التیام

eltiam.ivsa@gmail.com

چشم اندازهای نوین در روش‌های مدیریت و درمان زخم‌ها

سعید فرزاد مهاجری[۱*]، سید مهدی قمصری[۱،۲]، فرزاد حیاتی[۳]

۱. پژوهشکده تحقیقات زیست‌پزشکی، دانشگاه تهران

۲. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

۳. متخصص جراحی، دانش‌آموخته دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

*saeedfarzad@ut.ac.ir

چکیده

التیام زخم در دهه‌های اخیر به عنوان یکی از مسئله‌های اساسی درمانی تبدیل شده است و از این رو انگیزه پژوهشگران برای کاوش در معرفی رهیافت‌های درمانی متفاوت افزایش یافته است. همگام با آخرین پیشرفت‌ها در علم و تکنولوژی، روش‌های گوناگونی ابداع و بهبود داده شده‌اند. اگر چه مدیریت زخم به شکل سنتی همانند استفاده از بانداژ زخم و پیوند پوست هنوز به طور جاری و معمول در طب مورد استفاده قرار می‌گیرد اما تکنولوژی‌های جدیدتر همانند استفاده از سلول‌های بنیادی در پیوند پوست یا ترکیب درمان‌های سنتی با نانومواد ضد باکتریایی نقش خودشان را در مدیریت زخم یافته‌اند. تکنولوژی‌های مختلف و جدیدی از قبیل نانوتکنولوژی، بیوتکنولوژی، درمان با سلول‌های بنیادی و تله‌مدیسین در سال‌های اخیر پدیدار شده‌اند و اکنون برای کمک به درمان زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند و حتی در مواردی جایگزین روش‌های قدیمی شده‌اند. اگر چه بسیاری از این روش‌ها همچنان فاقد مطالعات در ابعاد بزرگ برای ارزیابی و در نتیجه کاربرد گسترده هستند. همچنین بایستی برای کاربرد گسترده آن‌ها در آینده مطالعاتی برای ارزیابی هزینه اثربخشی، راحتی و میزان تاثیر آن‌ها نیز طراحی شود. در این مقاله مروری، نویسندگان پیشرفت‌های اخیر در زمینه روش‌های درمانی با تکنولوژی بالا که موجب التیام سریع‌تر و ظاهر زیباتر می‌شوند را مورد ارزیابی و بحث قرار داده‌اند.

واژه‌های کلیدی: التیام زخم، آینده، نانوتکنولوژی، بیوتکنولوژی

مقدمه

پیشرفت در زمینه‌های مختلف علم مثل بیوتکنولوژی، نانوتکنولوژی و سلول‌های بنیادی و کاربرد آن‌ها در پزشکی،

افق‌های جدیدی را در رهیافت‌های درمانی نوین برای درمان بیماری‌ها و آسیب‌ها گشوده است. التیام سریع‌تر و با کیفیت بهتر به دنبال کاهش عفونت، تحریک مکانیسم‌های التیامی و کاهش میزان تشکیل بافت اسکار به کمک استراتژی‌های جدید درمانی امکان‌پذیر شده است. از طرف دیگر به علت گسترش عواملی مانند افزایش میانگین سنی، افزایش میانگین وزن و افزایش بیماری‌های غدد جمعیت بیمارانی که در خطر زخم‌های مزمن قرار می‌گیرند در حال گسترش است. درمان زخم‌های مزمن هزینه‌بر است و فشار زیادی بر نظام درمانی وارد می‌کند. بنابراین نیاز فراوانی برای ارتقای روش‌های درمان زخم جهت بهبود هزینه و اثربخشی درمان‌هایی که به طور هم‌زمان موجب تسهیل روند درمان و نتیجه‌گیری بهتر در بیماران می‌شود، وجود دارد. در حال حاضر رهیافت‌های درمانی بر پایه تلاش برای کنترل عوامل محیطی زخم و بافت‌های اطرافی بنا نهاده شده است، اما روش‌های مورد استفاده در آینده به طور موثر در روند التیام دخالت خواهند کرد. این روش‌ها به طور عمده بر ساده‌سازی روند درمان و کاهش مشکلات درمان زخم، پیشگیری و درمان عفونت‌های باکتریایی ممانعت کننده از التیام، بهبود ارزیابی و اثربخشی درمان و افزایش سرعت التیام تمرکز دارند (۳-۱).

نانوتکنولوژی

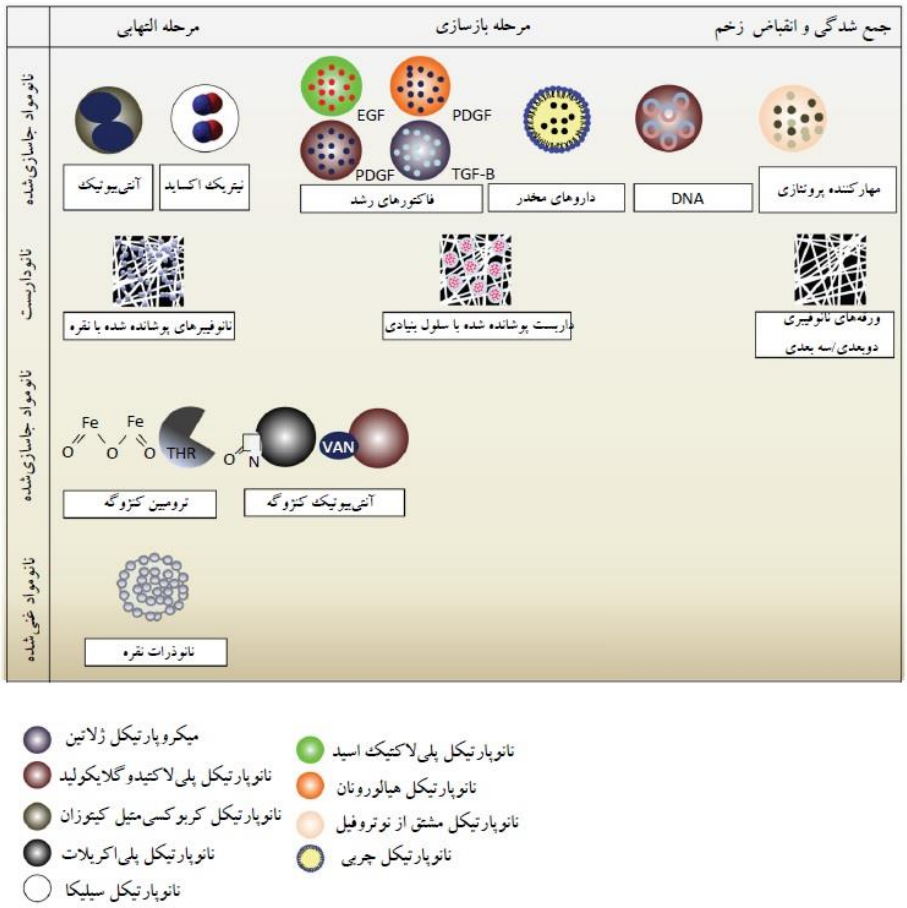
برنده جایزه‌ی نوبل، ریچارد فیمن، اولین فردی بود که در سال ۱۹۵۹ پیش‌بینی کرد در آینده علوم جدید قادر خواهند بود با ساختارهای در ابعاد ۱ تا ۱۰۰ نانومتر کار کنند. پنجاه سال بعد، این پیش‌بینی به واقعیت پیوست و دانشمندان توانایی دستکاری مواد در ابعاد بسیار ریز و باورنکردنی را به دست آوردند. پیامدهایی که امروزه نانوتکنولوژی در زندگی بشر دارد در حال ارتقا و افزایش است به طوری‌که کاربرد جاری آن در زیست‌شناسی مولکولی منجر به ساخت و توسعه ابزارها و سیستم‌هایی شده است که این ظرفیت را دارند تا روش‌های تشخیصی و درمانی پزشکی را به گونه‌ای دچار تحول و انقلاب کنند که هرگز قبل از آن دیده نشده است. درمان‌های بر پایه نانوپزشکی فرصت بزرگی را برای ارتقای روش‌های درمانی موجود و در دسترس فراهم کرده و استانداردهای مراقبتی و پیش‌آگهی بهبود بیماری را برای بیماران دچار مشکلات سلامتی چالش‌برانگیز (همانند التیام زخم مقاوم به درمان) بالا برده است (۶-۴).

در سال‌های اخیر، نانوتکنولوژی با ارائه راه‌حل‌های نوین به صورت پیوسته در حال متحول کردن درمان و مدیریت زخم بوده است. در واقع درمان‌های بر پایه نانوتکنولوژی خود را به عنوان یکی از درمان‌های بالقوه نسل جدید معرفی کرده‌اند که قادر هستند التیام زخم را به صورت پیشرفته برای زخم‌های مزمن به کار گیرند. درمان زخم با کاربرد نانومواد فواید و موفقیت‌های جدید را نوید می‌دهد. نانوپزشکی ثابت کرده است که توان بالقوه عالی برای استفاده از مواد در ابعاد نانو برای تحویل دارو و ژن‌ها، بیوسنسورها و درمان بیماری‌ها دارد (۳).

تاثیر نانومواد مختلف و توانایی آن‌ها در التیام زخم متفاوت است و به طور عمده به ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی نانومواد بستگی دارد. خواص مواد مورد استفاده، ابعاد، پایداری کولوئیدی، کاربردی کردن سطح و بار سطحی از جمله ویژگی‌های کلیدی نانومواد هستند که می‌توانند نتیجه التیام زخم را تحت تاثیر خود قرار دهند. به علاوه، قابلیت زیست تخریب پذیری و زیست‌سازگاری نانومواد مزیت دیگری برای آن‌ها در مقایسه با موادی است که قابل تجزیه در بدن نیستند و متعاقبا در بدن ذخیره می‌شوند. علاوه بر خواص فیزیکی شیمیایی حضور ظرفیت باربری (ذرات فعال) همراه با نانو مواد باعث فعالیت بیشتر در التیام زخم شده و اثرات آن کاملا سودمند است. به طورمعمول اندازه نانومواد، مکانیسم ورود آنها به داخل سلول را تعریف می کند. نانومواد دارای ابعاد کوچک (۳ تا ۱۵ نانومتر) به وسیله مسیر انتشار غیر فعال وارد سلول می شوند. انتقال مواد به طور مستقیم به داخل سیتوپلاسم تحویل ایمن محموله به داخل سلول را می‌تواند تضمین کند. پایداری نانو مواد موجود در حامل (آب خالص، محلول سالین فسفات بافر شده و غیره) می‌تواند نقش مهمی در روند تجویز نانومواد (داخل وریدی، تزریق عضلانی یا کاربرد موضعی) ایفا کند (۷).

محصولات متعددی مشتق از فن‌آوری نانو در ارتباط با التیام

زخم تولید شده‌اند که در حال حاضر تحت ارزیابی‌های بالینی قرار دارند. به طور کلی دو نوع رهیافت بر پایه نانومواد برای درمان زخم‌ها وجود دارد: به کار بردن نانومواد که به علت دارا بودن خواص و ویژگی‌های مواد در ابعاد نانو قادر به التیام زخم هستند و کاربرد نانومواد که به عنوان یک حامل برای تحویل عوامل درمانی در محل موثر مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴، ۷). بر این اساس می‌توان این محصولات را در چند دسته کلی طبقه‌بندی کرد (شکل ۱).



شکل ۱. بخشی از استراتژی‌های مورد استفاده در محصولات مشتق از فن‌آوری نانو در ارتباط با التیام زخم و ارتباط آن‌ها با روند التیام (۴)

- **نانومواد حامل مولکول‌های اندوژن:** پروتئین‌های فعال مانند سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد پیشرفت فازهای التیامی را از طریق اجزای سلولی و مولکولی دخیل تنظیم می‌کنند. به علت کنترلی که این پروتئین‌های زیست‌فعال بر روندهای التیامی اعمال می‌کنند، علاقه روزافزونی در تحقیقات مرتبط با درمان زخم‌های مزمن به آن‌ها نشان داده شده است. با این حال، اگر چه نتایج مطالعات مقدماتی با استفاده از فاکتورهای رشد نوترکیب اگزوژن امیدوارکننده بود اما نتایج کلی تاثیر شگرفی را نشان نمی‌داد. در حقیقت، محدودیت اصلی برای استفاده موضعی از موارد محرک رشد این است که در پلاسما نیمه عمر پروتئین‌های دخیل در سیگنالینگ به علت کنترل و غیر فعال‌سازی به وسیله پروتئازهای مهارکننده بسیار کوتاه است. بنابراین، کاربرد بالینی فاکتورهای اندوژن به طور خالص، به علت شکست مولکول‌های آن به وسیله آنزیم‌های پروتئولیتیک که در محل زخم فراوان هستند، محدود شده است. در سال‌های اخیر گسترش سیستم‌های در ابعاد نانو برای انتقال دارو امکانات جدیدی را جهت افزایش اثربخشی زیستی مولکول‌ها از طریق رهاسازی کنترل‌شده برای مدت زمان طولانی فراهم کرده است. مولکول‌های فعال اندوژنی که امروزه تحت مهندسی نانو قرار گرفته اند عبارتند از: ترومبین،

نیتریک اکساید، فاکتورهای رشد، اپیوئیدها و مهارکننده‌های پروتئازی (۴).

- **نانومواد حامل آنتی‌بیوتیک:** در طول فرآیند التیام، عفونت یکی از عواملی است که به طور بالقوه می‌تواند باعث مخاطره در روند بسته شدن زخم شده و آسیب بافتی را تشدید کند. امروزه اگر چه عفونت به عنوان یک رخداد تهدید کننده حیات در مورد بیماران دچار زخم مطرح نیست اما درمان‌های آنتی‌میکروبی مناسب برای زخم که پرولیفراسیون و کلونیزاسیون میکروب‌های پاتوژن را کنترل کنند همچنان مورد نیاز است. امروزه درمان‌های دارویی معمول به علت گسترش سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک با محدودیت‌های شدیدی مواجه می‌شوند. انتقال درمان‌های آنتی‌بیوتیکی از طریق نانومواد فواید بالقوه بزرگی را ارائه می‌کند. به طور خاص، رهایش کنترل شده دارو باعث کاهش تعداد دوز داروی مورد نیاز برای اخذ نتیجه بالینی مورد انتظار و در نتیجه کاهش احتمال وقوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌شود. از طرف دیگر، خواص فیزیکی و شیمیایی اجزای به کار برده شده در انتقال دارو به کمک فن‌آوری نانو باعث افزایش تاثیر عوامل درمانی می‌شوند. به عنوان مثال اجزای دارای اندازه بیش از ۲۰۰ نانومتر به وسیله سیستم رتیکولوآندوتلیال سریع جذب شده و از گردش خون حذف می‌شوند؛ در حالی‌که مواد با اندازه‌های کوچک‌تر از طریق روزنه‌های موجود در اندوتلیوم سینوسی کبد عبور کرده و موجب تجمع در کبد می‌شوند (۸).

- **نانومواد بر پایه نقره و عناصر دیگر:** از نظر تاریخی، استفاده از نقره به منظور درمان زخم از قرن پنجم قبل از میلاد گزارش شده است. در قرون هفده و هجده میلادی، نیترات نقره به صورت معمول برای درمان زخم به کار گرفته شد. بعدها و در قرن بیستم خواص ضد میکروبی نقره مورد ارزیابی قرار گرفت. نقره به علت دارا بودن خواص ضد باکتریایی چند سطحی و سمیت سیستمیک پایین اثرات ضد میکروبی خاصی را ارائه می‌کند که به طرز قابل توجهی احتمال پدید آمدن مقاومت را کاهش داده و از این رو به نظر می‌رسد خواص ضد میکروبی مطلوبی دارد (۴، ۹). نانوتکنولوژی روشی را فراهم آورده است تا به وسیله آن نانومواد نقره زیست‌پایدار و غنی‌شده تولید شود. نانومواد نقره که اندازه‌ای در حدود ۷ الی ۲۰ نانومتر دارند فعالیت ضد باکتریایی (خصوصا بر علیه باکتری‌های گرم منفی) و ضد قارچی قابل توجهی نشان می‌دهند و همچنین با درمان‌های آنتی‌بیوتیکی معمول دارای اثر هم‌افزایی (Synergism) هستند. به علاوه نانوذرات نقره به طور مستقیم نیز در کاهش التهاب، افزایش پرولیفراسیون و مهاجرت کراتینوست‌ها همراه با تمایز فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها، افزایش سرعت التیام زخم و کاهش میزان تشکیل اسکار نیز نقش دارند (۷).

- **نانومواد و ژن‌تراپی:** سیستم‌های انتقال ژن بر مبنای پلیمرهای با ساختار نانو در مقایسه با روش‌های انتقال DNA به کمک پلاسمید، محاسن متعددی را از جمله حفاظت از تخریب به وسیله‌ی نوکلئازها و رهایش طولانی مدت کنترل‌شده دارا می‌باشد (۴).

- **نانومواد و سلول‌های بنیادی:** دهه اخیر شاهد رشد فزاینده‌ای در تکنولوژی نانومواد برای جداسازی، نگهداری و تنظیم سلول‌های بنیادی بوده است. نانومواد و ساختارسازی سه‌بعدی در ابعاد نانو، افق‌های جدیدی برای تزاید، تمایز و بلوغ سلول‌های بنیادی ایجاد کرده‌اند. در ارتباط با التیام پوست، تحقیقات اولیه نشان می‌دهند که انتقال ژن VEGF به سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق نانومواد باعث می‌شود که سلول‌های بنیادی تغییر یافته و به طور مشخص تولید VEGF بالاتری داشته و متعاقبا توان زنده ماندن سلول و برقراری پیوند با بافت هدف افزایش می‌یابد. این نتایج نشان می‌دهند که سلول‌های بنیادی مهندسی شده با نانومواد می‌توانند به عنوان یک ابزار درمانی برای پرعروق شدن ساختارهای بافتی و بهبودی بیماری‌های ایسکمیک به کار گرفته شوند (۴، ۷).

- **داربست‌های متشکل از فیبرهای نانو:** استراتژی اصلی در مهندسی بافت ساخت داربست‌های زیست‌سازگار پذیری است که در ترکیب با سلول‌های زنده و مولکول‌های زیست‌فعال باعث ترمیم، بازسازی یا جایگزینی بافت آسیب‌دیده شوند. داربست بایستی خواص مناسبی از قبیل زیست‌سازگار پذیری،

تخلخل کنترل‌شده و تراوایی را دارا بوده و برای اتصال و تزاید سلول‌ها مناسب باشد. برای التیام زخم، داربست صناعی لایه پوستی بایستی با زخم چسبندگی و ارتباط برقرار کند که این مهم در رابطه با داربست‌های رایج صناعی پوست در حال حاضر لزوما همیشه موفقیت‌آمیز نیست. به علاوه، قیمت بالای جایگزین شونده‌های صناعی پوست کاربرد آن‌ها را برای جراح و بیمار محدود می‌کند اما کاربرد نانوتکنولوژی برای تهیه این نوع جایگزین شونده‌ها از طریق ساخت نانوفیبر باعث شده است که داربست‌های تولید شوند از لحاظ ساختاری و ریخت‌شناسی مشابه با ماتریکس خارج سلولی بافت باشند. به علاوه، این ساختارهای نانوفیبری می‌توانند به شکل سازه‌های سه‌بعدی ارائه شوند تا کاشت سلول در آن‌ها تقویت شود (۷).

نانوبیولوژی

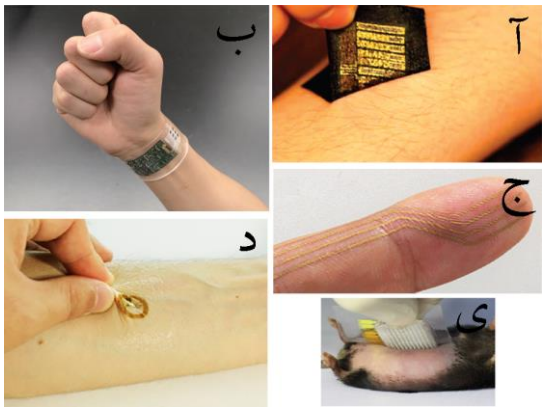
علاوه بر روش‌های ذکر شده، بعضی رهیافت‌های درمانی خاص نیز وجود دارند که با کمک ذرات و مواد بیولوژیک در ابعاد نانو به ایفای نقش می‌پردازند که کاربرد لیپوزوم‌های حاوی آدنوذین تری‌فسفات (ATP) یکی از مثال‌های پرکاربرد آن است. ATP فراوان‌ترین شکل اولیه انرژی مورد نیاز برای کاربردهای متفاوت در سلول‌ها است. کاهش میزان ATP در اثر اختلال خون‌رسانی در زخم و نبود اکسیژن کافی و در دسترس، باعث کاهش میزان ATP، تورم سلولی و نهایتا مرگ سلول با مکانیسم‌های نکروزی، آپوپتوزی و اتوفاژی می‌شود. در شرایط درون‌تنی و غیر آزمایشگاهی به علت هیدرولیز شدید ATP به وسیله آنزیم‌های خارجی و نفوذ سلولی ضعیف، انتقال مستقیم آن به درون بافت ایسکمیک و دارای خون‌رسانی کم دشوار است. از این رو به منظور افزایش انتقال ATP به درون بافت‌ها و حفاظت از تخریب آنزیمی آن، کپسوله سازی ATP در لیپوزوم‌ها مورد توجه قرار گرفته و به کار گرفته شده است (۱۰).

امروزه اهمیت لیپوزوم‌ها به عنوان یکی از حامل‌های دارویی شناخته شده است و از آن‌ها در تهیه حامل‌هایی برای داروهای ضد سرطان، ضد قارچ، ضد باکتری، ضد ویروس و ضد انگل استفاده می شود. لیپوزوم‌ها می‌توانند به عنوان حامل‌های مواد محرک ایمنی، به عنوان حامل های هدف گیری شده در بافت‌ها و سلول‌های مختلف بیمار، همچنین به عنوان حامل آنزیمی برای رساندن آنزیم به بافت مورد نظر در بیمارانی که دچار کمبود آنزیم هستند استفاده شود. به علاوه با استفاده از روش‌های مختلف ساخت، امکان تهیه انواع ویژه از لیپوزوم‌های دارویی که بتوان آن‌ها را از راه‌های مختلف پوستی، ریوی و چشمی تجویز نمود فراهم شده است. لیپوزوم‌ها می توانند دارو را در پوست نگه داشته و ضمن دارورسانی موضعی به مدت نسبتا طولانی، از جذب سیستمیک آن نیز تا حد زیادی جلوگیری کنند که این خود مزیت بسیار بزرگی محسوب می‌شود (۱۱). کپسوله‌سازی ATP در لیپوزوم‌ها تاثیر آن را به طرز قابل توجهی به وسیله جلوگیری از هیدرولیز توسط آنزیم‌های خارج سلولی افزایش می‌دهد، همچنین این روش سبب ازدیاد گردش ATP و بالا رفتن نفوذ سلولی آن می‌گردد. لیپوزوم‌های حاوی ATP که با ابعاد حدود ۱۰۰ نانومتر تولید می‌شوند می توانند از طریق انتقال داخل سلولی ATP به سلول‌های ناحیه سکون در محل زخم، انرژی مورد نیاز سلول‌های این ناحیه را در غیاب خون‌رسانی طبیعی، تامین کرده و باعث افزایش بقای سلول‌ها، کاهش آسیب ناشی از عوامل ایجاد کننده زخم و تسریع روند التیام زخم شوند (۱۲).

تکنولوژی‌های پوشیدنی و بانداژهای هوشمند

تکنولوژی بیوسنسورها با سرعت زیادی در حال پیشرفت است. مهندسی و ساخت بیوسنسورهای قابل انعطاف امکان پایش اطلاعات فیزیولوژیک و ارزیابی آن‌ها در درمان با توجه به امکان کارگذاری آن‌ها در پوست را فراهم کرده است. البته در حال حاضر، این تکنولوژی تنها در آزمایش‌های ابتدایی برای درمان زخم به کار گرفته شده است. در واقع، این تکنولوژی مربوط به نسل بعدی روش درمان زخم خواهد بود که در آن توانایی مراقبت فیزیولوژیک در موضع از طریق تشخیص پارامترهای مربوط به زخم میسر شده و برای درمان زخم‌های مزمن مختلف، کاهش میزان عفونت در زخم و تسریع مکانیسم التیام زخم کاربرد خواهد داشت (۱۳). این سنسورهای قابل انعطاف از طریق پروسه‌های متعددی ساخته می‌شوند تا نهایتا یک ابزار ظریف، باریک، کشسان و منعطف

به دست می‌آید که از لحاظ مکانیکی با سطوح منحنی سیستم‌های بیولوژیک منطبق باشد. طراحی بیوسنسورهای مورد استفاده برای پایش زخم به گونه‌ای است که آن‌ها زیست‌سازگارپذیر بوده و جریان آزاد مایع و حرکت گازها را میسر می‌سازد. مواد مختلفی از قبیل پلیمر، منسوجات، کاغذهای سلولزی و مواد زیست‌تخریب‌پذیر برای این منظور به کار گرفته شده‌اند. این سیستم از پلتفرم‌های مختلفی از قبیل میکروتراشه، جزء اپیدرمی و نانوالیاف تشکیل شده است (۱۳)، (شکل ۲). این سنسورها به طور اختصاصی موارد فیزیکی و شیمیایی خاصی از قبیل فشار خون، دما، اکسیژن، اسیدیته، لاکتات، گلوکز، اینترلوکین ۶ و وضعیت عفونی را مورد بررسی قرار می‌دهند. بررسی این موارد اطلاعات ارزشمندی در ارتباط با وضعیت پیشرفت التیام و میزان التهاب نشان می‌دهند. همچنین تحقیقاتی نیز در ارتباط با حسگرهای مرتبط با فعالیت باکتریایی در حال انجام است تا از طریق آن‌ها بتوان وضعیت عفونی زخم را مورد بررسی قرار داد (۱۳).



شکل ۲. نمونه‌هایی از مواد و پلتفرم‌های اسفاده شده برای کمک به التیام زخم. موادی مانند: آ. منسوجات، ب.پلیمر و پلتفرم‌هایی مانند: ج. نانوالیاف، د. اپی‌درمال، ی. میکروتراشه در تصویر مشخص هستند (۳).

اگر چه تا به امروز تحقیقات زیادی در این زمینه صورت گرفته اما استفاده و کاربرد آن‌ها در حال حاضر تنها به تحقیقات محدود است. پیشرفت‌های تکنولوژی در آینده باعث خواهند شد تا این ابزارها علاوه بر سنجش بیومارکرها و پایش پارامترهای زخم، مواد مورد نیاز برای التیام و بازسازی سریع‌تر زخم را نیز بسته به شرایط محیطی آن رهاسازی کنند. این ابزارها سبب خواهند شد که مدت زمان بستری طولانی مدت بیمار کاهش یافته و نیاز کمتری به ملاقات متعدد با درمان‌گر وجود داشته باشد.

بیوتکنولوژی

اگر چه بیوتکنولوژی با استفاده از علوم مختلف باعث افزایش کیفیت و کمیت التیام زخم شده است، در این بخش صرفا به رهیافت‌هایی اشاره می‌شود که بیوتکنولوژی به طور اختصاصی برای التیام زخم در پیش گرفته است. این رهیافت‌ها در اصل بر پایه اصلاحات ژنتیکی در بستر زخم پایه‌گذاری شده‌اند. مهندسی ژنتیک زخم‌های مقاوم به درمان به سرعت در حال رشد و گسترش است و امکانات جدیدی را برای درمان بیماران مبتلا به زخم فراهم آورده است که سابقا وجود نداشت. به طور کلی هدف از استفاده از این روش‌ها از طریق تاثیر در سه حوزه مختلف خواهد بود:

الف- روش‌های تشخیصی مرتبط با زخم و منحصر بر هر بیمار جهت شناسایی فاکتورهای مولکولی موثر بر التیام زخم

ب- استفاده از ابزارهای مولکولی ویرایش دقیق ژن‌ها به منظور تصحیح نقصان‌های مولکولی

ج- ارتقای روش‌های انتقال ژن که به صورت موثرتر و با پیش‌آمدهای ناخواسته کمتر اهداف سلولی را اصلاح می‌کنند (۱۴).

در حال حاضر، عفونت‌های باکتریایی زخم به طور معمول از طریق کشت و تست‌های حساسیت از طریق سواب آغشته به بستر زخم انجام می‌شود. به علت نقایصی که این روش دارد در آینده، به کمک بیوتکنولوژی و پیشرفت‌هایی که اخیرا در این زمینه حاصل شده است، از متدهای جدید سکانس کردن دی‌ان‌ای تحت عنوان پیروسکانسیگ (Pyrosequencing) استفاده خواهد شد که قادر به تشخیص عفونت‌های باکتریایی خواهد بود. پیروسکانسیگ نه تنها قادر است که حضور انواع مختلفی از باکتری‌ها را شناسایی کند بلکه می‌تواند به صورت متناوب به کار گرفته شود تا مقاومت به آنتی‌بیوتیک را در کلونی‌های باکتریایی شناسایی کند. این مسئله از آن‌جایی دارای اهمیت است که انتخاب رژیم آنتی‌بیوتیکی مناسب هر زخم و هر بیمار در آینده با توجه به مقاومت‌های

آنتی‌بیوتیکی محتمل بسیار مهم خواهد بود. پیروسکانسیگ همچنین برای تشخیص نقصان‌های مولکولی عامل کاهش التیام نیز در زخم‌های مزمن کاربرد دارد (۱۴).

روش‌های انتقال ژن که به صورت مرسوم استفاده می‌شوند بر روی انتقال مستقیم در بافت زنده دچار زخم با استفاده از ژن پلاسمیدی تکیه دارند در حالی‌که روش‌های بیوتکنولوژیک جدید انتقال ژن برای اصلاح وضعیت پوست کارکردی تخصصی دارند. این امر از طریق استفاده از ظرفیت‌های ویرایشگر سازگارپذیر ژنتیکی (مثل میکروRNA، پروتئین‌ها، داروها) انجام می‌شود که در آن خلاء کاربردی میان انتقال سازه اولیه به داخل سلول و تغییر در بیوشیمی سلول پر می‌شود. کشف میکروRNAها فرصت‌های درمانی وسیعی را پدید آورده است. میکروRNAها مولکول‌های RNA کوچکی هستند که نقش محوری در التیام زخم ایفا می‌کنند. افزایش بیان ژن‌های خاص و بیان بعضی ژن‌های دیگر که نقش کلیدی در بیولوژی زخم دارند به طورعمده تحت تاثیر میکروRNAها است. افزایش دانش در ارتباط با عملکرد میکروRNAها در تنظیم التیام زخم و بهبود و گسترش تکنیک‌های مدولاسیون میکروRNAها در پوست کمک خواهند کرد تا این مسئله تبدیل به یکی از موثرترین روش‌های درمانی شود (۱۷-۱۴).

پزشکی بازساختی : مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی

یک عنوان مقاله در همین شماره به طور مفصل در ارتباط با کاربرد سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت در مدیریت زخم بحث می‌کند. پزشکی بازساختی و اجزای مختلف آن در حال حاضر برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله مشکلات مرتبط با التیام زخم در حال تحقیقات و ارائه راهکار هستند. سلول‌های بنیادی مشتق شده از منابع مختلف به تنهایی یا همراه با انواع مختلفی از داربست‌ها در این درمان‌ها به کار برده شده‌اند. از طرفی تحقیقات بسیاری بر تاثیر کاربرد هم‌زمان فاکتورهای رشد و فرآورده‌های بیولوژیک بر این سلول‌ها تمرکز کرده‌اند. همچنین مطالعات فراوانی بر روی جایگزین‌های پوست و پوست مصنوعی انجام شده است (۱۸). کاربرد سلول‌های بنیادی در التیام زخم در آینده وابسته به پاسخ به این سوالات اساسی است که کدام جمعیت سلولی بنیادی برای درمان زخم‌ها بهترین عملکرد را دارد؟ کدام جمعیت بیشترین اثربخشی را در تسریع فرآیند التیام دارا است؟ کدامیک در اصلاح کردن تشکیل بافت اسکار موفق‌تر است؟ آیا سلول‌های بنیادی آلوژنیک می‌توانند در درمان زخم تاثیری همانند سلول‌های اتوژن داشته باشند؟ بهترین روش برای انتقال و جایگذاری سلول‌های بنیادی در زخم بین روش‌های تجویز موضعی، تزریق موضعی، تزریق سیستمیک و ... کدام است؟ از آن‌جایی‌که مطالعات مقایسه‌ای در زمینه‌ی تاثیرات درمانی جمعیت‌های سلولهای بنیادی و روش‌های انتقال آن‌ها در درمان زخم به صورت بسیار محدود انجام شده است، در حال حاضر پاسخ به این سوالات بیشتر به صورت نظریه است اما در آینده با انجام چنین مطالعاتی قطعا پاسخ مناسب برای این سوالات یافت خواهد شد و متعاقب آن استفاده از سلول‌های بنیادی به صورت استانداردسازی شده رواج خواهد یافت (۲۰، ۱۹).

در زمینه مهندسی بافت نیز سوالاتی مشابه با آنچه در ارتباط با سلول‌های بنیادی در بند بالا ذکر شد، در رابطه با کاربرد مواد با منشاهای متفاوت وجود دارد. در سال‌های اخیر پرینت سه‌بعدی به عنوان یک تکنیک جدید در زمینه‌ی مهندسی بافت و طراحی داربست‌های مورد استفاده مطرح شده است. اما آنچه در آینده بیشتر مورد استفاده قرار خواهد گرفت مفهومی تحت عنوان بیوپرینتینگ (پرینت زیستی/Bioprinting) است. در اساس، بیوپرینتینگ مشابه با تکنولوژی پرینتر سه‌بعدی عمل می‌کند اما تفاوت آن در مواد سازنده ماده پرینت شده است که اصطلاحا جوهر زیستی (Bioink) نامیده می‌شود و حاوی مواد زیست‌سازگارپذیر متفاوت و سلول جهت تولید بافت پرینت شده است. در واقع هدف این تکنولوژی تولید دقیق و کنترل شده اجزای مختلف یک بافت به صورت جداگانه و تکمیل این اجزا با یکدیگر به مثابه بافت اصلی است. به طور خاص و در مورد پوست، هدف تولید لایه‌های مختلف بافت‌شناسی پوست مثل لایه‌های مختلف اپی‌درم و لایه پاپیلاری و ساختارهایی مشابه شبکه عروقی، غدد عرق و فولیکول‌های مو است. با اتخاذ چنین

راهبردی در آینده، مشکلاتی مثل پس زدن پیوند، التیام کند و ضعیف و خون‌رسانی محدود به شدت کاهش خواهد یافت (۱۸، ۱۲).

تله‌مدیسین

تله‌مدیسین بنا بر تعریف سازمان جهانی بهداشت انجام امور درمانی با استفاده از ارتباطات صوتی، بصری و داده‌های اطلاعاتی است. این تعریف تشخیص، مشاوره و درمان و همچنین آموزش و انتقال داده‌های طبی را شامل می‌شود. تله‌مدیسین یک حوزه نسبتا جدید و در حال رشد است که ارزش زیادی در تدارک بهداشت و درمان برای جمعیت‌های دور از دسترس و روستایی دارد. تله‌مدیسین در بسیاری از تخصص‌های پزشکی و دامپزشکی از جمله مواردی که دارای اجزای بصری قوی هستند، می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد. بنابراین، التیام زخم و مدیریت آن، از نامزدهای مهم این روش درمانی هستند. تکنولوژی امروز و به طور خاص اینترنت، این فرصت را فراهم کرده است تا اطلاعات جمع‌آوری گردد و مابین فواصل بسیار زیاد منتقل شود و مفهوم تله‌مدیسین که زمانی رویایی بیش نبود تبدیل به واقعیت گردد (۲۲). تله‌مدیسین التیام زخم در آینده در حوزه‌های متفاوت فعال خواهد بود. مشاوره از راه دور (Teleconsultation) که تشخیص و درمان را بدون نیاز به حضور متخصص تسهیل می‌کند. دستیاری از راه دور (Teleassistance) که هدف آن ارزیابی زخم از راه دور و انتقال دانش و اطلاعات مورد نیاز به تیم درمانی یا درمان‌گر موجود در محل می‌باشد. همچنین تله‌مدیسین امکان برگزاری راندهای مجازی میان متخصصین مختلف از فواصل دور را برای بررسی موارد درمانی خاص و انتقال اطلاعات میان آن‌ها برای انتخاب روش درمانی مناسب فراهم می‌کند (۲۴، ۲۳). مراقبت زخم از راه دور، پتانسیل زیادی را برای درمان زخم‌های مزمن در آینده ارائه می‌کند. این روش از طریق کاهش نیاز به طی مسافت‌های طولانی به مراکز درمانی یا انتقال پزشک، باعث کاهش هزینه‌ها و بهبود کیفیت زندگی بیماران دچار زخم‌های مزمن با رعایت استانداردهای بالای مراقبت زخم می‌شود. اگر چه هنوز اختلاف نظرهایی پیرامون هزینه اثربخشی این روش وجود دارد اما در عوض تاثیر و بازدهی آن به علت افزایش کیفیت زندگی بیماران و دسترسی آن‌ها به درمان‌های مناسب‌تر و خدمات تخصصی کاملا اثبات شده به نظر می‌رسد (۲۴، ۲۳).

نتیجه گیری و جمع بندی

التیام پوست در دهه‌های اخیر تبدیل به یک موضوع مهم درمانی شده است و تحقیقات و پژوهش‌های بسیاری برای درک بهتر مکانیسم‌های موثر در آن و گسترش رهیافت‌های درمانی متفاوت انجام شده است. بر این اساس، تصویر کلی التیام زخم روشن شده است اما همچنان برخی مکانیسم‌های اختصاصی نامشخص هستند. رهیافت‌های متفاوتی بر اساس آخرین پیشرفت‌های علم و تکنولوژی ابداع و بهبود داده شده‌اند. به عنوان مثال، در دسترس بودن پرینت سه‌بعدی پوست در آینده به صورت بیوپرینتینگ، محاسن بسیار زیادی از جمله لایه‌سازی دقیق ساختارهای پوست به همراه ترکیب کاربردی آن بدون نیاز به اکوباسیون طولانی مدت را به همراه خواهد داشت. به علاوه، استفاده از بیوسنسورها و تکنولوژی‌های پوشیدنی ارزیابی زخم، التیام آن و نتیجه نهایی را دگرگون خواهد کرد. در سطح مولکولی، استفاده از میکروRNAها که اکنون به عنوان یک تنظیم‌کننده حیاتی در التیام زخم‌های پوستی شناخته شده‌اند باعث خواهد شد که گذار از فاز التهابی به مرحله‌ی تزاید تسهیل شده و سریع‌تر رخ دهد. همچنین با استفاده از نانومواد به دست‌آمده از تکنولوژی نانو، انتقال مواد به درون سلول به منظور افزایش اثرگذاری آن‌ها به صورت موثرتر صورت خواهد پذیرفت. این رهیافت‌ها و تکنیک‌های جدید التیام زخم بایستی در مطالعاتی با طراحی مناسب و در ابعاد بزرگ مورد بررسی قرار بگیرند تا اثرات و ابعاد مختلف آن‌ها مورد ارزیابی قرار بگیرد. همچنین بایستی مطالعات برای ارزیابی هزینه اثربخشی، راحتی و میزان تاثیر آن‌ها نیز طراحی شود. تا به امروز، حتی پیشرفته‌ترین روش‌ها نتوانسته‌اند که به صورت هم‌زمان نیازهای بیمار و کادر درمانی را علی‌الخصوص در ارتباط با زخم‌های مزمن یا بزرگ به طور کامل برطرف سازند. درخواست برای کاهش هزینه‌های التیام زخم، باعث شده است که نیاز به یافتن راه‌های جایگزین برای روش‌های

جاری با قیمت پایین‌تر و اثربخشی بالاتر بیشتر احساس شود. راه‌هایی که با حفظ اصول اساسی طب، مدیریت درمانی پیشرفته را موجب شده و باعث ایجاد رهیافت‌هایی آسان، موثر و مقرون به صرفه برای التیام زخم‌های پوستی شود (۲۵).

منابع

1. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324 (7330): 160-163.
2. Gould L, Abadir P, Brem H, et al. Chronic wound repair and healing in older adults: Current status and future research. *Wound Repair Regen* 2015; 23 (1): 1-13.
3. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Mater Sci Eng C* 2015; 48: 651-662.
4. Tocco I, Zavan B, Bassetto F, et al. Nanotechnology-based therapies for skin wound regeneration. *J Nanomater* 2012; 1-11.
5. Hussain Z, Thu HE, Ng S-F, et al. Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: A review of new trends and state-of-the-art. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2017; 150: 223-241.
6. Chaudhury K, Kumar V, Kandasamy J, et al. Regenerative nanomedicine: current perspectives and future directions. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 4153-4167.
7. Kalashnikova I, Das S, Seal S. Nanomaterials for wound healing: scope and advancement. *Nanomedicine* 2015; 10 (16): 2593-2612.
8. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol Rev* 2001; 53 (2):283-318.
9. Kawai K, Larson BJ, Ishise H, et al. calcium-based nanoparticles accelerate skin wound healing. *PLoS One* 2011; 6 (11): e27106.
10. Sarojini H, Billeter AT, Eichenberger S, et al. Rapid tissue regeneration induced by intracellular ATP delivery - A preliminary mechanistic study. *PLoS One* 2017; 12 (4): 1-26.
11. Hayati F. Saving zone of stasis in burn wounds by intracellular delivery of Adenosine triphosphate: an experimental study in rat. Submitted to the office of graduate studies in partial fullfilment of the requirements for the degree of Doctorate in veterinary surgery. University of Tehran. 2015; 13-15.
12. Chiang B, Essick E, Ehringer W, et al. Enhancing skin wound healing by direct delivery of intracellular adenosine triphosphate. *Am J Surg* 2007; 193 (2): 213-218.
13. Brown MS, Ashley B, Koh A. Wearable technology for chronic wound monitoring: current dressings, advancements, and future prospects. *Front Bioeng Biotechnol* 2018; 6: 47.
14. Sessions JW, Armstrong DG, Hope S, et al. A review of genetic engineering biotechnologies for enhanced chronic wound healing. *Exp Dermatol* 2017; 26 (2): 179-185.
15. Banerjee J, Chan YC, Sen CK. MicroRNAs in skin and wound healing. *Physiol Genomics* 2011; 43 (10): 543-556.
16. Banerjee J, Sen CK. microRNA and *Wound Healing*. In: Santulli G, (ed). *Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 888, Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 291-305.
17. Mulholland EJ, Dunne N, McCarthy HO. MicroRNA as therapeutic targets for chronic wound healing. *Mol Ther - Nucleic Acids* 2017; 8: 46-55.
18. Girard D, Laverdet B, Buhé V, et al. Biotechnological management of skin burn injuries: challenges and perspectives in wound healing and sensory recovery. *Tissue Eng Part B Rev* 2017; 23 (1): 59-82.
19. Sorice S, Rustad KC, Li AY, et al. The role of stem cell therapeutics in wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138 (3): 31S-41S.

20. Duscher D, Barrera J, Wong VW, et al. Stem Cells in wound healing: the future of regenerative medicine? A mini-review. *Gerontology* 2016; 62 (2): 216-225.
21. Augustine R. Skin bioprinting: a novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks. *Prog Biomater* 2018; 7 (2): 77-92.
22. Téot L. Telemedicine - the future? *J Wound Care* 2014; 23 (4): 163.
23. Chanussot-Deprez C, Contreras-Ruiz J. Telemedicine in wound care: a review. Adv Skin Wound Care, Vol. 26. 2013. p. 78-82.
24. Sood A, Granick MS, Trial C, et al. The role of telemedicine in wound care: a review and analysis of a database of 5795 patients from a mobile wound-healing center in Languedoc-Roussillon, France. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138 (3): 248S-256S.
25. Zeng R, Lin C, Lin Z, et al. Approaches to cutaneous wound healing: basics and future directions. *Cell Tissue Res* 2018; 374 (2): 217-232.

Abstract in English

New perspectives in wound management and treatment

Saeed Farzad Mohajeri[1*], Seyed Mehdi Ghamsari[1, 2], Farzad Hayati[3]

1. Institute of Biomedical Research, University of Tehran, Tehran, Iran

2. Department of Surgery and Radiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran

3. Veterinary Surgeon, Graduated from Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran

*saeedfarzad@ut.ac.ir

Wound healing has been a major medical challenge in recent decades and it increase motivation of researchers to develop various therapeutic approaches. Along with the latest developments in science and technology, diverse approaches have been created and improved. Although Traditional management, including wound dressings and skin grafts, is still commonly used in current practice but newer technologies found their roles in wound management, such as using stem cells in skin grafts or combining traditional treatments with anti-bacterial nanoparticles. Various upcoming technologies, such as nanotechnology, biotechnology, stem cell therapy and telemedicine have emerged in recent years and are being used to assist wound healing, or even to replace traditional methods. However, many of these methods still lack assessment by large-scale studies and extensive application. Also, studies should design to explore cost-effectiveness, conveniency and efficacy of them. In this review, authors focus on and summarize recent developments involving hi-tech therapeutic methods that lead to both rapid healing and better cosmetic results.

Key words: Wound healing, Future, Nanotechnology, Biotechnology