

پانسمان‌های زخم: مروری بر روشهای رایج کنونی، کاربرد مواد هوشمند و پانسمانهای زخم نانوساختار

دالیا جمعه‌پور، نسرین فراهانی*

گروه نانو فناوری پزشکی، دانشکده علوم نوین، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی واحد تهران

چکیده

پیچیدگی درمان زخم‌های پوستی مشکلات اجتماعی و اقتصادی فراوانی برای بیماران و نیز سیستم‌های درمان به همراه دارند. پانسمان‌های رایج کنونی گاهی پاسخگوی ملزومات بالینی نیستند؛ از این رو، پانسمان‌های هوشمند چند عملکردی با قابلیت برهمکنش با ریزمحیط زخم به منظور بهبود فرایند ترمیم زخم در حال توسعه هستند. در ساخت این گونه از پانسمان‌ها از انواع حسگرها و مواد هوشمند همچون مواد با قابلیت پاسخ به محرک استفاده می‌شود تا فرایند بهبود زخم سریع‌تر و کارآمدتر انجام شود. در این مقاله مروری، پیشرفت‌های دهه اخیر در زمینه پانسمان‌های زخم هوشمند از جمله پانسمان‌های بیومکانیکی، پانسمان‌های پاسخ دهنده به محرک، پانسمان‌های خود حذف شونده، پانسمان‌های خود بهبود شونده برای زخم‌های متحرک و نیز پانسمان‌های چند عملکردی با قابلیت نظارت بر زخم بررسی شده است. همچنین، مواد هوشمند مورد استفاده در آن‌ها از جمله نانومواد معرفی شده‌اند. در نهایت، چالش‌های مرتبط به استفاده از این گونه پانسمان‌ها و چشم اندازهای مربوط به پیشرفت‌های آتی آن‌ها مورد بحث قرار گرفته است.

واژه‌های کلیدی: پانسمان‌های زخم هوشمند، مواد هوشمند، نانومواد، پانسمان‌های زخم نانوساختار، بهبود زخم

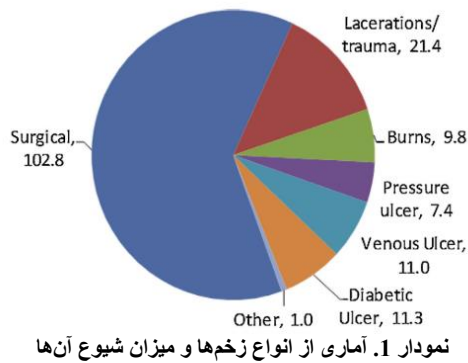
ایمیل نویسنده مسئول: n.farahani@iautmu.ac.ir

1- مقدمه

گرفته است، بیشتر از سلول‌های فیبروبلاست تشکیل شده است و شامل دو لایه درم پایپلر و درم رتیکولر است. این لایه سرشار از گیرنده‌های مکانیکی، ماتریس خارج سلولی (ECM) و رگ‌های خونی بوده و در تغذیه، حفظ استقامت و نیز ایمنی پوست نقش دارد. در نهایت هیپودرم یا لایه زیرجلدی که عمیق‌ترین لایه پوست است، از بافت چربی تشکیل شده است و در تأمین پیوسته فاکتورهای رشد (GF) و نیز به عنوان منبع تأمین کننده انرژی نقش دارد [2، 7 و 8]. همچنین، تمام لایه‌های پوست حاوی ریز ساختارهایی مانند عروق خونی، رگ‌های لنفاوی، پایانه‌های عصبی، غدد عرق و فولیکول‌های مو هستند [2]. پوست به واسطه قرارگیری مستقیم در معرض محیط خارجی همواره مستعد آسیب است [9 و 10]. گرچه اغلب آسیب‌های پوستی در طول زمان بهبود می‌یابند و به حالت بکر بازمی‌شوند، اما دستیابی مجدد به عملکرد کامل اپیدرم دوران نوزادی برای پوست بالغ بسیار دشوار است [1]. به طور کلی، زخم به هر گونه گسستگی در انسجام لایه‌های

پوست با داشتن مساحتی در حدود 2 m^2 به عنوان بزرگترین و سریع‌الرشدترین بافت بدن، تمام سطح بدن انسان را می‌پوشاند و به طور مستقیم با محیط خارجی در ارتباط است [4-1]. پوست انسان دارای قابلیت‌های متعددی از جمله افزایش عملکرد متابولیکی، سنتز ویتامین D، تنظیم دما و نیز محافظت از بدن انسان در برابر عوامل خارجی است [1 و 5]. بافت پوست از 3 لایه آناتومیکی عمده به نام‌های اپیدرم، درم و هیپودرم تشکیل شده است که هر یک دارای ساختار و عملکرد منحصر بفرد هستند [6]. لایه اپیدرم به عنوان خارجی‌ترین لایه پوستی نفوذ ناپذیر بوده و سد اصلی در برابر عوامل محیطی خارجی به شمار می‌رود. کراتینوسایت‌ها (سلول‌های اپیدرمی که ساخت پروتئین کراتین را بر عهده دارند) جمعیت اصلی سلولی اپیدرم هستند. لایه اپیدرم، خود از 5 لایه بازال، خاردار، دانه دار، شفاف و شاخی تشکیل شده است. لایه درم که در زیر لایه اپیدرم قرار

شود که در کشورهای پیشرفته 2%-1 جمعیت در طول عمر خود دچار زخم‌های مزمن شوند و همچنین شیوع جهانی زخم‌های مزمن به ازای هر 1000 نفر به 1/51 تا 2/21 نفر برسد. افزون بر این، انتظار می‌رود که این ارقام با گسترش جهانی جمعیت سالمند افزایش یابند [15]. در ایران نیز هرچند آمار دقیقی از وضعیت زخم‌های مزمن وجود ندارد اما در مقالات مروری اخیر شیوع زخم‌های فشاری از 3/6 تا 45/7% و زخم پای دیابتی 8/1% گزارش شده‌اند [14-15]. پیش بینی می‌شود که تا سال 2027 ارزش بازار مراقبت پیشرفته از زخم به 18/7 میلیارد دلار برسد [15]. پیشرفت‌های اخیر در زمینه مراقبت‌های پزشکی سبب تولید پانسمان‌های هوشمند برای انواع مختلفی از زخم شده است. به منظور تحقق هدف بهبود زخم به صورت صحیح، انتخاب پانسمان مناسب برای هر نوع خاص از زخم فوق العاده ضروری است [3]. در این مطالعه مروری ابتدا به توضیح فرآیند بهبود زخم پرداخته و در ادامه به معرفی انواع پانسمان‌های هوشمند می‌پردازیم.



جدول 1. مقایسه زخم‌های حاد و مزمن

نمودار 1. آماری از انواع زخم‌ها و میزان شیوع آن‌ها

| انواع زخم | حاد | مزمن |
|-------------|--|---|
| مثال | بریدگی‌ها، سوختگی‌های سطحی، زخم‌های جراحی | زخم‌های عروقی اندام تحتانی، زخم‌های دیابتی، زخم‌های عفونی |
| مدت درمان | 4 هفته | بیش از 4 هفته |
| ایمیونولوژی | نرمال | غیر نرمال |
| بروز عفونت | به ندرت، گاهی با وقوع کلونیزاسیون همراه است. | وقوع کلونیزاسیون حتمی است. |

2- مراحل بهبود زخم

بهبود زخم فرآیند پیچیده‌ای است که از 4 مرحله‌ای که با هم همپوشانی زمانی دارند، تشکیل شده است. این مراحل عبارتند از: هموستاز و تشکیل لخته خون، التهاب، تکثیر که خود شامل سنتز زیستی ماتریس خارج سلولی (ECM)، اپیتلیزاسیون و رگ‌زایی است و در مرحله آخر بازسازی بافت [16-18]. اولین مرحله، هموستاز، پس از ظهور زخم آغاز می‌شود و با انقباض رگ‌ها به واسطه سرتونین، ترومباکسان A2 و آدرنالین همراه است. در این مرحله پلاکت‌ها به هم چسبیده، تجمع پیدا کرده و فعال می‌شوند و 24 ساعت پس از ظهور

پوست (اپیدرم، درم و زیرجلد) یا بافت‌های زیرپوستی گفته می‌شود که می‌تواند در اثر عوامل فیزیکی (برش جراحی، ضربه، فشار، اصابت گلوله) و یا عوامل شیمیایی (سوختگی با اسید) ایجاد شود [11]. زخم‌های پوستی را می‌توان بر اساس عمق آسیب به لایه‌های پوست دسته‌بندی نمود. به طور کلی هر چه سطح بیشتری از اپیدرم درگیر شده باشد، شدت آسیب وارده نیز بیشتر خواهد بود [9]. همچنین، زخم‌ها می‌توانند از لحاظ بالینی به دو دسته زخم‌های حاد و مزمن دسته‌بندی شوند. زخم‌های حاد، شروع ناگهانی دارند و معمولاً در فرد سالم روند بهبود آن‌ها به صورت طبیعی طی می‌شود و ظرف چهار هفته بدون برجا گذاشتن عارضه بهبود می‌یابند. زخم‌های مزمن مانند زخم پای وریدی یا شریانی¹ شروع تدریجی دارند و روند درمانی آن‌ها در اثر عواملی مانند دیابت، عدم خون‌رسانی مناسب، فشار موضعی و غیره متوقف می‌شود. همچنین، این گونه زخم‌ها مرحله التهابی ترمیم زخم طولانی، بیش از چهار هفته، دارند [11]. در جدول 1 [12] تفاوت‌های میان این دو نوع زخم خلاصه شده است.

طبق گزارش‌های اخیر، نزدیک به یک میلیارد نفر در دنیا از زخم‌های مزمن و حاد رنج می‌برند [13]. در نمودار 1 آماری جهانی از تعداد وقوع انواع زخم‌ها آورده شده است [14]. در این میان، درمان زخم‌های مزمن به واسطه فاز التهابی پیوسته‌شان کماکان چالش برانگیز است [13]. تخمین زده می-

¹ venous or arterial leg ulcer, VLU or ALU

اپیتلیال با ترشح VEGF، bFGF و PDGF و کراتینوسیت‌ها با آزاد سازی TGF- β ، TGF- α و KDAF (فاکتورهای درون ریز مشتق شده از کراتینوسایت) در بیوسنتز ماتریس خارج سلولی، اپیتلیزاسیون و رگزایی شرکت می‌کنند [7 و 25]. حدوداً 4 روز پس از وقوع زخم، بافت گرانوله از کلاژن (نوع 1 و 3)، الاستین، پروتئوگلیکان و پروتئین‌های غیر کلاژنی تشکیل می‌شود. این ماتریس در ابتدا شامل مقادیر زیاد هیالورونیک اسید و فیبرونکتین است اما در نهایت کلاژن جایگزین هیالورونیک اسید می‌شود. ماتریس بافت گرانوله همچنین، سرشار از پروتئوگلیکان‌های هیاران سولفات و نیز پروتئوگلیکان‌های chondroitin-dermatan است. این بافت با جایگزینی لایه درم در مرحله ریمودلینگ به اسکار (جای زخم) تبدیل می‌شود. اپیتلیزاسیون بر پایه تجدید لایه اپیتلیوم پس از آسیب انجام می‌گیرد. EGF، KGF و TGF- α بر رشد و مهاجرت سلول‌های اپیتلیال تاثیر می‌گذارند. افزون بر این، متالوپروتئازهایی همچون MMP-2 (ژلاتیناز- A)، MMP-9 (ژلاتیناز-B) و MMP-1 (کلاژن interstitial) نیز با تجزیه کلاژن نوع IV و VII در فرایند اپیتلیزاسیون نقش بسیار مهمی دارند. سلول‌های پیش ساز اپیتلیال مشتق شده از سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک در ایجاد عروق جدید نقش دارند. همچنین، فاکتورهای رشد فرایند التهاب را تنظیم، برای نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و کراتینوسایت‌ها نقش شیمیوتاکسی بازی کرده و آغازگر رگزایی و ایجاد ماتریس خارج سلولی (ECM) هستند [22]. در فرایند بهبود زخم، مرحله رگزایی از آن جهت که به ایجاد رگ‌های جدید می‌انجامد، از اهمیت برخوردار است. همچنین، مرحله رگزایی فرایند بازسازی بافت را با کمک TGF- β ، bFGF، TNF- α و VEGF تحریک می‌کند [9 و 26]. پس از تکثیر، فاز ریمودلینگ و بلوغ آغاز می‌شود. در فاز چهارم بهبود زخم، ماتریس خارج سلولی بازسازی شده و تولید کلاژن نوع I افزایش می‌یابد. تولید کلاژن حداقل به مدت 4-5 هفته پس از وقوع زخم به طول می‌انجامد. سلول‌های مایوفیبروبلاست در زخم در این مرحله سبب بسته شدن زخم می‌شوند و در پایان اسکار به عنوان نتیجه نهایی آپونتوز سلول‌های فیبروبلاست و نیز تجزیه ماتریس خارج سلولی ایجاد می‌شود (شکل 1) [27].

زخم، ماتریس موقتی در زخم ایجاد می‌شود. پلاکت‌های تجمع یافته فاکتورهای رشد متعددی از جمله فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد تغییر دهنه آلفا (TGF- α)، فاکتور رشد تغییر دهنه بتا (TGF- β)، فاکتور رشد فیبروبلاست (bFGF)، فاکتور رشد شبه انسولین-1 (IGF-1) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) ترشح می‌کنند. PDGF و TGF- β با بکارگیری مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها پاسخ التهابی را آغاز کرده و به دنبال آن دومین مرحله بهبود زخم یعنی فاز التهاب آغاز می‌شود [19-21]. فاز التهاب 24 ساعت پس از وقوع زخم آغاز شده و به مدت 48 ساعت به طول می‌انجامد. در این مرحله فاکتورهای رشد TGF- α ، bFGF و VEGF سلول‌های اندوتلیال را برای رگزایی فعال می‌نمایند. همچنین، عریض شدن رگ‌ها و افزایش نفوذ پذیری آن‌ها در این مرحله از طریق ترشح هیستامین‌ها، کینین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها، نیتروژن اکساید، هیدرولازها و نیز گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) صورت می‌گیرد. افزون بر این، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها بستر زخم را تمیز نموده و نیز گستره‌ای از سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد ترشح می‌کنند. در این میان نوتروفیل‌های ترشح کننده IL-1 و TNF- α فرایند التهاب را تسریع می‌بخشند [22].

نوتروفیل‌ها پس از 2-3 روز دچار آپوپتوز شده و مونوسیت‌ها جایگزین آن‌ها می‌شوند. مونوسیت‌ها تحت تاثیر TGF- β و دیگر محصولات ناشی از تجزیه فیبرین و فیبرونکتین به ماکروفاژها تبدیل شده و با شرکت در فاگوسیتوز بستر زخم را از باکتری و بافت مرده پاک می‌کنند. ماکروفاژها همچنین سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله IL-1، IL-6، IL-8، TNF- α و فاکتورهای رشد همچون PDGF، TGF- α ، TGF- β ، IGF-1 و FGF ترشح می‌کنند که سبب تنظیم فرایند التهاب می‌شوند [22-24]. همچنین، این سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپیتلیال را به سومین مرحله بهبود زخم یعنی تکثیر سوق می‌دهند. فاز تکثیر با بازسازی بافت آسیب دیده از طریق رشد سلول‌های فیبروبلاست، سلول‌های اپیتلیال و نیز سلول‌های کراتینوسایت و همچنین ایجاد رگ‌های خونی جدید و ماتریس خارج سلولی همراه است. سلول‌های فیبروبلاست با ترشح IGF1، bFGF، PDGF، EGF و TGF- β ، سلول‌های

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| داروها | رطوبت |
| بیماری‌های سیستمیک همچون دیابت | عفونت |
| هیپوکسی | اجسام خارجی |

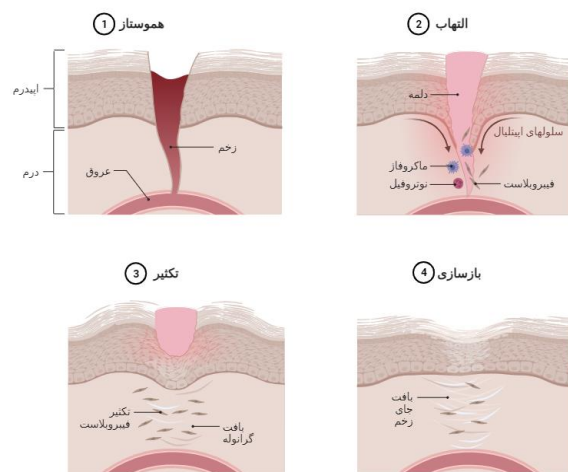
از این رو، لازم است به هنگام فرمولاسیون محصولات مراقبت از زخم بسته به نوع زخم به تمامی این عوامل توجه ویژه داشته باشیم [28] و [29]. پانسمان‌ها با پوشش سطح زخم، همچون محافظی موقت در مقابل عفونت‌های محیطی عمل می‌کنند و می‌توانند چارچوبی محرک برای سازمان‌دهی مجدد سلول‌های پوستی و به دنبال آن تراوش و تجمع بافت میزبان باشند و از این رو تأثیر بسزایی در بهبود زخم دارند [1]. یک پانسمان ایده‌آل می‌بایست الزامات ذیل را دارا باشد: 1.

زیست سازگاری بافتی بدون ایجاد سمیت و یا التهاب 2. توانایی حفظ رطوبت به گونه‌ای که با جذب ترشحات اضافی زخم سبب حفظ محیط مرطوب آن شود. 3. قدرت فیزیکی و مکانیکی مناسب به منظور حفظ یکپارچگی و ممانعت از ورود باکتری خارجی در اثر نشست ماده 4. دارا بودن ریز ساختار سطحی و نیز خواص بیوشیمیایی مناسب به منظور اتصال به سلول و تحریک، تکثیر و تمایز سلولی 5. توانایی کاهش درد ناشی از زخم 6. قیمت ارزان [3، 6، 33-30].

بسته به نوع زخم، انواع گوناگونی از پانسمان‌های متداول همچون باند، گاز و غیره بکار گرفته می‌شوند که دارای منشا طبیعی (کتان، پشم) و یا سنتزی (ابریشم مصنوعی و پلی استر) هستند. این انسمان‌ها منفعل بوده و به دلیل خشک نمودن بیش از حد زخم، به شدت به آن می‌چسبند [30 و 34]. همچنین، نظارت بر فرایند بهبود زخم از طریق برداشتن

فصلنامه علمی ISC انجمن نانو فناوری ایران

دنیای نانو



شکل 1. مراحل بهبود زخم

3- پانسمان‌های زخم رایج کنونی و مشکلات مربوط به آن‌ها

فرایند بهبود زخم، بسته به اندازه زخم، عمق و میزان آسیب وارد شده به لایه درم و یا اپیدرم می‌تواند متفاوت باشد [28]. به طور کلی فاکتورهای موثر بر فرایند بهبود زخم به دو دسته کلی موضعی و سیستمی تقسیم می‌شوند. فاکتورهای موضعی همچون کوفتگی، سپسیس (گندخونی)، اشعه‌ها، هایپوترمیا و اکسیژن رسانی به طور مستقیم بر ویژگی‌های زخم اثر می‌گذارند در حالی که فاکتورهای سیستمی از جمله سوء تغذیه، گروه سنی، جنسیت و بیماری بر وضعیت کلی سالم و یا ناسالم بودن فرد اثر دارند (جدول 2).

جدول 2- فاکتورهای سیستمیک و موضعی مهم در بهبود زخم

| فاکتورهای موضعی | فاکتورهای سیستمیک |
|---------------------------|----------------------------------|
| دما، فشار خون موضعی | سن، جنسیت، وضعیت تغذیه |
| انقباض pH عروقی، هیپوکسی، | کمبود ویتامین‌ها C همچون ویتامین |

پانسمان‌ها و ارزیابی چشمی وضعیت زخم صورت می‌گیرد. برداشتن و تعویض پانسمان افزون بر ایجاد مشکلات عمده برای سیستم‌های سلامت بالینی، با درد و رنجش بیمار همراه بوده، ممکن است سبب آسیب ثانویه به زخم شود، محیط ایده‌آل زخم را دچار اختلال کند و نیز فرایند بهبود زخم را تا 12 ساعت به تأخیر بیاندازد [35]. درمان ناکارآمد زخم‌های پوستی به خصوص زخم‌های

مزمین خطر نابودی و قطع عضو را بالا می‌برد. همچنین، عفونت باکتریایی به واسطه قرارگیری زخم در معرض هوا به مدت طولانی، اجتناب ناپذیر بوده و رایج‌ترین چالش در بهبود زخم به شمار می‌رود. پس از عفونی شدن زخم، بسیاری از باکتری‌ها با ترشح پروتئازها سبب برهم زدن تعادل دینامیکی ریز محیط زخم می‌شوند، این امر منجر به التهاب پیوسته و به دنبال آن اختلال در فرایند

که پانسمان‌های رایج کنونی پاسخگوی تمامی ملزومات بالینی نیستند، نیاز روز افزون به پانسمان‌های هوشمند چند عملکردی و غیر سمی با قابلیت تحریک بهبود زخم وجود دارد [34، 38-36]. در جدول 3 [39] انواعی از پانسمان‌های رایج کنونی موجود در بازار برای درمان انواع زخم‌ها آورده شده است.

بهبود زخم می‌شود و گاهی به سپسیس/گندخونی نیز می‌انجامد. گرچه پانسمان‌های ترکیبی حاوی آنتی بیوتیک به صورت بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، با این حال سمیت سلولی و عوارض جانبی آنتی بیوتیک‌ها غیر قابل چشم پوشی است. مهم‌تر از آن، مقاومت دارویی در نتیجه استفاده مداوم از آنتی بیوتیک‌ها مشکل بزرگی برای سلامت عموم و نیز بیماری‌ها در سطح جهان است. از این‌رو از آنجایی

جدول 3- پانسمان‌های زخم موجود در بازار، مزایا، معایب و کاربردهای آن‌ها

| نوع پانسمان | نمونه‌هایی از پانسمان‌های تجاری | مزایا | معایب | نوع زخم |
|-----------------------------|---------------------------------|---|--|--|
| هیدروژل | Hydrosorb® | حفظ رطوبت، اجازه عبور بخار و اکسیژن، کمک به دبریدمان بافت | از لحاظ فیزیکی محکم نیست، تجمع مایعات ممکن است سبب بروز عفونت شود. | زخم‌های با اگزودا کم تا متوسط، زخم‌های نکروز |
| هیدروفیبر | Aquacel® (Ag/Extra) | قابلیت جذب بالا، غیر چسبیده | معمولاً به پانسمان ثانویه نیاز دارد. | زخم‌های عفونی و زخم‌های سوختگی درجه 2 |
| آلژینات | Kaltostat® | قابلیت جذب بالا، سطح رطوبت ایده‌آل، قابلیت تسریع انعقاد خون | معمولاً به پانسمان ثانویه نیاز دارد. | زخم‌های فشاری، زخم‌های شریانی/وریدی/دیابتی و زخم‌های سوختگی |
| فوم نیمه تراوا | Mepilex® | قابلیت جذب مقادیر زیاد اگزودا، عدم نیاز به تعویض به مدت چند روز | در زخم‌های با اگزودا کم سبب خشکی و ایجاد جای زخم می‌شود. | زخم‌های (عفونی) با اگزودا متوسط تا زیاد، زخم‌های سوختگی درجه 2 |
| ترکیب آلژینات و هیدروکلونید | Carboflex® | قابلیت جذب اگزودا و کنترل بوی نامطبوع زخم | - | زخم‌های متعفن |

بهبود زخم همواره با انقباض زخم همراه است. آهنگ صحیح انقباض زخم در تسریع بهبود زخم موثر است [40]. 60% زخم‌ها در عمل‌های جراحی توسط بخیه و یا استاپل بسته می‌شوند. بستن زخم بدین صورت به واسطه آسیب پذیری بافت و تنش موضعی، خود می‌تواند سبب آسیب ثانویه شود و به دنبال آن برداشتن بخیه و استاپل که به صورت طبیعی تجزیه ناپذیرند، نیز ضروری است. از این رو، بستن زخم بدون استفاده از بخیه و با کمک پانسمان‌های با قابلیت بستن زخم، در آسان‌تر نمودن عمل‌های جراحی و کوتاه کردن زمان بهبود بیمار موثر است [41]. در ابتدای مرحله بهبود زخم، بسته شدن زخم به رشته‌های اکتین تشکیل شده در لبه سلول‌ها بستگی دارد که سبب کشیده شدن لبه‌های زخم به سمت یکدیگر می‌شود [42]. بر این اساس، بلک لو و همکارانش (2019)، با الهام‌گیری از توانایی انقباض زخم در جنین و نیز با هدف تسریع فرآیند بسته شدن و بهبود زخم، هیدروژلی انقباضی و حساس به گرما ساختند. این هیدروژل ساختاری دو لایه متشکل از یک سطح چسبنده و یک ماتریس حساس به گرما داشت. رفتار انقباضی این هیدروژل به پلی-ان-ایزوپروپیل آکریل امید (PNIPAM)² که به گرما حساس است، وابسته بود. شبکه‌های آلزینات انکپسوله شده با نانو ذرات نقره به میزان سختی این هیدروژل افزوده و به آن خاصیت آنتی باکتریال بخشیدند. واکنش‌های میان کیتوزان، آلزینات و پروتئین‌های بافت در لایه سطحی که به واسطه کربوایمید³ انجام شد، سبب چسبندگی این هیدروژل به بافت اصلی شد. بدین صورت که لایه سطحی این هیدروژل می‌توانست به بافت‌ها بچسبد و از سوی دیگر، لایه ماتریکسی با تولید تنش انقباضی و نیز داشتن خاصیت آنتی باکتریال منجر به بسته شدن زخم به روش رشته-کیفی⁴ شد. بنابر نتایج مطالعات *in vivo*، این هیدروژل توانست زمان بسته شدن زخم را به شکل قابل توجهی کم کرده و تولید بافت گرانوله را تحریک کند. با وجود تاثیر مثبت در بسته شدن زخم، این پانسمان فاقد فعالیت زیستی بوده و نیز واکنش مورد نیاز برای ایجاد چسبندگی به بافت، به



شکل 2. نمایی از انواع پانسمان‌های هوشمند

4- پانسمان‌های هوشمند

استفاده از پوشش‌های زخم هوشمند روشی نوین در مدیریت زخم به شمار می‌رود. همان‌گونه که از نام آن‌ها نیز مشخص است، پوشش‌های زخم هوشمند دسته‌ای از پانسمان‌های زخم هستند که می‌توانند با زخم برهمکنش داشته و با استفاده از حسگرهایی که درون آن‌ها جایگذاری شده و یا مواد هوشمندی همچون مواد پاسخ دهنده به محرک و مواد خود بهبود شونده، تغییرات زخم و یا محیط پیرامون آن را حس کرده و نسبت به آن واکنش دهند. پوشش‌های زخم هوشمند نیازهای هر مرحله از بهبود زخم را برطرف کرده و عکس العمل مناسبی نسبت به تغییرات محیط پیرامون زخم دارند. انواع پوشش‌های زخم هوشمندی که تا به امروز تولید شده‌اند، عبارتند از: پوشش‌های زخم بیومکانیکی، پوشش‌های زخم پاسخ دهنده به محرک، پوشش‌های زخم خود بهبود شونده برای زخم‌های متحرک، پوشش‌های زخم خود حذف شونده و پوشش‌های زخم با قابلیت نظارت بر زخم و پوشش‌های زخم با قابلیت انعقاد سریع خون [40].

4-1- پانسمان‌های بیومکانیکی با قابلیت تسریع بسته شدن زخم

² Poly(N-isopropylacrylamide)

³ carbodiimide

⁴ purse string like manner

پانسمان‌های هوشمند با قابلیت رهش دارو و نظارت بر زخم به کار گرفته شده‌اند. از جمله رایج‌ترین هیدروژل‌های بر پایه این دسته از پلیمرها که در پانسمان‌های زخم به کار برده شده‌اند، می‌توان به پلی اورتان^۸، پلی استر^۹، پلی هیدروکسی پرولین^{۱۰}، پلی سیلامن^{۱۱}، پلی-ان-ایزوپروپیل آکریل آمید و پلی تیوفن^{۱۲} اشاره کرد [28]. Vakil و همکارانش (2022)، هیدروژل پلی اتیلن گلایکول (PEG)^{۱۳} بر پایه پلی اورتان با قابلیت حافظه شکلی ساختند. پلی فنول‌های گیاهی با هدف ایجاد خواص ضد میکروبی، بهبود خاصیت حافظه شکلی و افزایش مدول تراکم، به صورت فیزیکی به درون داربستهای این هیدروژل افزوده شدند. تبدلات گرمایی در دمای بالا به همراه ثابت ماندن شکل این هیدروژل سبب حفظ شکل موقت آن در دمای اتاق بدون هرگونه تغییر شکلی پیش از کاشت آن در بدن شد. خاصیت حافظه شکلی این هیدروژل به گونه‌ای بود که پس از کاشت در بدن می‌توانست زخم را پر نماید چرا که با قرارگیری آن در معرض آب، پیوندهایی که سبب ثابت نمودن شکل ثانویه آن می‌شد، سست شده و سبب تغییر شکل و نرم شدن آن‌ها می‌شد [46]. Li و همکارانش (2019)، پانسمانی بر پایه الاستومر پلی استر اورتان اوره، یک کو پلیمر قطعه‌ای از پلی کاپرولاکتون (PCL)^{۱۴}، پلی اتیلن گلایکول (PEG) و آنیلین تریمر (AT) به شکل یک فیلم ساختند. ویژگی حافظه شکلی این زخم پوش به گونه‌ای است که می‌توانست در دمای 60°C شکل خود را از دست داده، در دمای 4°C سانتی گراد شکل ثابتی پیدا کرده و به هنگام استعمال آن بر بدن (37°C) دوباره به شکل استوانه‌ای اولیه خود باز شود. به هنگام بهبود، این پانسمان، زخم را بسته و می‌فشارد و بدین صورت به بهبود زخم کمک می‌کند [47]. پانسمان‌های با حافظه شکلی که از طریق توانمندی‌های بیومکانیک خود در بسته شدن زخم

عوامل کاتالیستی نیاز داشت که ممکن است برای بافت اصلی سمی باشند [43]. به منظور برطرف نمودن این ایرادات، پانسمان‌های هیدروژلی دیگری با قابلیت انقباض و سمیت کمتر به همراه فعالیت زیستی و خاصیت آزادسازی دارو بر همین اساس تولید شدند. Li و همکارانش، (2020)، با هدف تهیه پانسمان چند عملکردی به منظور کمک به بسته شدن زخم و نیز تسهیل فرایند بهبود زخم، هیدروژلی خود بهبود شونده و قابل تزریق تولید کردند که از لحاظ بیومکانیکی نیز فعال بوده و از سه جزء آنتی باکتریال کیتوزان کواترنیزه (QCS)^۵، جزء رسانا گرافن اکساید کاهیده و پوشش داده شده با پلی دوپامین (rGO-PDA) و نیز جزء حساس به گرما پلی-ان-ایزوپروپیل آکریل آمید تشکیل شده بود. زیست‌سازگاری و خاصیت آنتی باکتریال این هیدروژل، هم به صورت ذاتی و هم به صورت فوتوترمال و نیز خاصیت آنتی اکسیدانی ممتاز آن به طور موثری سبب تسریع بسته شدن و به طور کلی فرایند بهبود زخم شد. افزون بر این، ویژگی خود انقباضی این هیدروژل در پاسخ به گرما، سبب کنترل رهش دارو شده و به بسته شدن زخم در مراحل ابتدایی بهبود کمک می‌نمود [45]. یکی از مشکلات استفاده از هیدروژل‌های انقباضی بر پایه پلی-ان-ایزوپروپیل آکریل آمید، دمای بالا مورد نیاز برای انقباض آن‌هاست چرا که دمای پایین‌تر از دمای محلول بحران (LCST)^۶، برای این پلیمر محدود 32°C است. این در حالیست که دمای نقاط مختلف بدن متفاوت است. بدین منظور، در مطالعات آینده ضروری است که بر کاهش دمای تحریک انقباض کار شود. یکی دیگر از راه‌های تسهیل بسته شدن زخم استفاده از پانسمان‌های با حافظه شکلی است [40]. پلیمرهای با حافظه شکلی (SMPs)^۷ دسته-ای از مواد هوشمند هستند که قابلیت حفظ برنامه ریزی شده شکل موقت و بازگشت به شکل اصلی خود در پاسخ به محرک خارجی خاصی را دارند. انواع مختلفی از این پلیمرها با قابلیت تحریک با دما، نور، pH و رطوبت به منظور ساخت

⁸ Polyurethane

⁹ polyester

¹⁰ poly-hydroxyproline

¹¹ polysilamine

¹² polythiophene

¹³ polyethylene glycol

¹⁴ polycaprolactone

⁵ کیتوزان کواترنیزه یک پلیمر طبیعی مشتق شده از کیتین است که دارای بار مثبت زیادی بوده و به عنوان یک ماده ضد باکتری، قارچ و ویروس شناخته می‌شود [44].

⁶ Lower critical solution temperature

⁷ Shape memory polymers

موثرند، می‌توانند در آینده کاربرد گسترده‌ای داشته و با توجه به ویژگی حفظ شکلشان به عنوان پانسمان‌های خود حذف شونده مورد استفاده قرار گیرند [40].

4-2-2- پانسمان‌های پاسخ دهنده به محرک

التهاب در بستر زخم می‌تواند تحت تاثیر بیماری، باکتری و یا عوارض مزمن، ماه‌ها و یا سال‌ها طول بکشد و سبب تاخیر و یا حتی توقف بهبود زخم شود. اگرچه پانسمان‌های مدرن همچون هیدروژل‌ها، هیدروکلوئیدها و یا فوم‌ها می‌توانند با مرطوب نمودن بستر زخم مانع از بروز عفونت شوند اما این گونه از پانسمان‌ها در دسته پانسمان‌های منفعل قرار می‌گیرند و قابلیت تطابق با وضعیت زخم را ندارند. برای مثال، میزان دارو نمی‌تواند به صورت مستقل بر اساس تغییر pH و یا سطح فاکتورهای زیستی زخم تنظیم شود [36]. فرایند بهبود زخم به واسطه دینامیک بودن خود، همواره دچار تغییرات فیزیکی و شیمیایی می‌شود. در طی ترمیم زخم، دما، pH، سطح اکسیژن، سطح گلوکز و بسیاری دیگر از فاکتورها می‌توانند بر آن تاثیر گذارند. پانسمان‌های فعال هوشمند از آن جایی که می‌توانند به این تغییرات پاسخ دهند و بر محیط زخم تاثیر مثبت بگذارند، در تهیه پانسمان‌های زخم مطلوب هستند [40]. پانسمان‌های حساس به محرک یکی از دسته بندی‌های اصلی پانسمان‌های هوشمند هستند. این پانسمان‌ها، بر اساس نوع محرک، می‌توانند به دو دسته تقسیم شوند: الف) پانسمان‌های پاسخ دهنده به محرک‌های خارجی (ب) پانسمان‌های پاسخ دهنده به محرک‌های داخلی. از جمله محرک‌های درونی بدن می‌توان به pH و گرما اشاره کرد درحالی که نور، میدان الکتریکی، میدان مغناطیسی و فراصوت مثال‌هایی از محرک‌های خارجی هستند [48].

4-2-1- پانسمان‌های پاسخ دهنده به pH

pH یکی از فاکتورهای مهم و تاثیرگذار در هر چهار مرحله بهبود زخم است. pH لایه اپیدرم در پوست سالم در حدود 4/5-6/5 است در حالی که زخم‌های مزمن و حاد گستره pH خود را دارند. با وجود نظرات متفاوت در رابطه با pH زخم‌ها، به طور کلی پذیرفته می‌شود که در زخم‌های حاد، مقادیر pH در حدود 5-6 است، در حالی که برای زخم‌هایی که بهبود نمی‌یابند، pH محیط زخم در

حدود 7-9 است [28،29،38،40 و 49]. با استفاده از این ویژگی تغییر pH، محققان پانسمان‌های زخم پاسخ دهنده به pH متعددی برای درمان زخم‌های مزمن و عفونی ساخته‌اند. به طور کلی، مواد پاسخ دهنده به pH می‌توانند به دو نوع تقسیم شوند: دسته نخست موادی هستند که در اثر تغییرات خارجی کنترل شده pH عمل می‌کنند و دسته دیگر مواد پاسخ دهنده به تغییرات pH موضعی هستند.

Kiaee و همکارانش (2018)، با کنترل pH زخم به صورت خارجی و از طریق اعمال ولتاژ مکانیکی، پانسمانی پاسخ دهنده به pH ساختند. جنس این پانسمان از پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات-لاپونیت¹⁵ بود و درون آن نانو ذرات

کیتوزان به عنوان دارو انکپسوله شده بودند. ولتاژ جریان مستقیم توسط سیمی از جنس زینک به عنوان آند به همراه کاتد مسی به این هیدروژل اعمال شد. pH نزدیک به آند با اعمال ولتاژ افزایش می‌یافت، زیرا بار مثبت از سمت آند دور شده (کاتد درون هیدروژل جایگذاری نشده بود) و واکنش کاهش در الکتروود رخ می‌داد. نانو ذرات کیتوزان در این حالت دپروتونه شده و در محیط

محیطی جمع می‌شدند. برهمکنش الکتروستاتیک میان ذرات کیتوزان و لاپونیت با افزایش pH، کمتر می‌شود که در نهایت به رهش دارو از نانو ذرات کیتوزان می‌انجامد [50]. از آنجایی که کنترل خارجی pH در عمل دشوار بوده و pH لازم برای رهش موثر دارو در این نوع پانسمان، 14 است، کاربرد این پانسمان با محدودیت همراه است.

پانسمان‌های پاسخ دهنده به تغییرات pH موضعی از آن جهت که می‌توانند به تغییرات اندک pH واکنش دهند، مطلوب هستند [40]. در طراحی این پانسمان‌ها معمولاً از هیدروژل‌های حساس به pH استفاده می‌شود. این هیدروژل‌ها قادرند در پاسخ به تغییرات pH محیط، حجم خود را تغییر دهند و در پاسخ به تغییرات بسیار کوچک حتی به کوچکی 10^{-5} واحد pH نیز حجیم شوند [51]. بر این اساس، Haidari و همکارانش (2021)، با هدف رسانش نانو ذرات نقره و با بهره گیری از pH قلیایی زخم‌های عفونی شده، سیستمی هیدروژلی و پاسخ دهنده به pH ساختند که از پلیمریزاسیون متاکریلیک اسید (MAA) به همراه آکریل آمید

¹⁵ poly (ethylene glycol)- diacrylate/laponite

گونه پلیمرها در بالاتر از یک دمای معین دچار تغییر فاز می‌شوند که در نتیجه آن رهش عوامل ضد التهابی، ضد میکروبی و یا داروهای بهبود دهنده زخم بارگذاری شده درون آن‌ها رخ می‌دهد [54]. پلی ان ایزوپروپیل آکریل آمید (PNIPAM) با داشتن دمای محلول بحرانی پایین-تر (LCST)، 32 درجه سانتی‌گراد، در سیستم‌های رهش دارو پاسخ دهنده به گرما بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است. PNIPAM در دمای پایین‌تر از LCST در محلول آبی حل می‌شود و در دماهای بالاتر از LCST نامحلول می‌شود که از این خاصیت آن در طراحی سیستم‌های رهش دارو حساس به گرما استفاده می‌شود [48]. برای این اساس، Andrgie و همکارانش (2020)، با هدف رفع درد و التهاب در فرایند بهبود زخم، پلیمری تزریقی با PNIPAAm کنجوگه شده با هپارین که قابلیت تشکیل ژل به صورت *in situ* را داشت و با ایوپروپون انکپسوله شده بود، تهیه کردند. نتایج آنالیزهای *in vitro*، کاهش میانجی‌گرهای پیش التهابی را به واسطه رهش دارو نشان دادند. علاوه بر این، استعمال این هیدروژل بر زخم کمر موش نشان داد که این فرمولاسیون در مقایسه با گروه دارونما، در بهبود زخم نیز عملکرد بهتری داشت [55]. Dong و همکارانش (2020)، هیدروژل نوین دیگری با قابلیت پاسخ به گرما بر پایه پلی ان ایزوپروپیل آکریل آمید و پلی گلوتامیک اسید (γ -PGA)¹⁷ درست کردند. این هیدروژل نرخ تورم و نیز زیست سازگاری بالایی داشته و فرایند بسته شدن زخم را تسریع نمود. افزون بر این، سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) به واسطه خاصیت آنتی اکسیدانی خود، با هدف مقابله با گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) برای بهبود درمان ترومای ترمیم زخم در این هیدروژل بارگذاری شد [56].

به سدیم آلژینات پیوند زده شده با NIPAM و پلی نیل الکل (PVA) ساختند. داروی ضد التهاب دیم دیکلوفناک (DS) انکپسوله شده در این هیدروژل، در دماهای مختلف دارای رهش مرحله-به-مرحله بود. بدین صورت که در دمای حدود 25 درجه سانتی‌گراد، رهش پیوسته دارو از هیدروژل مشاهده شد و با افزایش دما به 37 درجه سانتی

(AAM) تشکیل شده بود و با آن و آن متیلان بیس آکریل آمید (MBMA)¹⁶ دارای اتصالات عرضی شد. در این هیدروژل تغییر فاز در pH بالاتر از 5 به واسطه حضور گروه آنیونیک اسید از متاکریلیک اسید ممکن شد. این تغییر فاز سبب ایجاد شبکه پلیمری آبدوست‌تری شده و در نهایت منجر به جذب بیشتر آب و افزایش رهش نانو ذرات نقره می‌شد. بدین صورت که این هیدروژل در pH=4 اسیدی از رهش نانو ذرات نقره ممانعت بعمل آورد و در محدوده pH قلیایی 7/4-10 به طور موثری سبب رهش این نانو ذرات شد [49]. در پژوهشی دیگر Wang و همکارانش (2018)، با هدف بهبود فعالیت VEGF، هیدروژل‌های کلسیم آلژینات را با الیگوساکاریدهای هیالورونان پرو-آنتیژنیک (HAOs) بارگذاری کردند. استراتژی ساخت این پانسمن، بر پایه متورم شدن کلسیم آلژینات به هنگام قرارگیری در محیط بازی بود که به واسطه دافعه الکترواستاتیکی بین گروههای COO^- انجام می‌شود. 8 ساعت پس از قرارگیری در مایع زخم دیابتی شبیه سازی شده در pH=8، بیش از 98% HAO رهش یافته بود که 2/2 برابر بیش از مقدار رهش آن در pH=3 بود. این پانسمن‌های هیدروژلی سپس در موش‌های مبتلا به دیابت نوع 1 (به موش صحرایی اسپراگ-داولی نر به طور مرتب استرپتوزوتوسین تزریق می‌شد) که در سطح پوست آن‌ها زخم‌های اپیدرم و درم ایجاد شده بود، بررسی شدند. تحریک خون به داخل رگ‌های خونی بیشتر شده، رشد سلول‌های اندوتلیال افزایش یافته و رگ‌زایی پس از گذشت سه روز از درمان در مقایسه با گروه‌های کنترل بیشتر شده بود [52].

4-2-2- پانسمن‌های پاسخ دهنده به گرما

دما در عملکرد کل سیستم بدن نقش مهمی دارد به گونه‌ای که تمامی فرایندهای سلولی تحت تاثیر دما هستند. این امر در مورد فرایند بهبود زخم نیز صادق است [38]. دمای پوست سالم 37 درجه سانتی‌گراد است اما با بروز زخم و یا وقوع التهاب و عفونت، دمای بدن بالا می‌رود [53]. پلیمرهای پاسخ دهنده به گرما با عملکرد متمایز خود در پاسخ به تغییرات معین دما می‌توانند در تهیه پانسمن‌های زخم هوشمند پاسخ دهنده به گرما مناسب باشند. این

¹⁷ Poly(γ -glutamic acid)

¹⁶ N'-N- Methylenebisacrylamide

گردد، به واسطه رفتار پاسخ دهنده NIPAM به گرما، مرحله ثانویه رهش دارو انجام شد. در مرحله نخست، که دما پایین تر از LCST است، NIPAM با گروه‌های OH در PVA پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهد، که سبب نگهداشت 30% داروها درون هیدروژل در دمای اتاق در طی رهش می‌شود. با افزایش دما به 37 درجه سانتی‌گراد، NIPAM جمع شده و پیوندهای هیدروژنی آن شکسته می‌شود و بدین ترتیب باقی دارو آزاد می‌شود [57]. در پژوهشی دیگر Cao و همکارانش (2020)، هیدروژل پاسخ دهنده به گرما متشکل از اس-نیتروگلوتاتیون¹⁸، پلورونیک 127-F¹⁹ و آلزینات با قابلیت رهش نیتروژن اکساید NO به منظور درمان زخم‌های عفونی ساختند. داربست ساخته شده، زیست سازگار بوده، سبب رهش مداوم NO برای چند روز شده و در مقابل *Staphylococcus aureus* و *Pseudomonas aeruginosa* از خود فعالیت آنتی‌باکتریال نشان داد [58].

4-2-3- پانسمان‌های پاسخ دهنده به نور مادون قرمز (NIR)

عفونت و نیز تشکیل جای زخم از جمله مشکلاتی هستند که فرایند بهبود زخم را مختل می‌کنند [59]. پانسمان‌های پاسخ دهنده به نور فرورسرخ (NIR) با هدف جلوگیری از بروز عفونت و کاهش جای زخم تولید شده‌اند. نور مادون قرمز NIR (700-nm) قابلیت نفوذ بالایی داشته و در عین حال کمترین آسیب به بافت را به همراه دارد. فوتو ترمال تراپی (PTT) با استفاده از نور فرورسرخ NIR به واسطه ایمنی زیستی بالا و غیر تهاجمی بودن، توجه زیادی را در حوزه درمان زخم‌های عفونی به خود معطوف نموده است. پانسمان‌های فوتوترمال حاوی مواد جاذب نور مادون قرمز هستند که با تبدیل انرژی نور به انرژی گرمایی سبب نابودی باکتری‌های رایج می‌شوند. اخیراً محققان با بهره‌گیری از نانو مواد پاسخ دهنده فوتوترمال، پانسمان‌های زخم هوشمند چند عملکردی تولید کرده‌اند [40 و 36].

بر این اساس، Yang و همکارانش (2020)، پانسمانی بر پایه هیدروژل کیتوزان اصلاح شده با دودسیل و عامل دار شده با باز شیف، عامل فوتو ترمال (نانو صفحه‌های تنگستن دی سولفید WS₂) به همراه یک داروی آنتی‌باکتریال (سپیروفلوکساسین (CPFX)) ساختند. این پانسمان نانو کامپوزیتی قابلیت تزریق شدن، شکل‌گیری سریع، چسبندگی به بافت خوب و زیست سازگاری ممتاز داشت. بار مثبت، تخلخل میکرووی و زنجیره آلکیل به نگهداری و محدود نمودن باکتری کمک نمود. تحت تابش نور مادون قرمز، نانو صفحات WS₂ گرمای زیادی تولید کرده و همزمان داروی آنتی‌بیوتیک بر حسب تقاضا، قابلیت رهش در بستر زخم را داشت که سبب نابودی باکتری می‌شد. این درمان سینرژیک با ترکیب اثر فوتوترمال و نیز رهش دارو به صورت کنترل شده هم از لحاظ زمانی و هم از لحاظ مکانی، به طور موثری محدودیت‌های هر یک از روش‌های درمان به تنهایی را برطرف نمود و خواص ممتاز ضد عفونی کننده در هر دو تست آنتی‌باکتریال *in vitro* و مدل موش زخم عفونی شده با *S. aureus* از خود نشان داد. علاوه بر این، این پانسمان فعالیت آنتی‌اکسیدان خوبی داشت که می‌توانست پاسخ التهابی ناشی از باکتری مرده در سطح زخم عفونی شده را از بین ببرد. این امر از آسیب ثانویه به بافت زخم جلوگیری نموده و سبب بهبود زخم شد [60]. در پژوهشی دیگر، Zhao و همکارانش (2020)، با هدف درمان زخم‌های عفونی شده با باکتری‌های با مقاومت دارویی، هیدروژلی با خاصیت فوتوترمال ساختند. این هیدروژل دو شبکه‌ای با استفاده از ایجاد اتصالات عرضی میان گروه کتکول از دوپامین و Fe³⁺ به همراه پیوند هیدروژنی میان یوریدو-پیریمیدینون²⁰ ساخته شد. گروه کتکول-Fe³⁺ پاسخ دهنده به فوتوترمال است و می‌تواند دمای هیدروژل را تحت تابش NIR افزایش دهد. افزایش دما در محل زخم باکتری را کشته و به دنبال آن از زخم در مقابل بروز عفونت محافظت می‌کند [61]. Yang و همکارانش (2020)، با هدف دارورسانی عمیق به زخم‌های مزمن سیستم هیدروژلی دو بعدی بر پایه مکسین

²⁰ ureido-pyrimidinone

¹⁸ S-nitrosoglutathione

¹⁹ pluronic F127

Liu و همکارانش (2020)، پانسمان کامپوزیتی نانو ذره-هیدروژل طراحی کردند که قابلیت جلوگیری موثر از عفونت باکتریایی را با بهره گیری از اثر فوتوترمال داشته و نیز قادر بود پس از قرار گیری در معرض NIR، با هدف تسهیل رگزایی گاز NO آزاد نماید. در این مطالعه، از ترکیب پیش ماده گاز NO، (BNN6)^{۲۲} استفاده شد که درون چارچوب-8 ایمیدازولات زئولیتی (ZIF-8) (۲۳) اصلاح شده با پلی دوپامین (PDA) قرار گرفت. نانو ذرات BNN6@ZIF8 درون هیدروژلی از ژلاتین متاکریلات (GelMA) و اکسید دکستران (oDex) انکپسوله شدند. PDA با افزایش اثر فوتوترمال نانو ذرات پس از قرار گیری آن‌ها در معرض نور NIR، منجر به مرگ باکتری شد. در عین حال BNN6 با تابش لیزر NIR 808 نانو متری به طور پیوسته NO آزاد می‌کرد. نتایج آنالیزهای *in vivo* این پانسمان چند کاره پاسخ دهنده به NIR، تأثیر بسزای آن را در بهبود موثر زخم عفونی شده با باکتری و نیز افزایش رگزایی تأیید نمودند. همچنین، این رویکرد، یعنی استفاده از رهش تحریک شده به واسطه NIR به همراه اثر فوتوترمال، می‌تواند راهکاری مناسب برای طراحی پانسمان‌های زخم باشد [67]. In Li و همکارانش (2017)، نانو ذرات توخالی بی-کربنات Cu/S- (h-CuS/BC) ساختند که از طریق تابش NIR، قابلیت تولید گاز CO₂ را داشت. نانو ذرات h-CuS/BC از طریق تبدیل CuO₂ به نانو ذرات توخالی CuS به واسطه فرایند کرکندال^{۲۴} اصلاح شده، تهیه شدند و از Fe³⁺ به عنوان کوردینیتور فلزی برای اتصال دوپامین و BC به نانو ذرات CuS استفاده شد. با افزایش دما به 42 درجه سانتی‌گراد، BC قادر به تولید CO₂ بود. نانو ذرات CuS به واسطه رنگ خاکستری خود، جذب NIR خوبی داشته و منجر به اثر فوتوترمال به شکل موثر شدند. نانو ذرات h-CuS/BC همچنین با پلی اتیلن گلیکول اصلاح شدند که سبب افزایش پراکندگی آن‌ها در آب شد. این محلول کلونیدی قابلیت استعمال راحت بر بستر

(MXene)^{۲۱} ساختند که به دو محرک نوری و مغناطیسی واکنش نشان می‌داد. این سیستم متشکل از کلونیدهای مغناطیسی (Fe₃O₄@SiO₂) پوشش داده شده با مکسین و هیدروژل دو شبکه‌ای آلزینات-پلی (ان-ایزوپروپیل آکریل آمید) بود که درون آن نیز نانو ذرات Ag بارگذاری شده بودند. دمای این سیستم به هنگام قرار گیری در معرض میدان مغناطیسی متناوب AMF و NIR به سرعت افزایش می‌یافت و سبب رهش کنترل شده نانو ذرات نقره می‌شد. این سیستم هیدروژلی بر پایه مکسین قابلیت پاسخ به چند محرک و نیز رهش کنترل شده دارو را داشت که از سمیت اثرات جانبی داروها کاسته و در فرایند بهبود زخم تأثیر داشت. همچنین عملکرد این سیستم در مدل‌های موش دیابتی با زخم‌های عفونی عمیق، به صورت ممتاز گزارش شد [63].

نتایج مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ملکول‌های گازی اثرات مثبتی بر بهبود زخم دارند. برای مثال، CO₂ می‌تواند سبب افزایش ریز جریان و سطح اکسیژن موضعی شود. همچنین NO می‌تواند سبب رگزایی شده و پاسخ ایمنی را تحت تأثیر قرار دهد. پانسمان‌های بر پایه رهش ملکول گازی در پاسخ به تابش NIR نوع دیگری از پانسمان‌ها با خاصیت بهبود زخم هستند [40، 64، 65].

به منظور غلبه بر شوک خونریزی ناشی از ترومای حاد و یا عمل جراحی، Zhuang و همکارانش (2018)، سیستم رسانش اکسیژن نانویی متشکل از غشاء گلبول قرمز و پرفلوروکربن (RBC-PFC) طراحی کردند. این سیستم افزون بر قابلیت نگهداری به مدت طولانی، می‌توانست سبب معکوس کردن هیپوکسی در اثر شوک خونریزی نیز شود. افزودن نانو ذرات CuS با هدف تولید CO₂ در اثر تحریک با NIR برای کاهش هیپوکسی ناشی از عدم خونرسانی در ریز جریان و در نتیجه تسهیل بهبود زخم، انجام شد. اینگونه CO₂ تراپی بر پایه اثر بوهر است. طبق اثر بوهر، کاهش pH خون در اثر حضور CO₂ سبب آزاد سازی اکسیژن از هموگلوبین شده و در نتیجه آن اکسیژن بافت افزایش می‌یابد [66].

²² N,N'-di-sec-butyl-N,N'-dinitroso-1,4-phenylenediamine

²³ zeolitic imidazolate framework-8

²⁴ Kirkendall

²¹ MXene: مکسین‌ها دسته‌ای از ترکیبات معدنی دو بعدی هستند که به واسطه خواص کششی و فیزیکی-شیمیایی خاص خود، توجه زیادی را در زمینه تحقیقات به خود معطوف نموده‌اند [62].

(SOD) افزایش یافته و سطوح GSH/GSSG ثابت ماندند). در عین حال، هیدروژل PPIC توانایی ممتازی در رهش انسولین در پاسخ به سطح گلوکز داشت و توانست سطح گلوکز خون را به طور موثری تنظیم کند. تست‌های *in vitro* و *in vivo* هر دو نشان دادند که هیدروژل PPIC قابلیت رگزایی داشته (افزایش بیان VEGF و CD31)، ریز محیط التهابی را تغییر داده (افزایش سطح IL-10 و کاهش سطح IL-6) و طی مدت 20 روز سبب بسته شدن زخم شد [72]. Guo و همکارانش (2022)، هیدروژلی نوین با قابلیت رهش انسولین در پاسخ به گلوکز ساختند و از آن در تهیه پانسمن میکروسوزنی با هدف ارزیابی توانایی آن در بهبود زخم‌های دیابتی استفاده نمودند. این سیستم هیدروژلی از ژلاتین متاکریلات زیست سازگار، و نומר تحریک شونده به گلوکز (AFPB)²⁵ و سولین گلوکونیک (G-insulin) ساخته شده بود. تسمن میکروسوزنی بر پایه هیدروژل نیز از طریق تکرار قالب‌های پلی دی متیل سیلوکسان (PDMS)²⁶ ساخته شد. پانسمن میکروسوزنی هیدروژلی نهایی خواص مکانیکی کافی و زیست سازگاری بالا داشت و پس از قرار گیری در معرض محلول‌های مختلفی از گلوکز قابلیت رهش انسولین را نیز دارا بود. افزون بر این، در مقایسه با هیدروژل‌های فاقد ساختار میکروسوزنی، این هیدروژل قابلیت چسبندگی بالایی به پوست داشت. این پانسمن میکروسوزنی از طریق کاهش پاسخ التهابی، افزایش انباشت کلاژن در بستر بافت‌های تازه شکل گرفته و کنترل موثرتر سطح گلوکز در مدل‌های حیوانی، فرایند بهبود زخم‌های دیابتی را تسریع بخشیدند. از این‌رو، پانسمن میکروسوزنی هیدروژل رها کننده انسولین در پاسخ به گلوکز در مدیریت زخم‌های دیابتی موثر بوده و قابلیت درمان دیگر جراحات عفونی را نیز دارا است [73]. Zhao و همکارانش (2017)، از طریق واکنش فنیل برونات استر و باز شیف، سیستم رهش دارویی بر مبنای پاسخ به گلوکز ساختند. کیتوزان با فنیل برونات (CSPBA) که توانایی واکنش با پلی وینیل الکل (PVA) را دارد، اصلاح شد و در عین حال بنزآلدهید پوشش داده شده با PEG به عنوان

زخم را داشته و پس از تحریک با NIR، می‌توانست CO₂ تولید کند. مطالعات *in vivo* نشان دادند که ترمیم زخم به طور قابل توجهی پس از استفاده از این محلول کلونیدی، بهبود یافت. مشکل این محلول آن است که هنوز مشخص نیست آیا می‌تواند بدون نشت و یا جاری شدن به مدت طولانی بر بستر زخم بماند یا خیر [68].

4-2-4- پانسمن‌های پاسخ دهنده به گلوکز

گلوکز یکی از اجزا رایج مایعات بدن است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که حضور غلظت‌های بالای گلوکز در زخم‌های دیابتی، افزون بر ایجاد اختلال در فرایند رگزایی، زخم را نسبت به عفونت با میکروارگانیسم‌ها مستعدتر کرده و سبب پاسخ التهابی بیش از اندازه می‌شود [69-71، 6]. بدین منظور، پانسمنی که به سطح گلوکز خون پاسخ بدهد، در مدیریت زخم‌های دیابتی مفید است. یک راه حل ساده برای طراحی پانسمن‌های پاسخ دهنده به گلوکز و کنترل بهبود زخم از طریق رهش دارو در پاسخ به گلوکز است.

Xu و همکارانش (2022)، هیدروژل نوینی با قابلیت تنظیم قند خون بالا در پاسخ به گلوکز ساختند که به منظور افزایش ترمیم زخم دیابتی دارای فعالیت آنتی اکسیدانی نیز بود. در این مطالعه گالیک اسید (GA) با فعالیت آنتی اکسیدانی از طریق سنتز تک مرحله‌ای بر زنجیرهای کیتوزان (CS) پیوند زده شد و پس از آن به منظور تشکیل هیدروژل هیبریدی نوین (PEG-DA/CS-GA)، با ماتریکس هیدروژلی پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات (PEG-DA) ترکیب شد. در عین حال، پلی اتیلن ایمین (PEI) با ملکول فنیل برونیک اسید که حساسیت منحصر بفردی به گلوکز دارد، اصلاح شد تا انسولین در آن جایگذاری شود (نانو ذرات PEI-PBA/insulin). در نهایت این ترکیب به واسطه تشکیل پیوند بورات دینامیکی بین گروه‌های فنیل برونیک اسید در PEI-PBA و گروه‌های پلی فنول در CS-GA در هیدروژل هیبریدی PEG-DA/CS-GA تثبیت شد. طبق نتایج هیدروژل PEG-DA/PEI-PBA/insulin/CS-GA (PPIC) نه تنها زیست سازگاری ممتازی داشت بلکه خواص آنتی اکسیدانی فوق العاده‌ای نیز از خود نشان داد و به طور موثری از سلول‌ها در مقابل آسیب اکسیداتیو جلوگیری کرد (سطوح MDA کاهش یافته، سطوح سوپر اکسید دیسموتاز

²⁵ 4-(2-acrylamidoethylcarbamoyl)-3-fluorophenylboronic acid

²⁶ poly(dimethylsiloxane)

vivo نشان داده شد. ذرات سیلیکا مزومتخلخل نه تنها در بسته شدن زخم بلکه در زدودن مقادیر اضافی ROS تشکیل شده در بستر زخم نیز موثر بودند. این ذرات تمامی ROS در بستر زخم را از بین نبردند. مقادیر اندک باقی مانده از ROS سبب القای بهبود زخم از طریق تسهیل رهش ساینوکاین-های ضروری برای بهبود زخم شد [76]. Wu و همکارانش (2022)، با استفاده از اکسید دکستران پیوند زده شده با فنیل برونیک اسید و اپسیلون پلی لیزین^{۲۸} پیوند زده شده با کافئیک اسید، هیدروژل گلایکو پپتید قابل تزریقی ساختند که دارای عملکرد پاسخ دهنده به دو محرک pH و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) بوده و افزون بر آن دارای خواص ذاتی آنتی باکتریال و آنتی اکسیدان نیز بود. منگiferین (MF)^{۲۹} با داشتن خاصیت رگزایی درون میسل‌های پاسخ دهنده به pH انکپسوله شد (MIC). به دنبال آن سدیم دیکلوفناک (DS) با خاصیت ضد التهابی درون هیدروژل جایگذاری شد. این هیدروژل‌ها زیست تخریب پذیری، خواص رئولوژیکی و توانایی خود بهبود شوندگی خوبی داشتند و قابلیت رسانش کنترل شده مکانی و زمانی DS و MF را نیز دارا بودند. نتایج آزمایشات *in vivo* و *in vitro* زیست سازگاری این هیدروژل را تأیید کرده و نشان دادند این هیدروژل در مراحل اولیه بهبود زخم خواص ضد عفونت، ضد التهاب و آنتی اکسیداسیون داشت و در مراحل بعدی نیز سبب رگزایی و تسریع ترمیم زخم شد [78].

3-4- پانسمان‌های خود حذف شونده

پانسمان‌های رایج کنونی از آن جهت که به صورت مداوم نیازمند تعویض هستند، فرایند درمان زخم را مختل می‌نمایند. برای مثال در زخم‌های سوختگی، این پانسمان‌ها به زخم چسبیده و می‌بایست به صورت مکانیکی از زخم جدا شوند. این امر علاوه بر رنجش بیمار، سبب ایجاد تروما در بافت تازه یتلیزه شده می‌شود و بدین صورت فرایند بهبود زخم را به تاخیر می‌اندازد. به منظور پیشگیری از این معایب، پانسمان‌های با قابلیت خود حذف شوندگی مطلوب هستند. معمولاً از هیدروژل‌های با

ایجاد دهنده اتصالات عرضی دیگر با گروه‌های آمین کیتوزان مورد استفاده قرار گرفت. این هیدروژل دو شبکه‌ای قابلیت پاسخ به pH و گلوکز از خود نشان داد. گلوکز می‌تواند با PVA در تشکیل استرهای فنیل برونات (CSPBA) رقابت کند که سبب تضعیف اتصالات عرضی این هیدروژل شده و در نهایت منجر به رهش انسولین بارگذاری شده در آن می‌شود. این پانسمان علاوه بر تسریع بهبود زخم در تنظیم سطح گلوکز خون نیز موثر است [74].

4-2-5- پانسمان‌های پاسخ دهنده به ROS

گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) همچون هیدروژن پراکسید (H_2O_2)، سوپر اکسید (O_2^-) و پروکسی نیتريت ($ONOO^-$) با به کارگیری گلوبول‌های سفید و تخریب باکتری‌ها نقش اساسی در بهبود زخم ایفا می‌کنند [75]. از سوی دیگر، مقادیر بیش از حد ROS در بستر زخم، سبب آسیب به DNA، پروتئین‌ها و دیگر ملکول‌های زیستی فعال شده و همچنین منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود که خود به توقف در بهبود زخم می‌انجامد. از بین بردن مقادیر اضافی ROS سبب افزایش رشد فیبروبلاست‌ها به صورت *in vitro* شده و در مدل‌های حیوانی سبب بهبود زخم می‌شود. تا به امروز عوامل زدایش ROS زیادی تولید شده‌اند [36] و [40]. Wu و همکارانش (2018)، با بکارگیری اثرات هم افزایی نانو بلورهای سریا و سیلیکا مزومتخلخل، نوعی چسب بافتی برای زدایش ROS (به شکل پودر) به منظور تسریع بهبود زخم تهیه کردند. نانو بلورهای سریا به واسطه داشتن Ce^{+3} و Ce^{+4} در ذرات، توانایی کاهش ROS را داشتند. کاهش اندازه ذرات، با افزایش مقدار Ce^{+3} همراه بود که خود سبب تقویت توانایی آن‌ها در سم زدایی ROS شد. نانوبلورهای سریا با برومو-2-متیل پروپونیک اسید (BMPA)^{۲۷} سرپوش گذاشته شده و به نانو ذرات مزومتخلخل سیلیکا با قابلیت ممتاز چسبندگی به بافت، اتصال داده شدند. با قرار دادن نانو ذرات سریا-MSN بر زخم‌های عمیق طولی رت‌های SD، قابلیت زدایش ROS این مواد به همراه اثرات آن‌ها در بهبود زخم به صورت *in*

²⁸ ε-polylysine

²⁹ Mangiferin: یک ماده زیست فعال با خواص دارویی و آنتی اکسیدانی است که عمدتاً از درخت انبه استخراج می‌شود [77].

²⁷ 2-Bromo-2-methylpropionic acid

قابلیت انحلال تحت شرایط کنترل شده در تولید این پانسمان‌ها استفاده می‌شود. استراتژی‌های متعددی برای ساخت چنین پانسمان‌هایی مطرح شده‌اند. نخستین آن‌ها استفاده از پلیمرهای حساس به گرما است [40 و 79]. برای مثال، ترکیب کیتوزان و نمک دی سدیم گلیسرول فسفات (GP) در دمای اتاق به حالت مایع شفاف باقی می‌ماند و در دمای 37 درجه سانتی‌گراد به ژل تبدیل می‌شود. فرایند ژل شدن به واسطه خنثی کردن گروه‌های آمین در کیتوزان توسط گروه‌های فسفات در GP صورت می‌گیرد که در نهایت سبب افزایش پیوندهای آبگریز و هیدروژنی میان زنجیره‌های کیتوزان در دمای بالا می‌شود. Bhattarai و همکارانش (2015)، با بهره‌گیری از برهمکنش میان زنجیره‌های کیتوزان به هنگام تبدیل آن به ژل، هیدروژلی حساس به گرما بر پایه کیتوزان-PEG (45- wt%) با قابلیت تزریق تهیه کردند. این ترکیب با استفاده از سوزن 22-G زیر دمای تبدیل فاز قابل تزریق بود و فرایند ژل شدن آن در دمای 25 درجه سانتی‌گراد صورت گرفت. پیوند غالب در دماهای پایین، پیوندهای هیدروژنی میان PEG و ملکول‌های آب بوده، در حالی که در دماهای بالا این پیوندها جای خود را به برهمکنش‌های آبگریز میان زنجیره‌های پلیمری می‌دهند که در نهایت این تبدیلات آبدوست-آبگریز سبب تشکیل این هیدروژل می‌شوند. این هیدروژل قابلیت انحلال و حذف بر حسب نیاز تنها با تغییر دما را دارد. علاوه بر این کیتوزان، به واسطه افزایش رگزایی و تامین کیتوالیگومر در محل پارگی قادر به تحریک بهبود زخم و ایجاد جای زخم نرم است [79 و 80]. در پژوهشی دیگر، گروه Wagene و همکارانش (2018)، هیدروژلی بر پایه پلی ایزوسیانیوپتید (PIC)^{۳۰} ساختند. که در دماهای زیر 16 درجه سانتی‌گراد به صورت مایع بوده و با قرارگیری در دمای اتاق طی فرایند ژل شدن به هیدروژل تبدیل می‌شد. این هیدروژل به واسطه حساسیت به دما می‌تواند به راحتی با رسیدن به دماهای پایین‌تر از 16 درجه سانتی‌گراد حذف شود [81]. یکی از مشکلات مرتبط با پانسمان‌های خود حذف شونده حساس به گرما، محدودیت استفاده از آن‌ها در شرایط سرما است. به منظور پیشگیری از چنین

محدودیت‌های دمایی، پانسمان‌های با قابلیت انحلال از طریق واکنش‌های تبدیلی همچون تبدیلات تیول-تیواستر، تیول آلدئید، تیول دی سولفید و ... ساخته شده‌اند [82-84]. بر این اساس، Konieczynska و همکارانش (2016)، با هدف درمان سوختگی درجه 2، پانسمانی هیدروژلی بر پایه تیواستر دندریکی ساختند. این هیدروژل منشکل از دندرون بر پایه لایزین و یک عامل ایجاد کننده اتصالات عرضی بر پایه PEG بود. علاوه بر این، دندرون بر پایه لایزین مورد استفاده در این هیدروژل با آمین‌های هسته دوست سرپوش گذاشته شده بود، که این امر سبب غلبه بر محدودیت زمان نگهداری آن شد و همچنین، از طریق قابلیت تنظیم آهنگ فرایند تشکیل ژل، به ماتریس اجازه تطبیق با شکل پیچیده محل سوختگی را داد. به منظور بررسی عملکرد انحلال و حذف بر حسب نیاز این هیدروژل، پس از استعمال آن به مدت یک ساعت بر مدل‌های موش دارای سوختگی درجه دو و تبدیل آن به ژل، گاز آغشته به (CME)^{۳۱} به مدت 30 دقیقه بر نیمی از هیدروژل قرار گرفت که انحلال هیدروژل در پی تماس با گاز را به همراه داشت. عمل انحلال و حذف به واسطه تبدیلات تیول-تیواستر صورت گرفت که نشانگر قابلیت خوب این تبدیلات در بکارگیری آن‌ها در طراحی پانسمان‌های زخم است. با این وجود، زمان نسبتاً طولانی انحلال این هیدروژل پاسخگوی نیاز به تعویض سریع پانسمان نبود [79 و 85]. Hua و همکارانش (2019)، شبکه‌ای انحلال پذیر و سازگار از PEG-تیول و گروه‌های آلدئید در اکسید دکستران تهیه کردند. واکنش افزودن تیول-آلدئید به واسطه شیمی کووالانسی دینامیک خود رفتار رئولوژیکی منحصر بفردی به این هیدروژل بخشید به گونه‌ای که انعطاف پذیری ممتاز آن سبب پوشش کامل سطح زخم شد. از سوی دیگر انحلال این هیدروژل با افزودن ترکیبات دارای گروه تیول آزاد همچون گلووتاتیون (GSH) یا سیستئین (Cys) به واسطه واکنش تبادل تیول-همی‌تیواسترال صورت گرفت که به آن قابلیت خود حذف شونگی بخشید [86]. انحلال به واسطه تحریک نوری نیز انتخاب دیگری در طراحی پانسمان‌های خود حذف شونده است. برای مثال، در دسته‌ای از هیدروژل‌های حساس به

³¹ L-cysteine methyl ester³⁰ polyisocyanopeptide

کو-پلی گلیسرول سباکات^{۳۴} شبکه هیدروژلی باز شیف دینامیک دو گانه فوتوترمالی با قابلیت تزریق، چسبندگی و خود بهبود شونده طراحی کردند. خواص انعطاف پذیری، چسبندگی به بافت و خود بهبود شونده ممتاز این هیدروژلها قابلیت سازگاری با حرکات مداوم زخمهای متحرک را داشت. در عین حال این هیدروژلها، از طریق درمان آنتی باکتریال فوتوترمال توانستند از عفونت زخمهای متحرک جلوگیری کرده و در درمان آنها موثر باشند. همچنین، خواص آنتی اکسیدانی، هموستازی، جذب ترشحات زخم و نیز قابلیت رهش پیوسته به توانایی آنها در بهبود موثرتر زخم افزود. در مدل‌های زخم عمیق متحرک پوستی چه در حضور عفونت و چه در غیاب آن، این پانسمان-های هیدروژلی به طور موثری از عفونت زخم جلوگیری نموده و با کاهش التهاب، افزایش ضخامت بافت گرانوله و نیز انباشت کلاژن سبب بهبود زخم شدند [90]. در پژوهشی دیگر، هیدروژلی خود بهبود شونده، قابل تزریق، زیست سازگار و رسانا بر پایه صمغ گوار و (PPGS)^{۳۵}

برای درمان زخمهای متحرک تهیه شد. در پژوهش Sixiang و همکارانش (2020)، این ژل بدون داشتن شکلی خاص در ابتدا، پس از تزریق به صورت شکل ستاره‌ای بازسازی شد که نشانگر قابلیت شکل پذیری ممتاز آن در شرایط مختلف بود. به منظور ارزیابی این پانسمان، زخمهایی بر پشت گردن و نیز کمر موشها ایجاد شد. نتایج پس از 14 روز بدین صورت بود که در گروه درمان شده با پانسمان گازی، آهنگ بهبود زخم در کمر موشها، بسیار بیشتر از زخمهای پشت گردن آنها بود. این امر می‌تواند ناشی از تحرک زیاد باشد که مانع از فرایند بهبود زخم می‌شود. بالعکس، زخمهای پشت گردن درمان شده با هیدروژل خود بهبود شونده، نسبت به زخمهای کمر موشها با سرعت بیشتری بهبود یافتند که نشانگر عملکرد عالی این پانسمانها در درمان زخمهای نقاط انعطاف پذیر بدن است [91]. Yu و همکارانش (2022)، هیدروژل ژلاتینی سوپر مولکولی نوینی متشکل از تترامر انیلین پیوند زده شده با ژلاتین و کیتوزان کوآترینزه ساختند. این هیدروژل عاری از پیوندهای

نور، تابش اشعه UV سبب از بین رفتن ساختار خود جمع شونده آنها از طریق ایزومریزاسیون ملکولی می‌شود و بنابراین اکثر این هیدروژلها در پاسخ به این فرایند تحت تبدلات فازی سل-ژل قرار می‌گیرند [87]. Wu و همکارانش (2019)، با استفاده PNN^{۳۲} و کیتوزان گلایکول پانسمانی با قابلیت خود حذف شونده به واسطه تحریک با نور UV تهیه نمودند. PNN با داشتن گروه‌های (o-NB) حساس به نور UV، قابل شکست توسط نور است. از آنجایی که نور یک محرک غیر تهاجمی است، حذف این پانسمان نیز به صورت غیر تهاجمی صورت می‌گیرد. از سوی دیگر، به واسطه پاسخ سریع گروه‌های o-NB به نور UV، حذف این پانسمان می‌تواند قابلیت کنترل زمانی و مکانی داشته باشد. با این وجود، از آن جایی که مدت زمان قرار گیری در معرض تابش UV برای اینگونه پانسمانهای خود حذف شونده طولانی است، امکان آسیب به سلولها و بافت‌های بدن وجود دارد [40 و 88].

4-4- پانسمان‌های خود بهبود شونده برای زخم‌های متحرک

در بین انواع زخمها، زخمهای متحرک دارای ملزومات پانسمانی بیشتری هستند. زخمها در قسمت‌های قابل کشش بدن برای مثال زخمهای گردن و یا مفاصل که به طور مرتب تحت تنش، انقباض و نیز استرس‌های کشش مکانیکی ناشی از حرکت هستند، انواعی از زخمهای متحرک می‌باشند. استفاده از پانسمان‌های رایج کنونی بر این زخمها به واسطه تحرک زیاد این نواحی بدن، ممکن است سبب رنجش و ناراحتی بیمار شود. پانسمان‌های با قابلیت خود بهبود شونده، تنش کششی مکانیکی بالا و نیز چسبندگی مناسب به بافت می‌تواند انتخابی امیدوار بخش در زمینه درمان این گونه زخمهای متحرک باشد [40 و 89]. Li و همکارانش (2022)، بر پایه هیالورونیک اسید اصلاح شده با آدیپیک دهیدرازید، نانو ذرات ملانین برگرفته از ماهی مرکب و پلی (اتیلن گلایکول)-

³⁴ glycerol sebacate

³⁵ poly(3,4-ethylenedioxythiophene):

poly(styrenesulfonate)

³² EG-4-(3-(1-(Nhydroxysuccinimidyl carbonic ester)ethyl)-4-nitrophenoxy)butanoate

³³ ortho-Nitrobenzyl

کوالانسی دائم، فلزات سنگین و نیز اکسیدان‌ها بود. از لحاظ ویژگی‌های دینامیکی نیز، این هیدروژل منعطف بوده، خاصیت خود بهبود شوندگی و چسبندگی به بافت داشته و به خوبی با زخم‌های متحرک سازگار بود. از سوی دیگر، این هیدروژل زیست فعال بوده و خواصی از جمله رسانایی، خواص آنتی اکسیدان، هموستاز، آنتی باکتریال و فوتوترمال (نسبت مرگ استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین پس از 5 دقیقه تابش فرسرخ بیش از 99/8% بود) و نیز قابلیت حذف بر حسب نیاز را داشت. در آزمایش بهبود زخم متحرک عمیق عفونی شده با MRSA، این هیدروژل با آهنگ بسته شدن زخم سریع (تقریباً 99% به مدت 14 روز)، پاسخ التهابی متوسط، انباشت کلاژن بالا و نیز افزایش اپیتلیزاسیون از طریق کاهش اینترلوکین-6 و CD6 و نیز افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، بازده بهبود زخم را به طور چشمگیری افزایش داد [92] [85]. Qu و همکارانش (2018)، هیدروژل آنتی باکتریال خود بهبود شونده‌ای برای استفاده در پانسمان‌های زخم مفاصل تهیه کردند. در این پژوهش، کیتوزان کوآترنیزه از طریق واکنش باز شیف با پلورونیک F127 عامل دار شده با بنزالدهید دارای اتصالات عرضی شد. از آنجایی که PF127-CHO یک ملکول آمفی پاتیک است، می‌تواند در آب تشکیل میسل داده و داروهای آبدوست (در این پژوهش از کورکومین استفاده شد) را درون خود انکپسوله کند. این پانسمان به واسطه قابلیت کشش فوق العاده و نیز رفتار خود بهبود شوندگی خود که ناشی از اثرات هم‌افزایی برهم‌کنش باز شیف دینامیک و میسل‌های PF127 بود، برای زخم‌هایی که در معرض تنش کششی هستند، مناسب است. همچنین ظرفیت چسبندگی این هیدروژل به صورت خوب گزارش شد چرا که استعمال آن بر آرنج حتی تحت خمش 120 درجه نیز سبب پارگی و یا جدا شدن آن از پوست نشد. از دیگر مزایای این پانسمان، قابلیت تجزیه آن است، بدین معنی که در حین استفاده از این پانسمان، ضرورتی برای تعویض آن نیست که خود از درد ناشی از تعویض پانسمان پیشگیری می‌کند [93].

4-5- پانسمان‌های چند عملکردی با قابلیت نظارت بر زخم

همان گونه که پیش‌تر نیز به آن اشاره شد، بهبود زخم فرایند پیچیده‌ای بوده و اغلب تحت تاثیر

فاکتورهای مختلف قرار می‌گیرد. هر گونه تغییر در سطح ملکولی می‌تواند سبب اختلال در فرایند بهبود زخم شده و آن را به زخم مزمن تبدیل نماید [40]. از سوی دیگر، عفونت‌های پاتوژنی به عنوان مشکل اصلی زخم‌های مزمن به چالشی جهانی برای سلامت عموم تبدیل شده است به گونه‌ای که در این موارد بیمار می‌بایست بستری شده و یا به طور مداوم تحت نظر متخصصان سلامت قرار گیرد [94-96]. بنابراین، تشخیص زود هنگام عفونت زخم برای بیمار و پزشک از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است و می‌تواند به درمان موثرتر زخم بیانجامد. روش‌های کنونی تشخیص عفونت بر پایه کشت در آزمایشگاه‌های میکروبیولوژی بالینی هستند که معمولاً 3-5 روز به طول می‌انجامد و بنابراین از لحاظ زمانی پاسخگوی نیاز درمانی زخم‌ها نیستند [59]، 97 و [98]. از این رو، نیاز روزافزونی به تولید پانسمان‌های پیشرفته با قابلیت نظارت بر زخم در حین درمان آن‌ها وجود دارد. این امر با بکارگیری حسگرها درون پانسمان‌های زخم محقق می‌شود. پانسمان‌های هوشمند با قابلیت نظارت بر زخم با آگاه نمودن ما از وضعیت زخم بیمار می‌توانند در نهایت سبب تجویز سریع‌تر و دقیق‌تر درمان‌های مناسب برای زخم شده و ما را در تسریع بهبود زخم یاری کنند [33]، 59 و [99]. Singh و همکارانش (2019)، پانسمانی با قابلیت نظارت مستقیم و همزمان جلوگیری از عفونت زخم متشکل از داربست‌های پلی اورتان بارگذاری شده با پیش‌داروی بر پایه سیپروفلوکساسین (Pro-Cip) و یک پروب رنگزا (H-Cy) ساختند. مطالعات *in vitro* نشان دادند که این پانسمان توانست ظرف 4 ساعت میزان مناسبی از *Pseudomonas aeruginosa* را غیر فعال نماید و در عین حال تشخیص چشمی عفونت زخم از طریق یک تغییر رنگ ساده (زرد به سبز یا قرمز) میسر شد. افزون بر این، این پانسمان دارای عملکرد بسیار انتخابی بود چرا که تنها در حضور باکتری‌های پاتوژن ترشح‌کننده لیپاز همچون ATCC 27853 *P. aeruginosa* تغییر رنگ داده و رهش داروی فعال (سیپروفلوکساسین) از آن صورت گرفت. با انکوباسیون این پانسمان با باکتری‌های غیر ترشح‌کننده و یا کم ترشح‌کننده لیپاز و یا سلول‌های پوستی فیبروبلاست هیچ گونه تغییر رنگ و یا سمیت مشاهده نشد. از این‌رو استفاده از این

نصب شده بر تلفن‌های هوشمند بود. مدل‌های عفونت زخم با دمای 39-39/5 درجه سانتی‌گراد نشان داده‌اند که این سیستم می‌تواند نسبت به بروز عفونت‌های شدید زخم از طریق نظارت بر تغییر دما هشدار دهد [105]. Pang و همکارانش (2020)، پانسمان منعطف و هوشمندی ساختند که از دو لایه تشکیل شده بود و درون آن با هدف تشخیص زود هنگام و نیز درمان بر حسب نیاز، چندین میکرو حسگر دمایی و نوری به همراه دارو آنتی‌باکتریال بارگذاری شد. در این مطالعه زخم‌های عمیق با قطر 3 cm بر کمر خوک‌های مینیاتوری باما (مونث، 7-9 kg) به منظور شبیه سازی زخم عفونی ایجاد شدند. به منظور جلوگیری از بسته شدن زخم، حلقه‌ای از پلی‌پروپیلن با اندازه مشابه زخم، روی سطح زخم گذاشته شد. دو هفته پس از اعمال فشار (فشار درمانی)، سیستم تلفیق شده با هیدروژل پاسخ دهنده به UV درون گاز^{۳۶}

قرار گرفت و بر سطح زخم گذاشته شد. دمای محیط زخم به واسطه حضور حسگرهای میکروالکترونیکی متعدد جایگذاری شده در آن، قابل نظارت بود و اطلاعات به طور پیوسته از طریق بلوتوث منتقل می‌شد. بدین صورت که زمانی که دمای زخم به طور پیوسته از آستانه پیش تعیین شده برای آن (مثلاً 40 درجه سانتی‌گراد) بالاتر قرار می‌گرفت، عفونت تشخیص داده می‌شد و به دنبال آن UV-LED فعال شده که رهش آنتی

تیک بارگذاری شده در آن به صورت *in-situ* به دنبال داشت [106]. غلظت اسید اوریک در زخم به هنگام بروز عفونت باکتریایی به شدت کاهش می‌یابد. Kassal و همکارانش (2015)، با هدف نظارت زخم از طریق اسید اوریک به عنوان نشانگر وضعیت زخم، سیستم حسگری به صورت پانسمان ساختند که دارای قابلیت برقراری ارتباط به صورت بدون تماس و بی سیم بود. الکترودهای رفرنس نقره/ نقره کلرید و کربن با پیگمنت آبی پروس فعال، بر سطح یک پانسمان تجاری شده لایه نشانی چاپی شدند به گونه‌ای که اسید اوریک بر سطح الکترودها تثبیت شد. الکترودها توسط لایه‌ای از کیتوزان زیست سازگار پوشانده شدند. جریان خروجی این حسگر با یک پتانسیوستات اندازه‌گیری، ضبط و به صورت بی سیم بنا به

پانسمان، بروز مقاومت باکتریایی در نتیجه استفاده بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها را به حداقل می‌رساند [100]. در پژوهشی دیگر، He و همکارانش (2020)، با افزودن متیلن بلو به پانسمان‌های زخم، به آن‌ها قابلیت نظارت مستقیم بر عفونت بخشیدند. متیلن بلو رنگدانه آبی رنگی است که در تماس با باکتری بی‌رنگ می‌شود. این پانسمان از دو لایه تشکیل شده بود. لایه سطحی متشکل از سدیم کربوکسی متیل سلولز (CMC) الکترورسی شده و لایه دوم شامل فوم PVA به همراه متیلن بلو بود که بر لایه اول جاسازی شد. با استعمال این پانسمان بر زخم، متیلن بلو در صورت بروز عفونت بی‌رنگ می‌شد [101].

به تازگی، بیومارکرهای متعددی با قابلیت تشخیص عفونت شناسایی شده‌اند. از جمله این بیومارکرها می‌توان به پارامترهای فیزیوشیمیایی همچون دما، pH، رطوبت و سطح اکسیژن و یا متابولیت‌هایی همچون اوریک اسید اشاره کرد [102-104]. Tamayol و همکارانش (2018)، با هدف نظارت بر وضعیت زخم به صورت *real time* بر پایه تغییرات pH و نیز درمان زخم‌های عفونی، درون پانسمان هوشمند انعطاف‌پذیری که ساختند از میکرو حسگرها و نیز داروهای انکپسوله شده استفاده نمودند. بدین صورت که داروی آنتی‌باکتریال سفازولین درون حامل حساس به گرما *N-ایزوپروپیل آکریلامید (pNIPAM)* انکپسوله شده و سپس درون هیدروژلی از آلزینات قرار گرفت. در مرحله بعد، این کمپلکس هیدروژلی با بستری از میکرو حسگرهای دما و pH بر پایه پارلین تلفیق شد و کل بستر بر سطح زخم قرار گرفت. این بستر کوچک ساخته شده قابلیت نظارت بر pH را داشت. همچنین، با رسیدن pH زخم به 6/5، گرم‌کننده به صورت خودکار فعال شده و رهش داروی سفازولین از حامل‌های pNIPAM انجام می‌گرفت [96]. Lou و همکارانش (2020)، سیستمی منعطف با قابلیت بهبود زخم تولید کردند. این سیستم به صورت چسب زخمی با ساختار دو لایه طراحی شد به گونه‌ای که لایه بالایی متشکل از حسگر دمایی تجاری شده (Sensirion, 21STH, Switzerland) مدار کنترل برق و نیز مدار پردازش داده بود و لایه زیرین با هدف بازسازی بافت از جنس آلزینات-کیتوزان تهیه شد. اطلاعات دمایی به صورت آنلاین با خطایی کمتر از یک درجه سانتی‌گراد قابل دریافت توسط برنامه‌ای

عملکرد وابسته به pH مطلوبی در گستره pH مورد نظر از خود نشان داد [110].

4-6- پانسمان‌های با قابلیت انعقاد سریع خون

با وجود پیشرفت‌های قابل ملاحظه در دهه‌های اخیر، مشکلات مرگ و میر ناشی از خونریزی همواره از مشکلات عمده در حین عمل‌های جراحی، تصادفات و یا جنگ‌های نظامی بوده است. مکانیسم ذاتی انعقادی بدن از ظرفیت محدودی برخوردار است و از اینرو انعقاد موثر و سریع خون به منظور نجات جان انسان به هنگام خونریزی شدید و در شرایط اورژانسی از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. در فعالیتهای بالینی فشردن زخم با گاز کتانی و بست آن با کمک بخیه و استاپل از جمله رایج‌ترین روش‌های بند آوردن خونریزی هستند. هرچند به تازگی مواد انعقادی گوناگونی در پانسمان‌ها به کار برده شده‌اند و تجاری سازی شده‌اند (جدول 4)، با این حال کارایی انعقادی این پانسمان‌ها پاسخگوی تمام ملزومات بالینی نیست [111]. بدین منظور تحقیقات در زمینه تولید پانسمان‌های نوین با قابلیت هموستاز کماکان ادامه دارد. برای مثال، Cui و همکارانش (2021)، با تلفیق ذرات نانو رس درون الیاف‌های الکتروریسی شده پلی وینیل پیرولیدون (PVP)³⁸ غشاءهایی بر پایه نانورس با قابلیت انعقاد خون سریع و موثر تهیه کردند (شکل 3 و 4). این پانسمان به واسطه حضور کائولینیت³⁹ (60% wt) و در نتیجه آن چارچوب محکم و سطح آبگریز خود در مقایسه با دیگر مواد منعقد کننده بر پایه نانو رس، زیست سازگاری و قابلیت انعقادی موثرتر و سریعتری هم به صورت *in vivo* و هم *in vitro* نشان داد. با این حال فراهمی این پانسمان در طولانی مدت به دلیل نم پذیری بستر PVP آن نیازمند پژوهش بیشتر برای استفاده در کاربردهای بالینی است [112]. در پژوهشی دیگر Li و همکارانش (2019)، با بهره‌گیری از سطح آبگریز با نانوالیاف کربن (CNF) تثبیت شده بر آن، پانسمانی هموستاز ساختند. CNF به واسطه خاصیت بسیار آبگریز خود سبب تسریع رشد فیبرین و به دنبال آن انعقاد سریع خون می‌شود و به

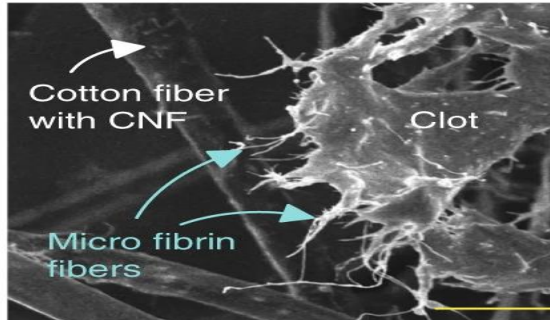
درخواست از طریق RFID به کامپیوتر و یا تلفن هوشمند منتقل می‌شد [107] افزایش سطح گلوکز نیز می‌تواند سبب تاخیر در بهبود زخم و تبدیل آن به زخم مزمن شود. پانسمان‌های با قابلیت نظارت بر غلظت گلوکز از طریق آگاه نمودن ما از تغییرات سطح گلوکز داخلی می‌توانند سبب درمان موثرتر زخم‌ها، به خصوص زخم‌های دیابتی، شوند [108 و 40]. Zhu و همکارانش (2020)، به منظور نظارت بر مقادیر pH و گلوکز در زخم‌های دیابتی و با بهره‌گیری از نشانگر pH (فنول رد) و آنزیم‌های گلوکز (گلوکز اکسیداز GOx و هرس ردیش پراکسیداز HRP) پانسمانی چند عملکردی ساختند. تغییرات اندازه pH و گلوکز به صورت رنگ‌های قابل مشاهده از طریق اندازه‌گیری شدت سیگنال RGB عکس‌های گرفته شده توسط تلفن-های هوشمند نشان داده شد. این پانسمان همچنین با ایجاد یک محیط مرطوب، بهبود زخم‌های دیابتی را تسهیل نمود. مشکل این پانسمان استفاده از پلی کربوکسی بتائین به عنوان جزء اصلی تشکیل دهنده آن بود. از آنجایی که این ماده هنوز مورد تایید FDA قرار نگرفته است، استفاده از این پانسمان با محدودیت همراه است [109]. در پژوهشی دیگر Jankowska و همکارانش (2017)، با بهره‌گیری از سیستم حسگر فلورسنت، پانسمانی هوشمند برای بررسی وضعیت زخم از طریق نظارت بر pH و غلظت گلوکز ساختند. به منظور ایجاد لایه نظارتی در این پانسمان، کربوکسی‌نافتوفلورسین³⁷ به عنوان رنگدانه فلورسنت نشانگر pH با حساسیت در گستره pH، 6-8 و نیز یک سیستم آنزیمی حساس به متابولیت بر ماتریکس زیست سازگاری از پلی ساکارید تثبیت شدند. مکانیزم نظارت این پانسمان با انجام دو واکنش آنزیمی گلوکز اکسیداز و به دنبال آن هرس ردیش پراکسیداز (HPR) صورت می‌گرفت؛ به گونه‌ای که آنزیم گلوکز اکسیداز بستری را برای HPR تولید می‌نمود. تغییرات غلظت به سیگنال فلورسنت تبدیل شده و امکان نظارت هم‌زمان pH و غلظت گلوکز را فراهم می‌کرد. طیف فلورسنت تغییر شدید شدت فلورسانس این رنگدانه را در ترشحات مصنوعی زخم تایید نمود. همچنین، با تغییر شدت فلورسانس در گستره pH 6 تا 7/7 این رنگدانه

³⁸ polyvinylpyrrolidone

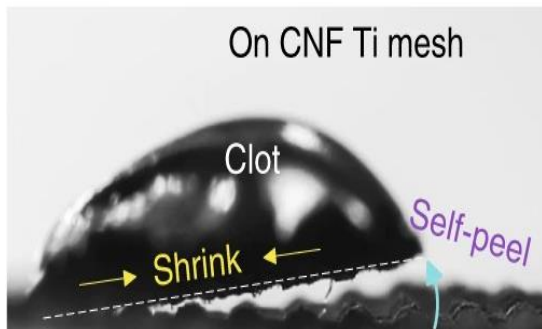
³⁹ kaolinite

³⁷ carboxynaphthofluorescein

شکل 4. تصاویر میکروسکوپ الکترونی SEM از الیاف اکتروریسی شده PVP به همراه نانورس. نانو صفحات کانولینیت به صورت یکنواخت پراکنده شده و قسمتی از آن‌ها در معرض فیبرهای PVP قرار گرفته است [112]



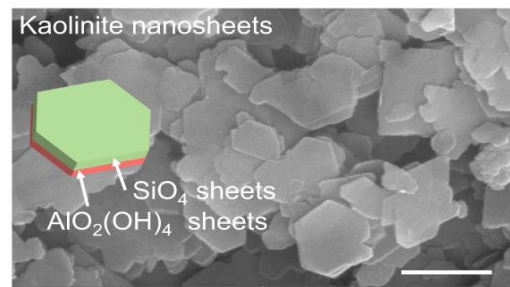
شکل 5. شکل 2. تصاویر میکروسکوپ الکترونی SEM از چسبیدن میکرو الیاف-های فیبرین به فیبرهای کتان پوشش داده شده با CNF پس از انقباض لخته [113]



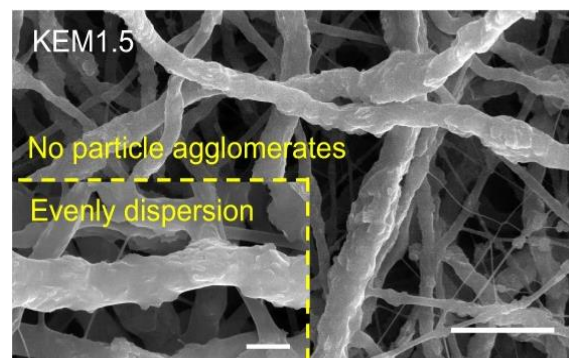
شکل 6. تصاویر میکروسکوپ الکترونی SEM از جدا شدن خود به خودی لخته از سطح شبکه CNFTi [113]

صورت چشمگیری مانع از اتصال باکتری به بستر زخم می‌شود. افزون بر این، کمینه میزان تماس بین لخته خون و سطح آگریز CNF منجر به جدا شدن خود به خودی لخته پس از انقباض آن می‌شود (شکل 5 و 6) [113].

به منظور پاسخ به ملزومات بالینی پانسمان‌ها، Yang و همکارانش (2021)، پانسمانی چند منظوره تهیه کردند. لایه انعقادی این پانسمان می‌توانست سبب توقف سریع خونریزی شود. در عین حال، لایه تشخیصی آن برای نظارت بر کلونی باکتریایی به صورت فلورسانس و *real-time* افزوده شد. به هنگام وقوع عفونت، این پانسمان نوین با هدف درمان ضد باکتریایی فوتودینامیک به صورت *in-situ*، می‌تواند مورد تابش قرار گیرد. این پانسمان در توقف خونریزی، بستن سریع زخم و نیز از بین بردن پاتون‌های باکتریایی عملکرد خوبی از خود نشان داد و سبب پاسخ التهابی نشد [111].



شکل 3. تصاویر میکروسکوپ الکترونی SEM از نانوصفحات کانولینیت [112]



جدول 4- نمونه‌هایی از پانسمان‌های تجاری سازی شده با قابلیت انعقاد

| مواد | نمونه‌هایی از پانسمان‌های | مزایا | معایب |
|------|---------------------------|-------|-------|
|------|---------------------------|-------|-------|

| تجاری | | |
|------------|-----------|---|
| چسب فیبرین | Evicel® | استفاده آسان، عملکرد انعقادی موثر با هیپارین |
| ژلاتین | Gelitace® | pH طی 4-6 هفته جذب می‌شود، خنثی |
| کلاژن | Instat® | کاهش خونریزی، دارای مساحت سطح بالا، سبب قطع خونریزی طی 2-5 دقیقه می‌شود |
| کیتوزان | Celox® | کاهش زمان انقباض جهت جلوگیری از خون |

های با قابلیت تسریع انعقاد خون را مورد بررسی و مطالعه قرار دادیم. مطالعات متعددی در زمینه این پانسمان‌ها صورت گرفته است که همگی قابلیت بالقوه آن‌ها را در راستای بهبود فرایند زخم نشان می‌دهند؛ با این حال، کاربرد بالینی پانسمان‌های هوشمند با چالش‌هایی روبه روست که استفاده از آن‌ها را محدود می‌نماید. برای نمونه، ممکن است در پانسمان‌های پاسخ دهنده به محرک رهش غیر اختصاصی در غیاب محرک‌های زیستی صورت گیرد. این امر در داربست‌های پاسخ دهنده به pH مشاهده شده است؛ به گونه‌ای که تورم داربست و به دنبال آن رهش عامل درمانی با تغییرات مربوط به میزان رطوبت در محیط زخم و نه در پاسخ به تغییرات pH صورت گرفت [115]. افزون‌بر این، در زمینه پانسمان‌های خود بهبود یابنده با قابلیت نظارت، امکان دریافت سیگنال یکپارچه و پیوسته از ریزمحیط زخم با وجود تحرک زیاد و عدم تماس مداوم حسگر با زخم چالش برانگیز است. همچنین، بحث عدم سمیت، تجاری سازی و نیز تولید انبوه پانسمان‌های هوشمند به واسطه سیستم پیچیده‌شان از جمله دیگر موضوعاتی هستند که می‌بایست پیش از استفاده بالینی از آن‌ها مورد ملاحظه قرار گیرند. بنابراین، به نظر می‌رسد در آینده تحقیقات در زمینه طراحی و توسعه پانسمان‌های هوشمند بر برطرف نمودن نقص‌های کنونی آن‌ها و نیز افزودن قابلیت‌های جدید همچون کنترل و تنظیم پانسمان‌ها از راه دور توسط پزشک متمرکز شوند.

6-منابع

[1] Liang Y, He J, Guo B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. ACS Nano.

5- نتیجه گیری و چشم انداز

با وجود پیشرفت‌های قابل ملاحظه در دهه‌های اخیر، مشکلات مربوط به بهبود زخم با آمار مرگ و میر صدها هزار نفری به طور سالیانه همچنان یک مشکل جهانی و نیز یک چالش اقتصادی در سیستم بهداشت جهانی هستند. پانسمان‌های رایج سنتی با داشتن عملکرد محدود نمی‌توانند ریزمحیط مطلوبی برای کمک به فرایند بهبود زخم ایجاد نمایند. از این‌رو، طراحی و تولید پانسمان‌های چند عملکردی به جهت تسریع فرایند درمان و نیز کاهش بروز مشکلات مربوط به زخم همچون عفونت از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. اخیراً درک عمیق‌تر مسیرهای زیست-شیمیایی مربوط به فرایند بهبود زخم که تا پیش‌تر ناشناخته بودند، به همراه پیشرفت‌های سریع در حوزه‌های مختلف علوم از جمله نانوفناوری سبب ساخت پانسمان‌های هوشمند شده است. پانسمان‌های زخم هوشمند می‌توانند با زخم‌ها برهم‌کنش داشته باشند و با استفاده از حسگرها و یا مواد هوشمندی همچون مواد پاسخ دهنده به محرک و مواد خود بهبود یابنده تغییرات محیط زخم را حس نموده و در پاسخ به آن واکنش نشان دهند. در این مطالعه مروری، ما انواع پانسمان‌های زخم هوشمند شامل پانسمان‌های بیومکانیکی با قابلیت تسریع بسته شدن زخم، پانسمان‌های پاسخ دهنده به محرک‌های داخلی بدن و نیز محرک‌های خارجی، پانسمان‌های خود حذف شونده به منظور پرهیز از تعویض مداوم پانسمان، پانسمان‌های خود بهبود شونده برای زخم‌های متحرک همچون زخم مفاصل، پانسمان‌های چند عملکردی با قابلیت نظارت بر زخم و نیز پانسمان-



- approaches? *BMC Immunol.* 2017;18(Suppl 1). DOI:10.1186/s12865-017-0207-y
- [11] Jaffary F, Nilforoushzadeh MA, Sharifian H, Mollabashi Z. Wound healing in animal models: Review article. Vol. 75, *Tehran University Medical Journal*. Tehran University of Medical Sciences; 2017. p. 471–9.
- [12] Lloyd G, Friedman G, Jafri S, Schult G, Fridman A, Harding K. Gas plasma ^{دنیای نانو} Medical uses and developments in wound care. *Plasma Process Polym.* 2010;7(3-4):194–211. DOI:10.1002/ppap.200900097
- [13] Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules.* 2021;11(5):1–25. DOI:10.3390/biom11050700
- [14] Chakraborty C, Gupta B, Ghosh SK. Mobile metadata assisted community database of chronic wound images. *Wound Med.* 2014;6(September):34–42. DOI:10.1016/j.wndm.2014.09.002
- [15] Savadkoohi H, Barasteh S, Ebadi A, Ashrafizadeh H, Akbarzadeh Amirdehi M, Safdari A, et al. Psychometric properties of Persian version of wound-QOL questionnaire among older adults suffering from chronic wounds. *Front Psychol.* 2023;13(January):1–9. DOI:10.3389/fpsyg.2022.1041754
- [16] Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surg.* 2008 Feb 1;26(2):31–7. DOI:10.1016/J.MPSUR.2007.11.005
- [17] Wynn M. The impact of infection on the four stages of acute wound healing: An overview. *Wounds UK.* 2021;17(2):26–32.
- [18] Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of Wound Healing. *Curr Dermatol Rep.* 2018 Dec 1;7(4):350–8. DOI:10.1007/S13671-018-0234-9/FIGURES/2
- [19] Yussuf SJM, Omar E, Pai DR, Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian J Plast Surg.* 2012 2021;15(8):12687–722. DOI:10.1021/acsnano.1c04206
- [2] Mohammadi A, Salehi N. Polyurethane / natural polymer blends nanofibers for application as electrospun wound dressings. *Polymerization.* 2022;12(3):15–29. DOI:10.22063/BASPARESH.2021.2954.1567
- [3] Rezvani Ghomi E, Khalili S, Nouri Khorasani S, Esmaeely Neisiany R, Ramakrishna S. Wound dressings: Current advances and future directions. *J Appl Polym Sci.* 2019;136(27):1–12. DOI:10.1002/app.47738
- [4] Wang Y, Guo M, He B, Gao B. Intelligent Patches for Wound Management: In Situ Sensing and Treatment. *Anal Chem.* 2021;93(11):4687–96. DOI:10.1021/acs.analchem.0c04956
- [5] Prasathkumar M, Sadhasivam S. Chitosan/Hyaluronic acid/Alginate and an assorted polymers loaded with honey, plant, and marine compounds for progressive wound healing — Know-how. *Int J Biol Macromol.* 2021;186(April):656–85. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.07.067
- [6] Aljghami ME, Saboor S, Amini-Nik S. Emerging Innovative Wound Dressings. *Ann Biomed Eng.* 2019;47(3):659–75. DOI:10.1007/s10439-018-02186-w
- [7] Li R, Liu K, Huang X, Li D, Ding J, Liu B, et al. Bioactive Materials Promote Wound Healing through Modulation of Cell Behaviors. 2022;2105152:1–22. DOI:10.1002/advs.202105152
- [8] Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Med.* 2020 Mar 1;28:100179. DOI:10.1016/J.WNDM.2020.100179
- [9] Subramaniam T, Fauzi MB. The Role of Calcium in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):64–86. DOI: 10.3390/ijms22126486
- [10] Garraud O, Hozzein WN, Badr G. Wound healing: Time to look for intelligent, “natural” immunological



- Adv Healthc Mater. 2021;10(16):1–32. DOI:10.1002/adhm.202100477
- [29] Rani Raju N, Silina E, Stupin V, Manturova N, Chidambaram SB, Achar RR. Multifunctional and Smart Wound Dressings—A Review on Recent Research Advancements in Skin Regenerative Medicine. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1–22. DOI:10.3390/pharmaceutics14081574
- [30] Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - A review. *Biomed*. 2015;5(4):24–8. DOI:10.7603/s40681-015-0022-9
- [31] Tavakoli S, Klar AS. Advanced hydrogels as wound dressings. *Biomolecules*. 2020;10(8):1–20. DOI:10.3390/biom10081169
- [32] Liu Y, Song S, Liu S, Zhu X, Wang P. Application of Nanomaterial in Hydrogels Related to Wound Healing. *J Nanomater*. 2022;2022. DOI:10.1155/2022/4656037
- [33] Barros Almeida I, Garcez Barretto Teixeira L, Oliveira De Carvalho F, Ramos Silva É, Santos Nunes P, Viana Dos Santos MR, et al. Smart dressings for wound healing: A review. *Adv Skin Wound Care*. 2021;34(2):1–8. DOI:10.1097/01.ASW.0000725188.95109.68
- [34] Mirhaj M, Labbaf S, Tavakoli M, Seifalian AM. Emerging treatment strategies in wound care. *Int Wound J*. 2022;19(7):1934–54. DOI:10.1111/iwj.13786
- [35] Fleck CA. Wound assessment parameters and dressing selection. *Adv Skin Wound Care*. 2006;19(7):364–70. DOI:10.1097/00129334-200609000-00011
- [36] Zhou L, Min T, Bian X, Dong Y, Zhang P, Wen Y. Rational Design of Intelligent and Multifunctional Dressing to Promote Acute / Chronic Wound Healing. *ACS Appl Bio Mater*. 2022;5(9):4055–85. DOI:10.1021/acsabm.2c00500
- [37] Tang N, Zheng Y, Cui D, Haick H. Multifunctional Dressing for Wound Diagnosis and Rehabilitation. *Adv Healthc Mater*;45(2):220–8. DOI:10.4103/0970-0358.101282
- [20] Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009 Jul 1;23(4):177–89. DOI:10.1016/J.BLRE.2009.04.001
- [21] Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012 Aug;49(1):35–43. DOI:10.1159/000339613
- [22] Kurek-Górecka A, Komosinska-Vassev K, Rzepecka-Stojko A, Olczyk P. Bee Venom in Wound Healing. *Molecules*. 2020;26(1):1–13. DOI:10.3390/molecules26010148
- [23] Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e23. DOI:10.1017/S1462399411001943
- [24] Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):219. DOI:10.1177/0022034509359125
- [25] Firlar I, Altunbek M, McCarthy C, Ramalingam M, Camci-Unal G. Functional Hydrogels for Treatment of Chronic Wounds. *Gels*. 2022;8(2):1–23. DOI:10.3390/gels8020127
- [26] Badr G, Hozzein WN, Badr BM, Al Ghamdi A, Saad Eldien HM, Garraud O. Bee Venom Accelerates Wound Healing in Diabetic Mice by Suppressing Activating Transcription Factor-3 (ATF-3) and Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)-Mediated Oxidative Stress and Recruiting Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells. *J Cell Physiol*. 2016;231(10):2159–71. DOI:10.1002/jcp.25328
- [27] Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 SUPPL.):1–32. DOI:10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9
- [28] Farahani M, Shafiee A. Wound Healing: From Passive to Smart Dressings.



- Mater. 2020;32(23):9937–53.
DOI:10.1021/acs.chemmater.0c02823
- [46] Vakil AU, Ramezani M, Monroe MBB. Antimicrobial Shape Memory Polymer Hydrogels for Chronic Wound Dressings. ACS Appl Bio Mater. 2022;5(11):5199–209.
DOI:10.1021/acsabm.2c00617
- [47] Li M, Chen J, Shi M, Zhang H, Ma PX, Guo B. Electroactive anti-oxidant polyurethane elastomers with shape memory property as non-adherent wound dressing to enhance wound healing. Chem Eng J. 2019 Nov 1;375:121999.
DOI:10.1016/J.CEJ.2019.121999
- [48] Naseri E, Ahmadi A. A review on wound dressings: Antimicrobial agents, biomaterials, fabrication techniques, and stimuli-responsive drug release. Eur Polym J. 2022;173(January):111293.
DOI:10.1016/j.eurpolymj.2022.111293
- [49] Haidari H, Kopecki Z, Sutton AT, Garg S, Cowin AJ, Vasilev K. Ph-responsive “smart” hydrogel for controlled delivery of silver nanoparticles to infected wounds. Antibiotics. 2021;10(1):1–15.
DOI:10.3390/antibiotics10010049
- [50] Kiaee G, Mostafalu P, Samandari M, Sonkusale S. A pH-Mediated Electronic Wound Dressing for Controlled Drug Delivery. Adv Healthc Mater. 2018 Sep 1;7(18):1800396.
DOI:10.1002/ADHM.201800396
- [51] Hendi A, Hassan MU, Elsherif M, Alqattan B, Park S, Yetisen AK, et al. Healthcare Applications of pH-Sensitive Hydrogel-Based Devices: A Review. Int J Nanomedicine. 2020 Jun 2;15:3887–901. DOI:10.2147/IJN.S245743
- [52] Wang T, Zheng Y, Shi Y, Zhao L. pH-responsive calcium alginate hydrogel laden with protamine nanoparticles and hyaluronan oligosaccharide promotes diabetic wound healing by enhancing angiogenesis and antibacterial activity. Drug Deliv Transl Res 2018 91. 2018 Dec 2021;10(22):1–12.
DOI:10.1002/adhm.202101292
- [38] Callaghan SO, Galvin P, Moore Z, Derwin R, Mahony CO. ‘ Smart Dressings ’ for Advanced Woundcare : A Review. J Wound Care. 2020;29 7(July):394–406.
DOI:10.12968/jowc.2020.29.7.394
- [39] Minsart M, Van Vlierberghe S, Dubruel P, Mignon A. Commercial wound dressings for the treatment of exuding wounds: An in-depth physico-chemical comparative study. Burn Trauma. 2022;10(June).
DOI:10.1093/burnst/tkac024
- [40] Dong R, Guo B. Smart wound dressings for wound healing. Nano Today. 2021;41:101290.
DOI:10.1016/j.nantod.2021.101290
- [41] Deng J, Tang Y, Zhang Q, Wang C, Liao M, Ji P, et al. A Bioinspired Medical Adhesive Derived from Skin Secretion of *Andrias davidianus* for Wound Healing. Adv Funct Mater. 2019;29(31):1–13.
DOI:10.1002/adfm.201809110
- [42] Takaya K, Okabe K, Ishigami A, Imbe Y, Kanazawa H. Actin cable formation and epidermis – dermis positional relationship during complete skin regeneration. Sci Rep. 2022;(0123456789):1–16.
DOI:10.1038/s41598-022-18175-y
- [43] Blacklow SO, Li J, Freedman BR, Zeidi M, Chen C, Mooney DJ. Bioinspired mechanically active adhesive dressings to accelerate wound closure. Sci Adv. 2019;5(July):1–10.
DOI: 10.1126/sciadv.aaw3963
- [44] Luan F, Wei L, Zhang J, Tan W, Chen Y, Dong F, et al. Preparation and characterization of quaternized chitosan derivatives and assessment of their antioxidant activity. Molecules. 2018;23(3).
DOI:10.3390/molecules23030516
- [45] Li M, Liang Y, He J, Zhang H, Guo B. Two-Pronged Strategy of Biomechanically Active and Biochemically Multifunctional Hydrogel Wound Dressing to Accelerate Wound Closure and Wound Healing. Chem

- [59] Zeng Q, Qi X, Shi G, Zhang M, Haick H. Wound Dressing: From Nanomaterials to Diagnostic Dressings and Healing Evaluations. *ACS Nano*. 2022;16(2):1708–33. DOI:10.1021/acsnano.1c08411
- [60] Yang N, Zhu M, Xu G, Liu N, Yu C. A near-infrared light-responsive multifunctional nanocomposite hydrogel for efficient and synergistic antibacterial wound therapy and healing promotion. *J Mater Chem B*. 2020;8(17):3908–17. DOI:10.1039/d0tb00361a
- [61] Zhao X, Liang Y, Huang Y, He J, Han Y, Guo B. Physical Double-Network Hydrogel Adhesives with Rapid Shape Adaptability, Fast Self-Healing, Antioxidant and NIR/pH Stimulus-Responsiveness for Multidrug-Resistant Bacterial Infection and Removable Wound Dressing. *Adv Funct Mater*. 2020;30(17):1–18. DOI:10.1002/adfm.201910748
- [62] Hada V, Malvi D, Mili M, Khan MM, Chaturvedi G, Hashmi SAR, et al. MXenes: promising 2D materials for wound dressing applications - a perspective review. *Mater Adv*. 2022;3(20):7445–62. DOI:10.1039/d1ma01199e
- [63] Yang X, Zhang C, Deng D, Gu Y, Wang H, Zhong Q. Multiple Stimuli-Responsive MXene-Based Hydrogel as Intelligent Drug Delivery Carriers for Deep Chronic Wound Healing. *Small*. 2022;18(5):1–10. DOI:10.1002/smll.202104368
- [64] Brandi C, Grimaldi L, Nisi G, Brafa A, Campa A, Calabrò M, et al. The Role of Carbon Dioxide Therapy in the Treatment of Chronic Wounds. *In Vivo (Brooklyn)*. 2010;24(2).
- [65] Wu M, Lu Z, Wu K, Nam C, Zhang L, Guo J. Recent advances in the development of nitric oxide-releasing biomaterials and their application potentials in chronic wound healing. *J Mater Chem B*. 2021 Sep 15;9(35):7063–75. DOI:10.1039/D1TB00847A
- 5;9(1):227–39. DOI:10.1007/S13346-018-00609-8
- [53] Jose M, Bronckaers A, Kumar RSN, Reenaers D, Vandenryt T, Thoelen R, et al. Stretchable printed device for the simultaneous sensing of temperature and strain validated in a mouse wound healing model. *Sci Reports* 2022 121. 2022 Jun 16;12(1):1–14. DOI:10.1038/s41598-022-13834-6
- [54] Castillo-Henríquez L, Castro-Alpízar J, Lopretti-Correa M, Vega-Baudrit J. Exploration of bioengineered scaffolds composed of thermo-responsive polymers for drug delivery in wound healing. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–25. DOI:10.3390/ijms22031408
- [55] Andrgie AT, Darge HF, Mekonnen TW, Birhan YS, Hanurry EY, Chou HY, et al. Ibuprofen-loaded heparin modified thermosensitive hydrogel for inhibiting excessive inflammation and promoting wound healing. *Polymers (Basel)*. 2020;12(11):1–18. DOI:10.3390/polym12112619
- [56] Dong Y, Zhuang H, Hao Y, Zhang L, Yang Q, Liu Y, et al. Poly(N-isopropylacrylamide)/poly(γ -glutamic acid) thermo-sensitive hydrogels loaded with superoxide dismutase for wound dressing application. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:1939–50. DOI:10.2147/IJN.S235609
- [57] Montaser AS, Rehan M, El-Naggar ME. pH-Thermosensitive hydrogel based on polyvinyl alcohol/sodium alginate/N-isopropyl acrylamide composite for treating re-infected wounds. *Int J Biol Macromol*. 2019;124:1016–24. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.252
- [58] Cao J, Su M, Hasan N, Lee J, Kwak D, Kim DY, et al. Nitric oxide-releasing thermoresponsive pluronic f127/alginate hydrogel for enhanced antibacterial activity and accelerated healing of infected wounds. *Pharmaceutics*. 2020;12(10):1–14. DOI:10.3390/pharmaceutics12100926



healing. *J Mater Chem B*. 2022 May 11;10(18):3501–11.

DOI:10.1039/D2TB00126H

[74] Zhao L, Niu L, Liang H, Tan H, Liu C, Zhu F. PH and Glucose Dual-Responsive Injectable Hydrogels with Insulin and Fibroblasts as Bioactive Dressings for Diabetic Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Nov 1;9(43):37563–74. DOI:10.1021/ACSAMI.7B09395/ASSET/IMAGES/MEDIUM/AM-2017-09395S_0008.GIF

[75] Amit Soneja, Magdalena Drews TM. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing - PubMed. *Pharmacol Reports*. 2005;57:108–19.

[76] Wu H, Li F, Wang S, Lu J, Li J, Du Y, et al. Ceria nanocrystals decorated mesoporous silica nanoparticle based ROS-scavenging tissue adhesive for highly efficient regenerative wound healing. *Biomaterials*. 2018 Jan 1;151:66–77. DOI:10.1016/J.BIOMATERIALS.2017.10.018

[77] Du S, Liu H, Lei T, Xie X, Wang H, He X, et al. Mangiferin: An effective therapeutic agent against several disorders (Review). *Mol Med Rep*. 2018;18(6):4775–86. DOI:10.3892/mmr.2018.9529

[78] Wu Y, Wang Y, Long L, Hu C, Kong Q, Wang Y. A spatiotemporal release platform based on pH/ROS stimuli-responsive hydrogel in wound repairing. *J Control Release*. 2022 Jan 1;341:147–65. DOI:10.1016/J.JCONREL.2021.11.027

[79] Lu H, Yuan L, Yu X, Wu C, He D, Deng J. Recent advances of on-demand dissolution of hydrogel dressings. *Burn Trauma*. 2018;6(1):1–13. DOI:10.1186/s41038-018-0138-8

[80] Bhattarai N, Ramay HR, Gunn J, Matsen FA, Zhang M. PEG-grafted chitosan as an injectable thermosensitive hydrogel for sustained protein release. *J Control Release*. 2005 Apr 18;103(3):609–24. DOI:10.1016/J.JCONREL.2004.12.019

[66] Zhuang J, Ying M, Spiekermann K, Holay M, Zhang Y, Chen F, et al. Biomimetic Nanoemulsions for Oxygen Delivery In Vivo. *Adv Mater*. 2018 Dec 6;30(49). DOI:10.1002/ADMA.201804693

[67] Liu H, Zhu X, Guo H, Huang H, Huang S, Huang S, et al. Nitric oxide released injectable hydrogel combined with synergistic photothermal therapy for antibacterial and accelerated wound healing. *Appl Mater Today*. 2020 Sep 1;20:100781.

DOI:10.1016/J.APMT.2020.100781

[68] Li WP, Su CH, Wang SJ, Tsai FJ, Chang CT, Liao MC, et al. CO₂ Delivery to Accelerate Incisional Wound Healing Following Single Irradiation of Near-Infrared Lamp on the Coordinated Colloids. *ACS Nano*. 2017 Jun 27;11(6):5826–35. DOI:10.1021/ACSNANO.7B01442/SUPPL_FILE/NN7B01442_SI_001.PDF

[69] Long L, Liu W, Hu C, Yang L, Wang Y. Construction of multifunctional wound dressings with their application in chronic wound treatment. *Biomater Sci*. 2022 Jul 26;10(15):4058–76.

DOI:10.1039/D2BM00620K

[70] Okonkwo UA, Dipietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 3;18(7). DOI:10.3390/IJMS18071419

[71] Wu J, Xu Z, Liu G, Huang J. Novel glucose-responsive antioxidant hybrid hydrogel for enhanced diabetic wound repair. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022 Feb 16;14(6):7680–9. DOI:10.1021/ACSAMI.1C23461/SUPPL_FILE/AM1C23461_SI_001.PDF

[72] Xu, Z., Liu, G., Li Q et al. A novel hydrogel with glucose-responsive hyperglycemia regulation and antioxidant activity for enhanced diabetic wound repair. 2022;15(6). DOI:10.1007/s12274-022-4192-y

[73] Guo Z, Liu H, Shi Z, Lin L, Li Y, Wang M, et al. Responsive hydrogel-based microneedle dressing for diabetic wound



azobenzene group. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp.* 2009 Dec 5;352(1-3):24-30.

DOI:10.1016/J.COLSURFA.2009.09.044

[88] Wu H, Qin Z, Yu X, Li J, Lv H, Yang X. On-demand removable hydrogels based on photolabile cross-linkings as wound dressing materials. *J Mater Chem B.* 2019 Sep 25;7(37):5669-76.

DOI:10.1039/C9TB01544B

[89] Zhang A, Liu Y, Qin D, Sun M, Wang T, Chen X. Research status of self-healing hydrogel for wound management: A review. *Int J Biol Macromol.* 2020;164:2108-23.

DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.109

[90] Li M, Liang Y, Liang Y, Pan G, Guo B. Injectable stretchable self-healing dual dynamic network hydrogel as adhesive anti-oxidant wound dressing for photothermal clearance of bacteria and promoting wound healing of MRSA infected motion wounds. *Chem Eng J.* 2022 Jan 1;427:132039.

DOI:10.1016/J.CEJ.2021.132039

[91] Li S, Wang L, Zheng W, Yang G, Jiang X. Rapid Fabrication of Self-Healing, Conductive, and Injectable Gel as Dressings for Healing Wounds in Stretchable Parts of the Body. *Adv Funct Mater.* 2020;30(31):1-12.

DOI:10.1002/adfm.202002370

[92] Yu R, Li Z, Pan G, Guo B. Antibacterial conductive self-healable supramolecular hydrogel dressing for infected motional wound healing. *Sci China Chem* 2022. 2022 Sep 13;1-14.

DOI:10.1007/S11426-022-1322-5

[93] Qu J, Zhao X, Liang Y, Zhang T, Ma PX, Guo B. Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing. *Biomaterials.* 2018 Nov 1;183:185-99.

DOI:10.1016/J.BIOMATERIALS.2018.08.044

[81] op 't Veld RC, van den Boomen OI, Lundvig DMS, Bronkhorst EM, Kouwer PHJ, Jansen JA, et al. Thermosensitive biomimetic polyisocyanopeptide hydrogels may facilitate wound repair. *Biomaterials.* 2018 Oct 1;181:392-401.

DOI:10.1016/J.BIOMATERIALS.2018.07.038

[82] Konetski D, Mavila S, Wang C, Worrell B, Bowman CN. Production of dynamic lipid bilayers using the reversible thiol-thioester exchange reaction. *Chem Commun.* 2018 Jul 17;54(58):8108-11.

DOI:10.1039/C8CC03471K

[83] Wang L, Li L, Wang X, Huang D, Yang F, Shen H, et al. UV-triggered thiol-disulfide exchange reaction towards tailored biodegradable hydrogels. *Polym Chem.* 2016 Feb 9;7(7):1429-38.

DOI:10.1039/C5PY01925G

[84] Zhao Y, Li Z, Li Q, Yang L, Liu H, Yan R, et al. Transparent Conductive Supramolecular Hydrogels with Stimuli-Responsive Properties for On-Demand Dissolvable Diabetic Foot Wound Dressings. *Macromol Rapid Commun.* 2020;41(24):1-11.

DOI:10.1002/marc.202000441

[85] Konieczynska MD, Villa-Camacho JC, Ghobril C, Perez-Viloria M, Tevis KM, Blessing WA, et al. On-Demand Dissolution of a Dendritic Hydrogel-based Dressing for Second-Degree Burn Wounds through Thiol-Thioester Exchange Reaction. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016 Aug 16;55(34):9984-7.

DOI:10.1002/ANIE.201604827

[86] Hua Y, Gan Y, Li P, Song L, Shi C, Bao C, et al. Moldable and Removable Wound Dressing Based on Dynamic Covalent Cross-Linking of Thiol-Aldehyde Addition. *ACS Biomater Sci Eng.* 2019;5(8):4048-53.

DOI:10.1021/acsbiomaterials.9b00459

[87] Song B, Zhao J, Wang B, Jiang R. Synthesis and self-assembly of new light-sensitive Gemini surfactants containing an



- therapy? *Arch Dermatol Res.* 2007;298(9):413–20. DOI:10.1007/s00403-006-0713-x
- [103] Pal A, Goswami D, Cuellar HE, Castro B, Kuang S, Martinez R V. Early detection and monitoring of chronic wounds using low-cost, omniphobic paper-based smart bandages. *Biosens Bioelectron.* 2018;117:696–705. DOI:10.1016/j.bios.2018.06.060
- [104] Pusta A, Tertiş M, Cristea C, Mirel S. Wearable sensors for the detection of biomarkers for wound infection. *Biosensors.* 2022;12(1):1–20. DOI:10.3390/bios12010001
- [105] Lou D, Pang Q, Pei X, Dong S, Li S, Tan W qiang, et al. Flexible wound healing system for pro-regeneration, temperature monitoring and infection early warning. *Biosens Bioelectron.* 2020 Aug 15;162. DOI:10.1016/J.BIOS.2020.112275
- [106] Pang Q, Lou D, Li S, Wang G, Qiao B, Dong S, et al. Smart Flexible Electronics-Integrated Wound Dressing for Real-Time Monitoring and On-Demand Treatment of Infected Wounds. *Adv Sci (Weinheim, Baden-Wurtemberg, Ger.* 2020 Mar 1;7(6). DOI:10.1002/ADVS.201902673
- [107] Kassal P, Kim J, Kumar R, De Araujo WR, Steinberg IM, Steinberg MD, et al. Smart bandage with wireless connectivity for uric acid biosensing as an indicator of wound status. *Electrochem commun.* 2015;56:6–10. DOI:10.1016/j.elecom.2015.03.018
- [108] Velandar P, Theopold C, Hirsch T, Bleiziffer O, Zuhaili B, Fossum M, et al. Impaired wound healing in an acute diabetic pig model and the effects of local hyperglycemia. *Wound Repair Regen.* 2008 Mar;16(2):288–93. DOI:10.1111/J.1524-475X.2008.00367.X
- [109] Zhu Y, Zhang J, Song J, Yang J, Du Z, Zhao W, et al. A Multifunctional Pro-Healing Zwitterionic Hydrogel for Simultaneous Optical Monitoring of pH
- [94] Qiao B, Pang Q, Yuan P, Luo Y, Ma L. Smart wound dressing for infection monitoring and NIR-triggered antibacterial treatment. *Biomater Sci.* 2020;8(6):1649–57. DOI:10.1039/c9bm02060h
- [95] James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini ED, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2008;16(1):37–44. DOI:10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x
- [96] Mostafalu P, Tamayol A, Rahimi R, Ochoa M, Khalilpour A, Kiaee G, et al. Smart Bandage for Monitoring and Treatment of Chronic Wounds. *Small.* 2018;14(33). DOI:10.1002/smll.201703509
- [97] Bursle E, Robson J. Non-culture methods for detecting infection. *Aust Prescr.* 2016;39(5):171–5. DOI:10.18773/austprescr.2016.059
- [98] Zhang Z, Su R, Han F, Zheng Z, Liu Y, Zhou X, et al. A soft intelligent dressing with pH and temperature sensors for early detection of wound infection. *RSC Adv.* 2022;12(6):3243–52. DOI:10.1039/d1ra08375a
- [99] Tran HQ, Shahriar SMS, Yan Z, Xie J. Recent Advances in Functional Wound Dressings. *Adv Wound Care.* 2022;1–110. DOI:10.1089/wound.2022.0059
- [100] Singh H, Li W, Kazemian MR, Yang R, Yang C, Logsetty S, et al. Lipase-Responsive Electrospun Theranostic Wound Dressing for Simultaneous Recognition and Treatment of Wound Infection. *ACS Appl Bio Mater.* 2019;2(5):2028–36. DOI:10.1021/acsabm.9b00076
- [101] He M, Ou F, Wu Y, Sun X, Chen X, Li H, et al. Smart multi-layer PVA foam/CMC mesh dressing with integrated multi-functions for wound management and infection monitoring. *Mater Des.* 2020;194:108913. DOI:10.1016/j.matdes.2020.108913
- [102] Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: A new perspective for wound-

and Glucose in Diabetic Wound Treatment. *Adv Funct Mater.* 2020 Feb 1;30(6):1905493.

DOI:10.1002/ADFM.201905493

[110] Jankowska DA, Bannwarth MB, Schulenburg C, Faccio G, Maniura-Weber K, Rossi RM, et al. Simultaneous detection of pH value and glucose concentrations for wound monitoring applications. *Biosens Bioelectron.* 2017 Jan 15;87:312–9. DOI:10.1016/J.BIOS.2016.08.072

[111] Yu P, Zhong W. Hemostatic materials in wound care. *Burn Trauma.* 2021;9. DOI:10.1093/burnst/tkab019

[112] Cui Y, Huang Z, Lei L, Li Q, Jiang J, Zeng Q, et al. Robust hemostatic bandages based on nanoclay electrospun membranes. *Nat Commun.* 2021;12(1):1–11. DOI:10.1038/s41467-021-26237-4

[113] Li Z, Milionis A, Zheng Y, Yee M, Codispoti L, Tan F, et al. Superhydrophobic hemostatic nanofiber composites for fast clotting and minimal adhesion. *Nat Commun.* 2019;10(1). DOI:10.1038/s41467-019-13512-8

[114] Yang H, Liang Y, Wang J, Li Q, Li Q, Tang A, et al. Multifunctional wound dressing for rapid hemostasis, bacterial infection monitoring and photodynamic antibacterial therapy. *Acta Biomater.* 2021;135(xxxx):179–90.

DOI:10.1016/j.actbio.2021.08.037

[115] Schiffer D, Verient V, Luschnig D, Blokhuis-Arkes MHE, Palen J V.D., Gamerith C, et al. Lysozyme-responsive polymer systems for detection of infection. *Eng Life Sci.* 2015 May 1;15(4):368–75. DOI:10.1002/ELSC.201400145



دنیای
نانو

Wound Dressings: A Review on Current Methods, Application of Smart Materials and Nanostructured Wound Dressings

N.Farahani*, D.Jomehpour

Department of Medical Nanotechnology, IAU, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran
Position Islamic Azad University Tehran Medical Branch

Abstract: Complications regarding the treatment of cutaneous wounds bring about numerous social and economic problems for both patients and healthcare systems. Conventional wound dressings do not often fulfill the clinical requirements; therefore, smart, multifunctional wound dressings with potential to interact with the wound microenvironment are being developed to improve the process of wound healing. Various sensors and smart materials, namely stimuli-responsive materials are implemented in the development of such wound dressings to improve the efficacy and the speed of the wound healing process. In this review article, recent advances regarding smart wound dressings including biomechanical wound dressings, stimuli-responsive wound dressings, self-removal wound dressings, self-healing wound dressings for motional wounds and multifunctional wound dressings with monitoring capacity have been investigated. Furthermore, the utilized smart materials in these wound dressings in particular nanomaterials have been introduced. Finally, challenges with respect to the application of such wound dressings and prospective of the future

