Daemi H., and Pezeshki-Modaress M., Hybrid Gelatin-Sulfated Alginate Scaffolds as Dermal Substitutes Can Dramatically Accelerate Healing of Full-Thickness Diabetic Wounds, *Carbohydr. Polym.*, **302**, 120404, 2023.
9. Jones R.E., Foster D.S., and Longaker M.T., Management of Chronic Wounds, *J. Am. Med. Assoc.*, **320**, 1481-1482, 2018.
10. Abazari M., Ghaffari A., Rashidzadeh H., Badeleh S.M., and Maleki Y., A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing, *Int. J. Low Extrem. Wounds*, **1**, 18-30, 2020.
11. Brusselaers N., Pirayesh A., Hoeksema H., Richters C.D., Verbelen J., Beele H., Blot S.I. and Monstrey S., Skin Replacement in Burn Wounds, *J. Trauma Acute Care Surg.*, **68**, 490-501, 2010.
12. Jelodari S., Daemi H., Mohammadi P., Verdi J., J Al-Awady M., Ai J., and Azami M., Assessment of the Efficacy of an IL-37-Encapsulated Keratin Hydrogel for the Treatment of Full-Thickness wounds, *ACS Appl. Bio Mater.*, **6**, 2122-2136, 2023.
13. Tavakoli S. and Klar A.S., Advanced Hydrogels as Wound Dressings, *Biomolecules*, **10**, 1-20, 2020.
14. Cullum N., Buckley H., and Dumville J., Wounds Research for Patient Benefit: A 5 Year Programme of Research, *Health Technol. Assess. (Rockv)*, 1-303, 2016.
15. Sen C.K., Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates, *Adv. Wound Care*, **2**, 39-48, 2019.
16. Moura L.I., Dias A.M., Carvalho E., and de Sousa H.C., Recent Advances on the Development of Wound Dressings for Diabetic Foot Ulcer Treatment - A Review, *Acta Biomater.*, **9**, 7093-7114, 2013.
17. Dhivya S., Padma V.V., and Santhini, E., Wound Dressings - A Review, *Biomedicine*, **5**, 24-28, 2015.
18. Niculescu A.G. and Grumezescu A.M., An Up-to-Date Review of Biomaterials Application in Wound Management, *Polymers (Basel)*, **14**, 1-24, 2022.
19. Simões D., Miguel S.P., Ribeiro M.P., Coutinho P., Mendonça A.G., and Correia I.J., Recent Advances on Antimicrobial Wound Dressing: A Review, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **127**, 130-141, 2018.
20. Dabiri G., Damstetter E., and Phillips T., Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics, *Adv. Wound Care*, **5**, 32-41, 2016.
21. Kujath P. and Michelsen A., Wounds, From Physiology to Wound Dressing, *Dtsch. Arztebl. Int.*, **105**, 239-248, 2008.
22. Moore Z.E.H. and Webster J., Dressings and Topical Agents for Preventing Pressure Ulcers, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **12**, 6-12, 2018.
23. El Ayadi A., Jay J.W., and Prasai A., Current Approaches Targeting the Wound Healing Phases to Attenuate Fibrosis and Scarring, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 1105-1116, 2020.
24. Baei P., Daemi H., Aramesh F., Baharvand H., and Eslaminejad M.B., Advances in Mechanically Robust and Biomimetic Polysaccharide-Based Constructs for Cartilage Tissue Engineering, *Carbohydr. Polym.*, **308**, 120650, 2023.
25. Nazemi Z., Nourbakhsh M.S., Kiani S., Heydari Y., Ashtiani M.K., Daemi H., and Baharvand H., Co-Delivery of Minocycline and Paclitaxel from Injectable Hydrogel for Treatment of Spinal Cord Injury, *J. Control. Release*, **321**, 145-158, 2020.
26. Weller C.D., Team V., and Sussman G., First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence, *Front. Pharmacol.*, **11**, 1-13, 2023.
27. Jung J.A., Han S.K., Jeong S.H., Dhong E.S., Park K.G., and Kim W.K., In vitro Evaluation of Betafoam, A New Polyure-

- thane Foam Dressing, *Adv. Ski. Wound Care*, **30**, 262-271, 2017.
28. Kheirabadi B., Evaluation of Topical Hemostatic Agents for Combat Wound Treatment, *US Army Med. Dep. J.*, 25-37, 2011.
 29. Emmez Ö.M.E.R., Tonge M., Tokgoz N., Durdag E., Işık Gönül İ.P.E.K., and Ceviker, N., Radiological and Histopathological Comparison of Microporous Polysaccharide Hemospheres and Oxidized Regenerated Cellulose in the Rabbit Brain: A Study of Efficacy and Safety, *Turk. Neurosurg.*, **20**, 2010.
 30. Gao Y., Qiu, Z., Liu L., Li M., Xu B., Yu D., Qi D., and Wu J., Multifunctional Fibrous Wound Dressings for Refractory Wound Healing, *J. Polym. Sci.*, **60**, 2191-2212, 2022.
 31. Chen Y.W., Lu C.H., Shen M.H., Lin S.Y., Chen C.H., Chuang C.K., and Ho C.C., In vitro Evaluation of the Hyaluronic Acid/Alginate Composite Powder for Topical Haemostasis and Wound Healing, *Int. Wound J.*, **17**, 394-404, 2020.
 32. Noruzi M., Ghasemi L., and Morshed M., Fabrication of Antibacterial Poly(vinyl alcohol) Microfibers Mat for Wound Dressing Application, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **29**, 15-25, 2016.
 33. Contardi M., Kossyvaki D., Picone P., Summa M., Guo X., Heredia-Guerrero J.A., Giacomazza D., Carzino R., Goldoni L., Scoponi G., and Rancan F., Electrospun Polyvinylpyrrolidone (PVP) Hydrogels Containing Hydroxycinnamic Acid Derivatives as Potential Wound Dressings, *Chem. Eng. J.*, **409**, 128144, 2021.
 34. Amer T.M., Sabet, M.M., Omer, A.M., Abbas, E., Eid A.I., Mohy-Eldin, M.S., and Hassan, M.A., Hemostatic and Antibacterial PVA/Kaolin Composite Sponges Loaded with Penicillin-Streptomycin for Wound Dressing Applications, *Sci. Rep.*, **11**, 1-15, 2021.
 35. Lu J., Chen, Y., Ding M., Fan X., Hu J., Chen Y., Li J., Li Z., and Liu W., A 4arm-PEG Macromolecule Crosslinked Chitosan Hydrogels as Antibacterial Wound Dressing, *Carbohydr. Polym.*, **277**, 118871, 2022.
 36. Pahlevanneshan Z., Deypour M., Kefayat A., Rafienia M., Sajakiewicz P., Esmaeely Neisiany R., and Enayati M.S., Polyurethane-Nanolignin Composite Foam Coated with Propolis as a Platform for Wound Dressing: Synthesis and Characterization, *Polymers*, **13**, 3191, 2021.
 37. Mohammadi A., Abdolvand H., Ayati Najafabadi S.A., Nejaddehbashi F., Beigi-Boroujeni, S., Makvandi P., and Daemi H., Antibacterial Host-Guest Intercalated LDH-Adorned Polyurethane for Accelerated Dermal Wound Healing, *ACS Appl. Bio Mater.*, **5**, 5800-5815, 2022.
 38. Minsart M., Van Vlierberghe S., Dubruel P., and Mignon A., Commercial Wound Dressings for the Treatment of Exuding Wounds: An In-Depth Physico-Chemical Comparative Study, *Burns Trauma.*, **10**, 2022.
 39. Fan T. and Daniels R., Preparation and Characterization of Electrospun Polylactic Acid (PLA) Fiber Loaded with Birch Bark Triterpene Extract for Wound Dressing, *AAPS PharmSciTech.*, **22**, 1-9, 2021.
 40. Naseri-Nosar M. and Ziora Z.M., Wound Dressings from Naturally-Occurring Polymers: A Review on Homopolysaccharide-Based Composites, *Carbohydr. Polym.*, **189**, 379-398, 2018.
 41. Mathew-Steiner S.S., Roy S., and Sen C.K., Collagen in Wound Healing, *Engineering*, **8**, 2021.
 42. Zhu T., Mao J., Cheng Y., Liu H., Lv L., Ge M., Li S., Huang J., Chen Z., Li H., and Yang L., Recent Progress of Polysaccharide-Based Hydrogel Interfaces for Wound Healing and Tissue Engineering, *Adv. Mater. Interfaces*, **6**, 1900761, 2019.
 43. Thomas A., Harding K.G., and Moore K., Alginates From Wound Dressings Activate Human Macrophages to Secrete Tumour Necrosis Factor- α , *Biomaterials*, **21**, 1797-1802, 2000.
 44. Sai C.J., Hsu L.R., and Fang J.Y., Chitosan Hydrogel as a Base for Transdermal Delivery of Berberine and Its Evaluation in Rat Skin, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 397-401, 1999.
 45. Howling G.I., Dettmar P.W., Goddard P.A., Hampson F.C., Dornish M., and Wood E.J., The Effect of Chitin and Chitosan on the Proliferation of Human Skin Fibroblasts and Keratinocytes In Vitro, *Biomaterials*, **22**, 2959-2966, 2001.
 46. Porporatto C., Bianco I.D., Riera C.M., and Correa S.G., Chitosan Induces Different L-Arginine Metabolic Pathways in Resting and Inflammatory Macrophages, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **304**, 266-272, 2003.
 47. Kean T. and Thanou M., Biodegradation, Biodistribution and Toxicity of Chitosan, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **62**, 3-11, 2010.
 48. Sahraneshin-Samani F., Kazemi-Ashtiani M., Karimi H., Shiravandi A., Baharvand H., and Daemi H., Regioselective Sulfated Chitosan Produces a Biocompatible and Antibacterial Wound Dressing with Low Inflammatory Response, *Biomater. Adv.*, **139**, 213020, 2022.
 49. Ishihara M., Obara K., Nakamura S., Fujita M., Masuoka K., Kanatani Y., Takase B., Hattori H., Morimoto Y., Ishihara M., and Maehara T., Chitosan Hydrogel as a Drug Delivery Carrier to Control Angiogenesis, *J. Artif. Organs*, **9**, 8-16, 2006.
 50. Abatangelo G., Vindigni V., Avruscio G., Pandis L., and Brun P., Hyaluronic Acid: Redefining Its Role, *Cells*, **9**, 1743, 2020.

51. D'Agostino A., Stellavato A., Busico T., Papa A., Tirino V., Pappaccio, G., La Gatta A., De Rosa M., and Schiraldi C., In Vitro Analysis of the Effects on Wound Healing of High-and Low-Molecular Weight Chains of Hyaluronan and Their Hybrid H-HA/L-HA Complexes, *BMC Cell Biol.*, **16**, 1-15, 2015.
52. Mirshafiei M.S. and Boddohi S., Preparation of Hyaluronic Acid-Aloevera Nanoparticles for Sustained Delivery of Doxycycline, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **31**, 539-550, 2019.
53. Eleni Papakonstantinou G.K. and Roth M., Hyaluronic Acid: A Key Molecule in Skin Aging, *Dermatoendocrinol.*, **4**, 253-258, 2012.
54. Graça M.F., Miguel S.P., Cabral C.S., and Correia I.J., Hyaluronic Acid-Based Wound Dressings: A Review, *Carbohydr. Polym.*, **241**, 116364, 2020.
55. Laurano R., Boffito M., Ciardelli G., and Chiono V., Wound Dressing Products: A Translational Investigation from the Bench to The Market, *Eng. Regen.*, **3**, 182-200, 2022.
56. Hintze V., Schnabelrauch M., and Rother S., Chemical Modification of Hyaluronan and Their Biomedical Applications, *Front. Chem.*, **10**, 830671, 2022.
57. Fakhari A. and Berkland C., Applications and Emerging Trends of Hyaluronic Acid in Tissue Engineering, As a Dermal Filler and in Osteoarthritis Treatment, *Acta Biomater.*, **9**, 7081-7092, 2013.
58. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., and Sinha A., Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory, *Front. Vet. Sci.*, **6**, 192, 2019.
59. Necas J.B.L.B.P., Bartosikova L., Brauner P., and Kolar J.J.V.M., Hyaluronic Acid (Hyaluronan): A Review, *Vet. Med.*, **53**, 397-411, 2008.
60. Stern R., Kogan G., Jdrzejcas M.J., and Šoltés L., The Many Ways to Cleave Hyaluronan, *Biotechnol. Adv.* **25**, 537-557, 2007.
61. Longinotti C., The Use of Hyaluronic Acid Based Dressings to Treat Burns: A Review, *Burns Trauma.*, **2**, 162-168, 2014.
62. Antonio C.R. and Tridico L.A., The Importance of Interaction Between Hyaluronic Acid and CD44 Receptor, *Surg. Cosmet. Dermatology*, **13**, 1-6, 2021.
63. Stern R., Kogan G., Jdrzejcas M.J., and Šoltés, L., Role of Hyaluronic Acids and Potential as Regenerative Biomaterials in Wound Healing, *ACS Appl. Bio Mater.*, **4**, 311-324, 2021.
64. Stern R., Asari A.A., and Sugahara K.N., Hyaluronan Fragments: An Information-Rich System, *Eur. J. Cell Biol.*, **85**, 699-715, 2006.
65. Orellana S.L., Giacaman A., Pavicic F., Vidal A., Moreno-Viloslada I. and Concha M., Relevance of Charge Balance and Hyaluronic Acid on Alginate-Chitosan Sponge Microstructure and Its Influence on Fibroblast Growth, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **104**, 2537-2543, 2016.
66. Liu L., Liu D., Wang M., Du G., and Chen J., Preparation and Characterization of Sponge-Like Composites by Cross-Linking Hyaluronic Acid and Carboxymethylcellulose Sodium with Adipic Dihydrazide, *Eur. Polym. J.*, **43**, 2672-2681, 2007.
67. Zhou J., Zhang B., Liu X., Shi L., Zhu J., Wei D., Zhong J., Sun G., and He D., Facile Method to Prepare Silk Fibroin/Hyaluronic Acid Films for Vascular Endothelial Growth Factor Release, *Carbohydr. Polym.*, **143**, 301-309, 2016.
68. Abednejad A., Ghaee A., Nourmohammadi J., and Mehrizi A.A., Hyaluronic Acid/Carboxylated Zeolitic Imidazolate Framework Film with Improved Mechanical and Antibacterial Properties, *Carbohydr. Polym.*, **222**, 115033, 2019.
69. Lam J., Truong N.F., and Segura T., Design of Cell-Matrix Interactions in Hyaluronic Acid Hydrogel Scaffolds, *Acta Biomater.*, **10**, 1571-1580, 2014.
70. Wu S., Deng, L., Hsia H., Xu K., He Y., Huang Q., Peng Y., Zhou Z., and Peng, C., Evaluation of Gelatin-Hyaluronic Acid Composite Hydrogels for Accelerating Wound Healing, *J. Biomater. Appl.*, **31**, 1380-1390, 2017.
71. Ying H., Zhou J., Wang M., Su D., Ma Q., Lv G., and Chen J., In situ Formed Collagen-Hyaluronic Acid Hydrogel as Biomimetic Dressing for Promoting Spontaneous Wound Healing, *Mater. Sci. Eng. C*, **101**, 487-498, 2019.
72. Shi L., Zhao Y., Xie Q., Fan C., Hilborn J., Dai J., and Ossipov D.A., Moldable Hyaluronan Hydrogel Enabled by Dynamic Metal-Bisphosphonate Coordination Chemistry for Wound Healing, *Adv. Healthc. Mater.*, **1700973**, 1-9, 2017.
73. Akbari Taemeh M., Shiravandi A., Asadi Korayem M., and Daemi H., Fabrication Challenges and Trends in Biomedical Applications of Alginate Electrospun Nanofibers, *Carbohydr. Polym.*, **228**, 115419, 2020.
74. Liu Y., Li T., Han Y., Li F., and Liu Y., Recent Development of Electrospun Wound Dressing, *Curr. Opin. Biomed. Eng.*, **17**, 100247, 2021.
75. Kenar H., Ozdogan C.Y., Dumlu C., Doger E., Kose G.T., and Hasirci V., Microfibrous Scaffolds from Poly (L-lactide-co-ε-caprolactone) Blended with Xeno-Free Collagen/Hyaluronic Acid for Improvement of Vascularization in Tissue Engineering Applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **97**, 31-44, 2019.
76. Chanda A., Adhikari J., Ghosh A., Chowdhury S.R., Thomas

- S., Datta P., and Saha P., Electrospun Chitosan/Polycaprolactone-Hyaluronic Acid Bilayered Scaffold for Potential Wound Healing Applications, *Int. J. Biol. Macromol.*, **116**, 774-785, 2018.
77. Figueira D.R., Miguel S.P., de Sa K.D., and Correia, I.J., Production and Characterization of Polycaprolactone-Hyaluronic Acid/Chitosan-Zein Electrospun Bilayer Nanofibrous Membrane for Tissue Regeneration, *Int. J. Biol. Macromol.*, **93**, 1100-1110, 2016.
78. Watson A.L., Eckhart K.E., Wolf M.E., and Sydlík S.A., Hyaluronic Acid-Based Antibacterial Hydrogels for Use as Wound Dressings, *ACS Appl. Bio Mater.*, **5**, 5608-5616, 2022.
79. Anisha B.S., Biswas R., Chennazhi, K.P., and Jayakumar R., Chitosan-Hyaluronic Acid/Nano Silver Composite Sponges for Drug Resistant Bacteria Infected Diabetic Wounds, *Int. J. Biol. Macromol.*, **62**, 310-320, 2013.
80. Abou-Okeil A., Fahmy H.M., El-Bisi M.K., and Ahmed-Farid O.A., Hyaluronic Acid/Na-Alginate Films as Topical Bioactive Wound Dressings, *Eur. Polym. J.*, **109**, 101-109, 2018.
81. Shiravandi A., Kazemi Ashtiani M., and Daemi H., Fabrication of Affinity-Based Drug Delivery Systems Based on Electrospun Chitosan Sulfate/Poly(vinyl alcohol) Nanofibrous Mats, *Int. J. Biol. Macromol.*, **252**, 126438, 2023.
82. Lin Y., Xu J., Dong Y., Wang Y., Yu C., Li Y., Zhang C., Chen Q., Chen S., and Peng Q., Drug-Free and Non-Crosslinked Chitosan/Hyaluronic Acid Hybrid Hydrogel for Synergistic Healing of Infected Diabetic Wounds, *Carbohydr. Polym.*, **314**, 120962, 2023.
83. Sahiner N., Sagbas S., Sahiner M., and Ayyala R.S., Polyethyleneimine Modified Poly(Hyaluronic Acid) Particles with Controllable Antimicrobial and Anticancer Effects, *Carbohydr. Polym.*, **159**, 29-38, 2017.
84. Duan Y., Li K., Wang H., Wu T., Zhao Y., Li H., Tang H., and Yang W., Preparation and Evaluation of Curcumin Grafted Hyaluronic Acid Modified Pullulan Polymers as a Functional Wound Dressing Material, *Carbohydr. Polym.*, **238**, 116195, 2020.
85. Lin Z., Wu T., Wang W., Li B., Wang M., Chen L., Xia H., and Zhang T., Biofunctions of Antimicrobial Peptide-Conjugated Alginate/Hyaluronic Acid/Collagen Wound Dressings Promote Wound Healing of a Mixed-Bacteria-Infected Wound, *Int. J. Biol. Macromol.*, **140**, 330-342, 2019.
86. Xu J.W., Yao K., and Xu Z.K., Nanomaterials with a Photo-thermal Effect for Antibacterial Activities: An Overview, *Nanoscale*, **11**, 8680-8691, 2019.
87. Zhao X., Wu H., Guo B., Dong R., Qiu Y., and Ma P.X., Antibacterial Anti-Oxidant Electroactive Injectable Hydrogel As Self-Healing Wound Dressing with Hemostasis and Adhesiveness for Cutaneous Wound Healing, *Biomaterials*, **122**, 34-47, 2017.
88. Matsumoto Y. and Kuroyanagi Y., Development of a Wound Dressing Composed of Hyaluronic Acid Sponge Containing Arginine and Epidermal Growth Factor, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **21**, 715-726, 2010.
89. Caravaggi C., De Giglio R., Pritelli C., Sommara M., Dalla Noce S., Faglia E., Mantero M., Clerici G., Fratino P., Dalla Paola L., and Mariani G., Hyaff 11- Based Autologous Dermal and Epidermal Grafts in the Treatment of Noninfected Diabetic Plantar and Dorsal Foot Ulcers, *Diabetes Care*, **26**, 2853-2859, 2003.
90. "Medline."m, Available: https://www.medline.com/media/catalog/Docs/MKT/LIT309_BRO_Chronic_Wounds_19118946.
91. Mirhaj M., Labbaf S., Tavakoli M., and Seifalian A.M., Emerging Treatment Strategies in Wound Care, *Int. Wound J.*, **7**, 1-21, 2022.
92. Colletta A.D.L.V. and Dioguardi D., A Trial to Assess the Efficacy and Tolerability of Hyalofill-F in Non-Healing Venous Leg Ulcers, *J. Wound Care*, **12**, 357-361, 2003.
93. Anika Therapeutics Handouts, Available 2013. <http://juliekim.me/portfolio/anika-handouts>
94. Mahedia M., Shah N., and Amirlak B., Clinical Evaluation of Hyaluronic Acid Sponge with Zinc Versus Placebo for Scar Reduction After Breast Surgery, *Plast. Reconstr. Surg.-Glob. Open*, **4**, 1-8, 2016.
95. De Francesco F., De Francesco M., and Riccio M., Hyaluronic Acid/Collagenase Ointment in the Treatment of Chronic Hard-to-Heal Wounds: An Observational and Retrospective Study, *J. Clin. Med.*, **11**, 537, 2022.
96. Russo R., Carrizzo A., Barbato A., Rasile B.R., Pentangelo P., Ceccaroni A., Marra C., Alfano C., and Losco L., Clinical Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Rigenase® and Polyhexanide (Fitostimoline®plus) vs. Hyaluronic Acid and Silver Sulfadiazine (Connettivina®Bio Plus) for the Treatment of Acute Skin Wounds: A Randomized Trial, *J. Clin. Med.*, **11**, 2518, 2022.
97. Alven S. and Aderibigbe B.A., Hyaluronic Acid-Based Scaffolds as Potential Bioactive Wound Dressings, *Polymers*, **13**, 2102, 2021.
98. Global Wound Dressing Market Size by Product Type, By Application, By End-User, By Geographic Scope and Forecast,

- <https://www.verifiedmarketresearch.com/product/wound-dressing-market>, Available in May 2024.
99. U.S. Advanced Wound Care Market Size, Share and Trends Analysis Report By Product (Foam, Film, Hydrocolloid, Alginate), By Type (Chronic, Acute), By Region, Competitive Insights, and Segment Forecasts (2019-2026), <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/us-advanced-wound-care-market>, Available in June 2022.
100. Hyaluronic Acid Raw Material Market Size (2021), <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/hyaluronic-acid-ha-raw-materialmarket#:~:text=The global hyaluronic acid raw,USD 7.25 billion by 2024>. Available in February 2022.