

Modern Commercial Wound Dressings and Introducing New Wound Dressings for Wound Healing: A Review

Hadis Alipour¹, Mojtaba Koosha^{2*}, Mohamad Javad Sarraf Shirazi¹, and Ali Jebali³

1. Chemical and Polymer Engineering Group, Faculty of Engineering, Yazd University, Yazd, Iran

2. Biosystems Department, New Technology Engineering Faculty, Shahid Beheshti University, Zirab, Savadkooh, Mazandaran, Iran

3. Department of Laboratory Sciences, School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd 8916733754, Iran

Received: 3 November 2015, Accepted: 8 July 2016

Abstract

The skin is the largest organ in the body which protects the internal organs against external injury. When the skin is damaged, microorganisms attack easily and cause infection in humans. Many efforts have been made for development of new products to protect the skin from damage and dehydration. Because of the diversity in the wound dressing products, one may possibly be confused when choosing a suitable wound dressing. Although, protection of the wound from infection is one of the reasons for using a wound dressing, acceleration of wound healing process is the main goal. In this paper, we have reviewed several types of modern wound dressings regarding their efficiency in each stage of wound healing. Commercial wound dressings in the form of hydrogels, hydrocolloids, films, foams and nanofibers are introduced and their properties are discussed. Chitosan, alginate and honey are the main common polysaccharides which are usually used as wound dressing materials. The effect of these polysaccharides on wound healing is also described. Finally, the recently developed smart wound dressings which are able to detect the wound infection are presented.

Key Words

skin,
wound dressing,
wound healing,
chitosan,
alginate

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: m_koosha@sbu.ac.ir

مروری بر زخم‌پوش‌های تجاری مدرن و معرفی چند زخم‌پوش جدید ترمیم زخم

بسیار ش

فصلنامه علمی-ترویجی

سال ششم، شماره ۴

صفحه ۸۰-۶۵، ۱۳۹۵

ISSN: 2252-0449

حدیث عالیپور^۱، مجتبی کوشا^{۲*}، محمدجواد صراف شیرازی^۱، علی جبالی^۳
 ۱- یزد، دانشگاه یزد، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی شیمی و پلیمر
 ۲- مازندران، سوادکوه، زیراب، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی فناوری‌های نوین،
 گروه سامانه‌های زیستی
 ۳- یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، دانشکده پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی،
 کدپستی ۸۹۱۶۷۳۳۷۵۴

دریافت: ۱۳۹۴/۸/۱۲، پذیرش: ۱۳۹۵/۴/۱۸

امروزه زخم‌پوش‌ها یا پانسمان‌های تجاری مختلف توسعه یافته و به بازار معرفی شده‌اند. اما تنوع آن‌ها، انتخاب نوع مناسب را برای پرستار سخت می‌کند. اگر چه از مهم‌ترین دلایل استفاده از زخم‌پوش محافظت از زخم در برابر آلودگی و جلوگیری از عفونت است، اما در حقیقت، هدف اصلی استفاده از آن سرعت بخشیدن به روند ترمیم زخم است. در مقاله پیش رو، افزون بر مرور تاریخچه گسترش و انواع زخم‌پوش‌های تجاری نوین، سعی شده تا مشخص شود هر زخم‌پوش در کدام مرحله از بهبود زخم مؤثرتر عمل می‌کند. زخم‌پوش‌های تجاری به شکل‌های هیدروژل، هیدروکلوئید، فیلم، اسفنج و نانوالیاف معرفی شده و در زمینه خواص هر یک از آن‌ها بحث می‌شود. همچنین کیتوسان، آلژینات و عسل به‌عنوان مهم‌ترین پلی‌ساکاریدهای متداول در زخم‌پوش‌ها معرفی و اثر آن‌ها بر ترمیم زخم، شرح داده می‌شود. در نهایت، زخم‌پوش‌های هوشمندی بررسی می‌شوند که به‌تازگی توسعه یافته‌اند و می‌توانند عفونی‌شدن زخم را آشکار کنند.

چکیده



حدیث عالیپور



مجتبی کوشا



محمدجواد صراف شیرازی



علی جبالی

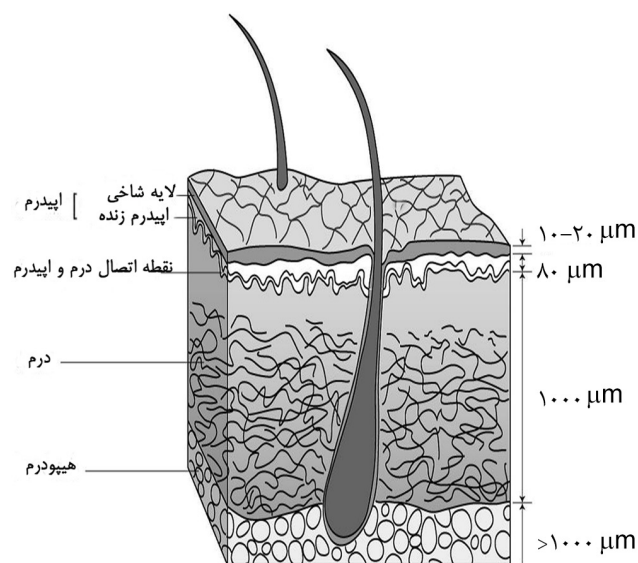
واژگان کلیدی

پوست،
 زخم‌پوش،
 ترمیم زخم،
 کیتوسان،
 آلژینات

مقدمه

پوست عضو بسیار مهمی برای حفاظت از اندام‌های داخلی بدن در برابر عوامل خارجی بوده و مانع ایجاد کم‌آبی در آن است که باید در برابر آسیب‌ها حفظ شود. میکروب‌ها در اثر آسیب دیدن پوست، به راحتی به بدن حمله می‌کنند. این موضوع سبب بروز عفونت شدید، ممانعت در انجام مراحل درمان و حتی بروز عوارض تهدیدکننده زندگی می‌شود. بدین منظور، تلاش‌های بسیاری برای توسعه مواد نوین، به منظور حفاظت از پوست آسیب دیده در برابر عفونت و کم‌آبی انجام یافته است.

پوست از سه لایه اپیدرم (epidermis)، درم (dermis) و هیپودرم (hypodermis) تشکیل شده است (شکل ۱). سطحی‌ترین لایه پوست، اپیدرم است که از بدن انسان در برابر محیط محافظت می‌کند. این لایه خود از لایه‌های مختلف تشکیل شده است. عمقی‌ترین لایه اپیدرم، لایه بازال (basal) است. در حقیقت، این لایه محل زایش سلول‌های پوستی است که بدین سبب لایه زایا نیز نامیده می‌شود. سلول‌های لانگرهانس (langerhans) که ایمنی پوست را بر عهده دارند، ملانوسیت‌ها (melanocyte) و آنزیم تیروزیناز (tyrosinase) که عهده دار تولید رنگ دانه‌های ملانین و تنظیم رنگ پوست هستند، در روپوست یا اپیدرم قرار دارند [۱]. لایه درم دارای بخش سطحی تر پاپیلاری (papillary) و عمقی تر رتیکولار (reticular) است. درم بین اپیدرم و هیپودرم قرار دارد. گیرنده‌های حسی پوست، غدد عرق، فولیکول مو، غدد سباسه (sebaceous glands)، غدد آپوکرین (apocrine)، عروق خونی و لنفی همه در این لایه قرار دارند.



شکل ۱- لایه‌های مختلف پوست شامل اپیدرم، درم و هیپودرم [۱].

هیپودرم به عنوان لایه بافت چربی بین درم و لایه عضلات قرار دارد. ضخامت این لایه باتوجه به سن، جنسیت، نژاد و تغذیه افراد متفاوت است. هیپودرم از نظر ساختار و کارکرد با درم از راه عصب و شبکه‌های عروقی و امتداد ضمامم درمی، مانند موها و انتهای عصب یکپارچه شده است [۲].

زخم، به هر گونه اذ دست رفتن یکپارچگی یا گسستگی انسجام لایه‌های پوست (اپیدرم، درم و هیپودرم) یا انسجام بافت‌های زیرپوستی اطلاق می‌شود. زخم ممکن است در اثر عوامل فیزیکی (برش جراحی، ضربه، فشار و اصابت گلوله) یا عوامل شیمیایی (سوختگی با اسید) ایجاد شود و بافت نرم، ماهیچه یا استخوان را نیز درگیر کند [۳].

انواع زخم‌ها

زخم حاد

به زخم‌هایی اطلاق می‌شود که شروع ناگهانی دارند. در فرد سالم معمولاً روند بهبود این نوع زخم به طور طبیعی انجام می‌شود و عوارضی برجا نمی‌گذارد. زخم‌های ناشی از حوادث، زخم‌های جراحی، سوختگی‌ها و محل‌های پیوند از جمله زخم‌های حاد هستند.

زخم‌های مزمن

این زخم‌ها شروع تدریجی دارند و روند درمانی آن‌ها به دلیل عواملی نظیر خون‌رسانی نامناسب، فشار موضعی، دیابت و سایر عوامل متوقف می‌شود [۳].

مراحل مختلف ترمیم زخم

التيام زخم پاسخ پویا به آسیب است. این فرایند اتفاق پیچیده و منظمی بوده و مستلزم تعامل میان انواع مختلف سلول‌ها، پروتئین‌های ساختاری، عوامل رشد و پروتئیناز (proteinase) است. سلول‌های ماست (mast cells) و درشت‌خوار (macrophage) نقش مهمی در ترمیم زخم دارند [۴]. صرف نظر از نوع زخم، فرایندهای یکسانی برای ترمیم زخم وجود دارد. مراحل بهبود زخم در پنج مرحله انعقاد، التهاب، مهاجرت، تکثیر و بازسازی مجدد بافت خلاصه می‌شود.

انعقاد و التهاب چند لحظه پس از وقوع آسیب اتفاق می‌افتند. در نتیجه این دو مرحله نقش مهمی در روند بهبود دارند. فیبرینوژن (fibrinogene) که ترکیبی مهم از بافت همبند (connective tissue) پوست است، با ایجاد شبکه فیبرین (fibrin) سبب انعقاد ترشحات

منفی بر سلامت بیمار داشته باشد. هدف اول در استفاده از زخم‌پوش‌های جدید، حذف ترشحات اضافی زخم و در عین حال، مرطوب نگه‌داشتن آن است [۷].

ویژگی‌های زخم‌پوش

مهم‌ترین ویژگی‌های زخم‌پوش مطلوب به‌شرح زیر است:

- داشتن قابلیت جذب ترشحات اضافه از روی زخم،
- حفظ و نگه‌داشتن رطوبت در محل زخم،
- داشتن قابلیت عبوردهی گاز،
- عایق گرمایی بودن،
- غیرسمی بودن،
- برخورداری از خاصیت ضدباکتریایی و ممانعت از ورود میکروب‌ها به محل زخم و
- جداشدن آرام، بدون آسیب‌رساندن به محل زخم [۸].

تاریخچه زخم‌پوش‌های جاذب

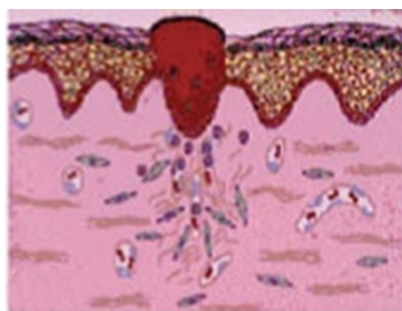
پیش از قرن نوزدهم، زخم با مواد طبیعی مانند الیاف کتان، شاهدانه و کنف پوشانده می‌شد. این زخم‌پوش‌ها با وجود جاذب‌بودن معایبی نیز داشتند. به‌عنوان مثال، این مواد طبیعی اغلب ترشحات زخم را نگه نمی‌داشتند و در اثر چسبندگی به محل زخم سبب التهاب و

زخم شده و با تولید لخته خون روی زخم، مانع خونریزی می‌شود. فاز التهاب تقریباً هم‌زمان با فاز انعقاد اتفاق می‌افتد. در این مرحله نوتروفیل‌های خون (neutrophils) همراه با سلول‌های بیگانه‌خوار (fagocyte) وارد محیط زخم شده و با هدف حذف بافت‌های مرده درون سلول‌های مرده نفوذ می‌کنند. در فاز مهاجرت، سلول‌های جدید و زنده با نام اپیتلیال (epithelial) برای جایگزین شدن سلول‌های مرده به‌سمت پوست حرکت می‌کنند.

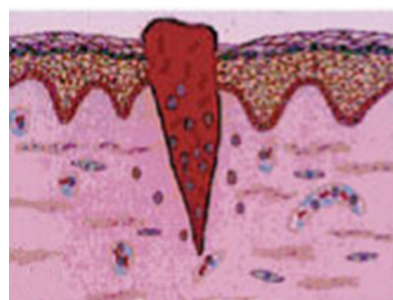
مرحله تکثیر شامل پوشش زخم به‌وسیله سلول‌های اندوتلیال (endothelial) است. در این مرحله، پس از چهار روز، بافت جدیدی با نام بافت دانه‌دانه (granule) تشکیل می‌شود. کامل شدن این مرحله حدود دو هفته طول می‌کشد.

مرحله آخر از فرایند بازسازی زخم، بازسازی بافت است. در این مرحله فیبروبلاست‌ها (fibroblasts) به‌طور کامل سطح زخم را با لایه‌ای از پوست جدید می‌پوشانند [۵]. شکل ۲ مراحل بهبود زخم را نشان داده است.

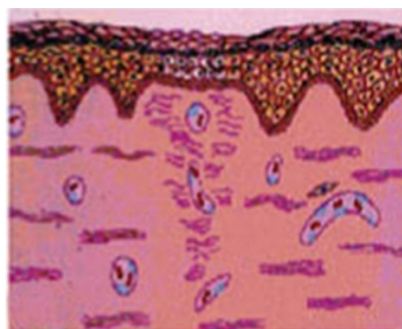
به‌طور معمول، مدیریت ترشحات خروجی از زخم مشکل است و عوامل زیادی در انتخاب پانسمان مناسب اهمیت دارند. از جمله این عوامل اندازه زخم، وجود عفونت‌ها و حجم کل ترشحات زخم است که هر یک دوره بهبود متفاوتی دارد [۶]. اگر ترشحات زخم به‌خوبی مدیریت نشود، می‌تواند اثر بسیار



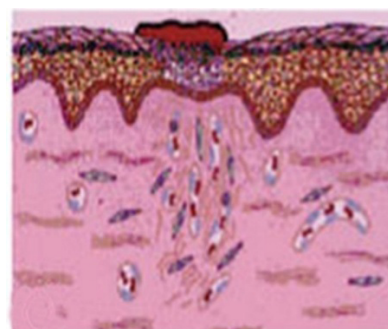
(ب)



(الف)



(ت)



(پ)

شکل ۲- مراحل بهبود زخم: (الف) انعقاد و التهاب، (ب) مهاجرت، (پ) تکثیر و (ت) بازسازی مجدد بافت [۵].

نمی‌کنند. در نتیجه، به زخم می‌چسبند و هنگام برداشتن از روی زخم، به آن آسیب می‌زنند [۱۱]. در نتیجه، پانسمان‌های نوین با قابلیت مدیریت ترشحات و مرطوب نگه‌داشتن محیط زخم تولید شد. برای نمونه، زخم‌پوش‌های هیدروکلوئیدی با مدیریت ترشحات زخم، آسان کردن دبریدمان اتولیز شده (autolytic) (debridement)، ایجاد مانع در برابر ریزاندامگان و کمک به کنترل درد بیمار به بهبود زخم کمک می‌کنند. این محصولات با افزایش تولید رگ‌زایی، تعداد سلول‌های فیبروبلاست پوستی، تولید بافت دانه‌دانه و مقدار کلاژن، سبب افزایش سرعت بهبود زخم می‌شوند [۱۲].

ترشحات زخم چیست؟

ترشحات زخم از آب، الکترولیت‌ها، مواد مغذی، پروتئین‌ها، گلبول‌های سفید و پلاکت تشکیل شده است. این ترشحات معمولاً کهربایی کم‌رنگ و بی‌بو هستند. ترشحات زخم‌های مزمن مات با رنگ‌های قهوه‌ای مایل به زرد، خاکستری یا درحالت داشتن باکتری

عقونت آن می‌شدند و روند بهبود را به تأخیر می‌انداختند [۷،۹]. در نتیجه، زخم‌پوش‌های مزبور محبوبیت خود را از دست دادند. این موضوع سبب شد تا در سال ۱۸۸۰، Sampson زخم‌پوش جدیدی را با نام Gamgee اختراع کند. هسته این زخم‌پوش جاذب، پنبه بود که بین دو لایه گاز کتان قرار می‌گرفت. پانسمان طراحی شده جاذب سفت و خشک و دارای قابلیت استفاده طولانی مدت بود. امروزه، همچنان این پانسمان به‌عنوان جایگزین زخم‌پوش‌های اولیه به کار می‌رود. گاهی اوقات نیز به‌عنوان پانسمان ثانویه در ترکیب با پانسمان آلژینات استفاده می‌شود [۷].

Winter نشان داد، اگر محیط زخم مرطوب نگه داشته شود، سرعت بهبود زخم دو تا سه برابر شده و از دانه‌دانه شدن زخم جلوگیری می‌شود [۱۰].

زخم‌پوش‌های سنتی خشک مانند پشم، کتان، باندهای طبیعی یا مصنوعی و گاز که به‌عنوان زخم‌پوش اولیه برای زخم استفاده می‌شوند، به‌سبب خشک‌بودن محیط مرطوب برای زخم ایجاد

جدول ۱- معرفی برخی از پلیمرهای طبیعی به کار رفته در ساخت زخم‌پوش [۵].

گروه	پلیمر	توضیحات
پلی ساکارید	سلولوز و ترکیبات خانواده آن	ترکیبات پلی ساکارید سلولوز از اولین مواد به کار رفته به‌عنوان زخم‌پوش هستند که در بهبود زخم‌های مزمن، کاهش درد و تسریع زمان بهبود استفاده می‌شوند. همچنین، در مراحل دانه‌دانه شدن و ایجاد بافت جدید روی زخم اثر می‌گذارند. هیدروکسی آلکیل سلولوز و کربوکسی متیل سلولوز به‌عنوان ماتریس در رهایش دارو کاربرد دارند.
	آلژینات	آلژینات‌ها از تعداد زیادی زنجیرهای پلی ساکاریدی تشکیل شده‌اند که دارای گلورونیک اسید و مانورونیک اسیدند. آلژینات به‌سبب خواص منعقدکنندگی در ساخت زخم‌پوش و رهایش دارو استفاده می‌شود.
	دکستران	پلی ساکارید دکستران از مولکول‌های متعدد گلوکوز ساخته شده است و به‌عنوان جایگزین پلاسما برای بازسازی حجم مایعات بدن، پس از ازدست‌دادن مقدار زیادی خون استفاده می‌شود.
	کیتوسان و کیتین	به متن مقاله مراجعه شود.
	هیالورونیک اسید	نوعی گلوکوز آمینوگلیکان است که در بافت مهره‌داران یافت می‌شود و ترکیبی از گلوکورونیک اسید و N -استیل گلوکوزامین است. به‌سرعت در بدن تخریب شده و بیشتر به‌حالت ژل تزریق می‌شود.
پلی ساکارید سولفات	هپارین و کندرویتین	هپارین خاصیت منعقدکنندگی خون را دارد. کندرویتین ترکیبی از خانواده کندرین استوکندرین، ماده ژلاتین مانند موجود در غضروف است.
پروتئین	کلاژن	متداول‌ترین پروتئین در میان زیست‌مواد بوده و ۱۹ نوع مختلف آن شناخته شده است. در بافت نرم و جراحی پلاستیک استفاده می‌شود.
	فیبرین	منعقدکننده خون است، بدین سبب در زخم‌پوش استفاده می‌شود.

جدول ۲- معرفی بعضی از پلیمرهای مصنوعی استفاده شده در ساخت زخم‌پوش‌ها [۱۶].

نام پلیمر	توضیحات
پلی گلیکولیک اسید (PGA)	پلی استری زیست تخریب پذیر که در زمینه‌های پزشکی کاربرد دارد.
پلی لاکتیک اسید (PLA)	پلی استری زیست تخریب پذیر که به علت تخریب پذیری کند در سامانه‌های رهایش دارو استفاده می‌شود.
پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA)	کوپلیمری از پلی لاکتیک و گلیکولیک اسید با خواص ویژه که به سادگی فراوری می‌شود. به علت زیست تخریب پذیری، در زمینه‌های پزشکی، تولید نخ بخیه، رهایش دارو و مهندسی بافت استفاده می‌شود. چسبندگی و تکثیر سلول روی سطح PLGA به خوبی انجام می‌شود. در نتیجه، در مهندسی بافت نیز به کار می‌رود.
پلی کاپرولاکتون (PCL)	به علت سرعت تخریب پذیری کم و جذب زیاد مواد در سامانه‌های رهایش دارو استفاده می‌شود.
پلی وینیل الکل (PVA)	پلیمر خطی پلی وینیل الکل، به دلیل جذب پروتئین کم، انحلال پذیری در آب، مقاومت شیمیایی، آبدوستی، سمی نبودن، زیست تخریب پذیری، سرطان‌زا نبودن، قابلیت تورم و زیست سازگاری به طور گسترده در زمینه‌های پزشکی کاربرد دارد.
پلی یورتان	گرمانرم زیست سازگار، زیست پایدار و قوی که کاربردهای متعددی، به ویژه به عنوان پروتز قلب، دارد [۱۷].
پلی ارتواستر	به سبب کم بودن سرعت زیست تخریب پذیری، در سامانه‌های رهایش دارو به کار می‌رود.

اول آن را توری کتانی آغشته به پارافین و لایه دوم را گل حنا تشکیل می‌داد که دارای قابلیت تخلیه ترشحات بود. در پانسمان‌های چندلایه، معمولاً یک لایه برای یک پارچگی مکانیکی و لایه دیگر برای جذب ترشحات زخم در نظر گرفته می‌شود [۱۵].

در جدول‌های ۱ و ۲ بعضی از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی معرفی شده‌اند که در ساخت زخم‌پوش‌ها استفاده می‌شوند. در ادامه، به معرفی تعدادی از زخم‌پوش‌های نوین پرداخته می‌شود که در درمان زخم به کار می‌روند [۱۶، ۵].

معرفی زخم‌پوش‌های نوین

زخم‌پوش‌های هیدروکلوئیدی

زخم‌پوش‌های هیدروکلوئیدی برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ معرفی شدند. این زخم‌پوش‌ها از لایه داخلی آبدوست از ژلاتین، پکتین، کربوکسی متیل سلولوز و پلی ایزوبوتیلن تشکیل شده‌اند که با لایه خارجی انعطاف پذیر و ضد آب پوشانده شده است [۱۷، ۱۵].

هیدروکلوئیدها در شکل‌ها، اندازه‌ها و ضخامت‌های مختلف وجود دارند و شامل محصولات متنوعی برای زخم‌های مناطق خاص مانند استخوان خاجی یا پاشنه پا نیز می‌شوند. زخم‌پوش‌های هیدروکلوئیدی به طور معمول به شکل فیلم، گرانول، خمیر، ورق یا به حالت کامپوزیت با سایر مواد مانند آلژینات در دسترس هستند.

خاص، سبزرنگ است. این ترشحات ممکن است با بوی بد نیز همراه باشند [۱۳].

زمانی که آسیبی روی پوست ایجاد شود که سلامت پوست را به خطر اندازد، ترشحات زخم با هدف افزایش سرعت بهبود آن، فراهم کردن رطوبت و مواد مغذی برای سوخت و ساز بدن، انتشار عوامل ایمنی و عوامل رشد و مهاجرت سلول‌های ترمیم شده بافت ایجاد می‌شوند. این عوامل به گسترش بافت جدید منجر می‌شوند [۱۴].

چه زمانی ترشحات زخم مشکل ساز می‌شوند؟

ترشحات زخم زمانی مشکل ساز است که حجم آن کنترل ناپذیر شود. هنگامی که مقدار ترشحات به طور مؤثر کنترل نشود، می‌تواند مشکلاتی را مانند ترک کردن اطراف زخم، تأخیر در بهبود، ایجاد بو، عفونت و همچنین افزایش تعداد دفعات تغییر پانسمان ایجاد کند که به خستگی بیمار و تحمیل هزینه‌های طاقت فرسا بر شبکه بهداشت و درمان منجر می‌شود. ترشحات زخم‌های مزمن آثار زیان‌باری بر بهبود زخم دارند [۷].

پیشرفت زخم‌پوش‌ها در قرن بیستم

لیومر به عنوان اولین پانسمان غیر چسبنده دولایه، معرفی شد. لایه

فرض کند. این زخم‌پوش‌ها پس از برداشته شدن از روی زخم بوی نامطبوعی دارند و به دلیل فقدان اکسیژن در بستر زخم، می‌توانند سبب التهاب آن شوند [۲۰].

از سوی دیگر پژوهشگران مشاهده کردند، گسترش عفونت زخم در زیر این زخم‌پوش امکان‌پذیر است. آن‌ها با آزمایش‌هایی که روی اسب انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که بهترین زمان استفاده از این زخم‌پوش در مرحله التهابی تا مرحله دانه‌دانه شدن زخم است که باید فاقد عفونت باشد. در این حالت، سرعت بهبود افزایش پیدا می‌کند. بنابراین، زخم‌پوش هیدروکلوییدی باید در زخم‌های دارای عفونت، تا زمان کنترل کامل آن برداشته شود و پس از رفع مشکل، استفاده شود [۹].

در پژوهش‌های اخیر از سامانه ویفرهای خشک شده انجمادی برای رهایش دارو استفاده می‌شود. به عنوان نمونه، قرارداد مواد ضدباکتری در ویفرها افزون بر بهبود زخم، سبب جلوگیری از عفونت زخم به وسیله میکروب‌ها می‌شود [۲۱]. بدین منظور، پژوهشگران از کربوکسی متیل سلولوز به عنوان ویفر استفاده کرده و مواد ضدباکتری مختلف را در آن بارگذاری کردند. این روش، نتایج بسیار مؤثری را در رهایش دارو نشان داد که برای بهبود زخم بسیار مفید است [۲۲].

زخم‌پوش‌های هیدروژلی

هیدروژل، شبکه سه‌بعدی از پلیمرهای آبدوست است که تا ۹۵٪ قابلیت نگه‌داری آب را در خود دارد [۲۳]. این زخم‌پوش معمولاً از ژلاتین یا پلی‌ساکارید ساخته می‌شود که به وسیله پلیمر شبکه‌ای شده است. در میان زخم‌پوش‌های نوین، هیدروژل که از مواد پلیمری آبدوست تشکیل شده است، قابلیت تورم دارد و می‌تواند سطحی سرد را روی زخم ایجاد کند. این موضوع به کاهش درد بیمار منجر می‌شود [۲۴]. زخم‌پوش‌های هیدروژلی به سبب تورم

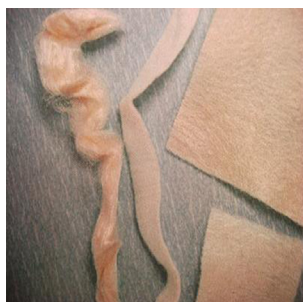
شکل ۳- الف نمونه‌ای از این زخم‌پوش‌ها را نشان می‌دهد. انواع خاصی از زخم‌پوش‌های هیدروکلوییدی به بازار آمده‌اند که از نظر شکل، اندازه و مقدار جذب ترشحات متفاوت بوده، اما عملکرد یکسان دارند.

بعضی از محصولات لبه‌های بسیار نازکی دارند. این ویژگی موجب می‌شود، زخم‌پوش راحت‌تر به زخم بچسبد و کمتر دچار جمع‌شدگی و چروک شود. نیمه‌شفاف بودن آن‌ها نیز سبب می‌شود، برای مشاهده زخم نیازی به بازکردن پانسمان نباشد. در زخم‌پوش‌هایی که سطح لغزنده‌ای در تماس با زخم دارند، اصطکاک کمتری میان زخم و زخم‌پوش وجود دارد. این موضوع خطر آسیب دیدن زخم در اثر جابه‌جا شدن زخم‌پوش را کاهش می‌دهد [۱۸].

پانسمان‌های هیدروکلوییدی برای زخم‌هایی مانند زخم‌های فشاری، سوختگی‌های جزئی و زخم‌های جراحی استفاده می‌شوند. هیدروکلوییدها ضدآب بوده و نسبت به باکتری‌ها نفوذناپذیرند. اما زمانی که با ترشحات در تماس قرار می‌گیرند، متورم می‌شوند و حفره زخم را پرمی‌کنند [۱۹، ۱۵]. هیدروکلوییدها با ایجاد محیط مرطوب و کاهش pH محل زخم، سبب کاهش یافتن تعداد باکتری‌ها و عمل کردن مؤثرتر سامانه دفاعی بدن می‌شوند.

هیدروکلوییدها معایبی نیز دارند. این پانسمان‌ها مات هستند و برای معاینه زخم باید برداشته شوند. برداشتن مداوم زخم‌پوش سبب کاهش دمای زخم می‌شود. این موضوع می‌تواند به کاهش فعالیت تقسیم سلولی منجر شود [۱۹، ۷].

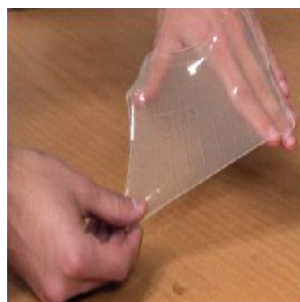
زخم‌پوش‌های هیدروکلوییدی به عنوان پانسمان‌هایی با قدرت جذب زیاد معرفی شده‌اند. اما در حقیقت، برای زخم‌هایی مناسب‌اند که سطح متوسطی از ترشحات را تولید می‌کنند. پس از برداشتن هیدروکلویید، مقداری ژل، شبیه چرک، روی زخم باقی می‌ماند که پزشک بی‌تجربه ممکن است به اشتباه آن را عفونت



(ت)



(پ)



(ب)



(الف)

شکل ۳- نمونه‌هایی از زخم‌پوش‌های مختلف: (الف) هیدروکلوییدی، (ب) هیدروژلی، (پ) اسفنجی و (ت) آلژیناتی [۳].



(ب)



(الف)

شکل ۴- تصویر: (الف) یک زخم مزمن و (ب) همان زخم پس از استفاده از زخم‌پوش هیدروژلی [۲۵].

زیاد انتقال رطوبت می‌شوند [۲۹].

ساختار متخلخل اسفنج سبب می‌شود، این زخم‌پوش با داشتن حداقل یا متوسط منفذ، برای زخم‌های با ترشحات زیاد مناسب شود و از خیس شدن بافت‌های سالم اطراف زخم نیز جلوگیری کند. بهترین زمان پیشنهاد شده برای استفاده از زخم‌پوش اسفنجی اوایل فاز التهاب است، زیرا در آن زمان بیشترین مقدار ماده تراویده وجود دارد.

طیف گسترده‌ای از انواع زخم‌پوش‌های اسفنجی در شکل و اندازه‌های مختلف برای زخم‌های حاد و مزمن وجود دارد. در شکل ۳-پ نمونه‌ای از آن‌ها نمایش داده شده است. اسفنج‌ها به‌عنوان پانسمان‌های مسطح با ضخامت‌های مختلف برای استفاده پس از عمل جراحی و زخم‌های سطحی به‌کار می‌روند یا به‌شکل تراشه‌های اسفنجی در کیسه‌های پلی‌یورتانی به‌عنوان پرکننده در زخم‌های حفره‌ای در دسترس هستند [۳۰]. اسفنج‌ها معمولاً به‌عنوان زخم‌پوش اولیه برای جذب و عایق‌سازی استفاده می‌شوند و به پانسمان ثانویه نیازی ندارند.

طیف وسیعی از زخم‌پوش‌های اسفنجی وجود دارند که به‌منظور افزایش قدرت جذب و قابلیت کنترل عفونت، با عوامل دیگر ترکیب می‌شوند. خاصیت ضدباکتریایی این زخم‌پوش‌ها را می‌توان با عوامل ضدباکتری مانند پلی‌هگزامتیلن بی‌گوانید (PHMB) و نقره بهبود بخشید. البته اسفنج‌ها دارای معایبی نیز هستند، از جمله اینکه در اثر واکنش حساسیتی به پلی‌یورتان یا افزایش جریان خون در بستر زخم، سبب ایجاد التهاب در آن می‌شوند. همچنین، قابلیت اتصال به پروتئازهای موجود در ترشحات زخم را ندارند. این موضوع می‌تواند سبب تأخیر در بهبود زخم شود [۲۵، ۳۱، ۳۲].

در اثر جذب ترشحات زخم، برای زخم‌هایی استفاده می‌شوند که ترشحات کم تا متوسط دارند. زیرا ممکن است، به‌سبب نداشتن قابلیت جذب حجم زیاد ترشحات، موجب مرطوب شدن بافت‌های اطراف شوند. همچنین، به‌علت داشتن استحکام مکانیکی ضعیف، در دست گرفتن آن‌ها مشکل است که این موضوع بر پذیرش درمان توسط بیمار اثرگذار است [۱۷]. زخم‌پوش هیدروژلی به‌دلیل سطح مرطوب و چسبندگی کم با زخم، به‌راحتی از زخم جدا می‌شود [۹]. نمونه‌ای از این نوع زخم‌پوش در شکل ۳-ب نشان داده شده است.

به‌سبب آنکه زخم‌پوش هیدروژلی باید همراه با زخم‌پوش ثانویه استفاده شود، به‌کاربردن دو زخم‌پوش سبب افزایش هزینه می‌شود. زخم‌پوش هیدروژلی بیشتر برای زخم‌های خشک یا دارای بافت‌های مرده استفاده می‌شود [۲۵]. شکل ۴ نمونه‌ای از زخم مزمن بهبود یافته با زخم‌پوش هیدروژلی را نشان می‌دهد [۲۶]. مورگان اعلام کرده است، هیدروژل‌ها را در همه مراحل بهبود زخم می‌توان استفاده کرد، اما برای زخم‌های عفونی و زخم‌های دارای ترشحات زیاد مناسب نیستند [۲۷].

زخم‌پوش اسفنجی

این زخم‌پوش از اسفنج پلی‌یورتان متخلخل و فیلم پلی‌یورتان یا سیلیکون تهیه می‌شود. به‌منظور جلوگیری از چسبندگی، دسته‌ای از زخم‌پوش‌های اسفنجی مناسب زخم خشک، لایه‌ای اضافی برای تماس با زخم دارند. لایه پلیمری پشتیبان، موجب مقاومت در برابر نفوذ آب و باکتری نیز می‌شود [۲۸]. این زخم‌پوش جاذبی قوی است که مقدار جذب آن به‌وسیله خواص اسفنج مانند بافت، ضخامت و اندازه منافذ کنترل می‌شود. منافذ باز، موجب سرعت



(ب)



(الف)

شکل ۵- تصویر: (الف) یک زخم مزمن و (ب) همان زخم پس از به‌کاربردن زخم‌پوش آلژیناتی [۲۵].

زخم‌پوش آلژیناتی

آلژینات پلی‌ساکاریدی خطی است که از واحدهای گلوکرونیک اسید و مانورونیک اسید تشکیل شده است. آلژینات به دلیل داشتن خواصی مانند ضدانعقاد بودن، زیست‌سازگاری، غیرسمی بودن و خاصیت زیست‌فعالی در زخم‌پوش‌ها استفاده می‌شود [۳۳].

در شکل ۵ نمونه‌ای از زخم مزمن بهبود یافته با کمک زخم‌پوش آلژیناتی نشان داده شده است [۲۶]. در اثر قرارگرفتن زخم‌پوش آلژیناتی روی زخم، بین یون‌های کلسیم زخم‌پوش و یون‌های سدیم ترشحات زخم تعامل برقرار شده و سبب بهبود زخم می‌شود. بهترین زمان استفاده از زخم‌پوش آلژیناتی مرحله دانه‌دانه شدن است زیرا آلژیناتی بافت‌های پوششی و دانه‌دانه را افزایش می‌دهد [۳۴].

زخم‌پوش آلژیناتی به شکل ورق‌های متخلخل یا الیاف انعطاف‌پذیر عرضه می‌شود که نوع دوم برای پوشاندن زخم‌های حفره‌دار مناسب است. در شکل ۳-ت نمونه‌ای از زخم‌پوش آلژیناتی نمایش داده شده است. آلژینات جذب زیادی دارد. این ویژگی به وسیله ژل دارای ساختار آبدوست اتفاق می‌افتد که ترشحات زخم را محدود می‌کند و عفونت ایجاد شده در اثر باکتری‌ها را کاهش می‌دهد [۷]. Comfeel Plus زخم‌پوشی ترکیبی از آلژینات-هیدروکلوئید است. هنگامی که این زخم‌پوش روی زخم استفاده می‌شود، یون موجود در الیاف آلژینات با یون‌های موجود در ترشحات و خون برای تشکیل لایه محافظ ژلی پیوند برقرار می‌کنند. این موضوع به بهبود زخم در دما و رطوبت مناسب کمک می‌کند [۳۵].

Turner و Schmidt نقش کلسیم آلژینات را در روند بهبود زخم مطالعه کردند. بر اساس نظر این پژوهشگران، ممکن است کلسیم آلژینات در تولید فیبروبلاست موش نقش کمک‌کننده ایفا کند. Doyle و همکاران با مدل‌کردن این فرایند در شرایط برون‌تنی نشان

دادند، کلسیم آلژینات سبب افزایش تکثیر سلول‌های فیبروبلاست می‌شود. در زخم‌پوش آلژیناتی، آزادشدن یون کلسیم موجود در زخم به لخته‌شدن خون در مرحله اول بهبود کمک می‌کند. این زخم‌پوش برای زخم‌هایی با حجم ترشحات متوسط تا زیاد مفید است [۷].

دسته دوم زخم‌پوش‌های آلژیناتی، به شکل الیاف هستند و با قرارگرفتن در زخم تخریب و به‌راحتی شسته می‌شوند، پس از حذف هیچ تخریبی روی بافت ایجاد نمی‌کنند و تعویض آن‌ها تقریباً بدون درد است. به علت زیست‌تخریب‌پذیری آلژینات، از آن برای پانسمان زخم‌های جراحی استفاده می‌شود.

زخم‌پوش آلژیناتی برای ارائه نقش مؤثرتر به رطوبت نیاز دارد. این محصول را نمی‌توان برای زخم‌های خشک و پوشیده شده با بافت نکروز (necrotic) سخت استفاده کرد، زیرا ممکن است آب‌زدایی زخم‌ها، سبب تأخیر در بهبود آن‌ها شود [۲۰، ۳۶].

زخم‌پوش‌های فیلمی چسبنده نیمه‌تراوا

این زخم‌پوش برای کاربردهای طولانی‌مدت مناسب است و بر بهبود زخم‌های مرطوب اثر می‌گذارد. زخم‌پوش‌های فیلمی چسبنده نیمه‌تراوا از ترکیبات خانواده نایلون ساخته می‌شوند که در قابی از پلی‌اتیلن نگه‌داشته می‌شوند. زخم‌پوش فیلمی اولیه از قابلیت جذب اندک ترشحات زخم برخوردار است. این موضوع سبب تجمع ترشحات در زیر زخم‌پوش و در پی آن خیس شدن و تجمع باکتری‌ها روی پوست می‌شود. در نتیجه، خطر عفونی شدن زخم وجود دارد. بنابراین، زخم‌پوش باید به شکل منظم تعویض شده و زخم با محلول نمکی نرمال (سالین) شست‌وشو داده شود. به همین علت، این فیلم‌ها زخم‌پوش‌های مناسبی نیستند. از سوی دیگر، این زخم‌پوش را به سختی می‌توان روی زخم به‌کار برد و

هنگام خارج کردن از بسته‌بندی دچار چین و چروک می‌شود. بهترین زمان استفاده از زخم‌پوش فیلمی، مرحله مهاجرت است، ولی باید به‌طور مرتب تعویض شود [۷].

پانسمان فیلمی Opsite (Smith and nephew) فیلم نازک نیمه‌تراوایی از جنس پلی‌یورتان است که با ترکیبات خانواده آکریلیک پوشش یافته و دارای تخلخل بیشتر، برای عبور بخار آب و گاز است. اما، برای عبور مایع تراویده مناسب نیست [۳۷]. این فیلم شفاف است و به دلیل برخورداری از حالت کشسانی و انعطاف‌پذیری می‌تواند با خطوط بدن مانند خطوط آرنج، زانو و مناطق خاجی هماهنگی یابد. بدین ترتیب، در این مناطق به استفاده از چسب نیازی نیست. این فیلم به سبب نازک بودن، برای زخم‌های عمیق و حفره‌دار مناسب نبوده و لازم است در زخم‌های کم‌عمق استفاده شود [۳۸].

زخم‌پوش زیستی

زخم‌پوش زیستی یا زخم‌پوش زیست‌فعال شامل محصولات مهندسی بافت است که از بافت‌های طبیعی یا منابع مصنوعی استخراج می‌شوند. این فناوری معمولاً شامل ترکیب پلیمرهایی مانند هیالورونیک اسید، کلاژن، آلژینات، الاستین و کیتوسان است [۳۹، ۴۰].

زیست‌مواد دارای مزایایی از جمله تشکیل قسمتی از ماتریس بافت طبیعی و زیست‌تخریب‌پذیری هستند و نقش فعالی نیز در بهبود زخم و تشکیل بافت جدید دارند [۴۱]. زیست‌تخریب‌پذیری و غیرسمی بودن سبب توجه بسیار به این مواد شده است. گاهی این مواد با بعضی ترکیبات فعال مانند عوامل ضد میکروب یا عوامل رشد، برای استفاده روی محل زخم ترکیب می‌شوند.

کلاژن از اجزای سازنده بافت همبند است. خواص فیزیکی، شیمیایی و ایمنی‌شناسی این ماده که پروتئین ساختاری مهم اعضای بدن است، به‌طور گسترده بررسی شده است [۴۲]. کلاژن نقش حیاتی در مراحل بهبود زخم از مرحله ایجاد لخته تا تشکیل و پیدایش اثر زخم، بازی می‌کند. کلاژن باعث تحریک فیبروبلاست و افزایش سرعت مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در تماس با بافت آسیب‌دیده می‌شود. به دلیل خاصیت پادزنی کم و زیست‌سازگاری با بافت، اندروژن به‌عنوان زخم‌پوش پس از عمل جراحی استفاده می‌شود [۴۰].

هیالورونیک اسید جزء گلیکوآمینوگلیکان ماتریس خارج سلولی است که وظایف خاص فیزیکی‌شیمیایی و زیست‌شناختی مانند روان‌کننده مفاصل و کاهش التهاب را برعهده دارد و به طورذاتی زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است. مطالعاتی که به‌تازگی

درباره زخم‌پوش‌های بر پایه هیالورونیک اسید انجام شده است، نشان می‌دهد، این ماده به دلیل برخورداری از ویژگی ایمنی و اثربخشی، در مدیریت زخم‌های حاد مؤثر است [۴۳].

کیتوسان به‌عنوان شتاب‌دهنده مرحله دانه‌دانه شدن در بهبود زخم شناخته می‌شود. بررسی کاربرد آن در بهبود زخم نشان می‌دهد، زخم‌پوش زیست‌فعال در مقایسه با زخم‌پوش‌های متداول و ترکیبی مثل گاز و هیدروژل بهتر عمل می‌کند [۴۴].

زخم‌پوش دانه‌های پلی‌ساکارید

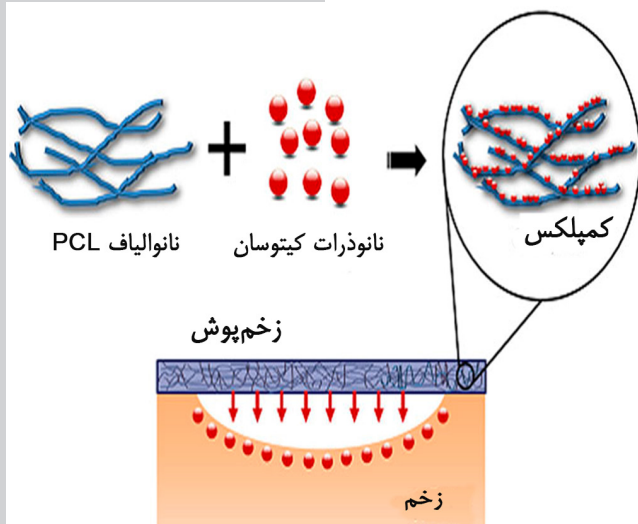
پانسمان پلی‌ساکارید از دانه‌های زیست‌تخریب‌پذیر و آب‌دوست تشکیل شده است. این زخم‌پوش به شکل لت (pad) یا خمیر است که به وسیله شست‌وشو با محلول نمکی نرمال (سالین) حذف می‌شود و دارای مواد ضد عفونی‌کننده مانند ید است.

زخم‌پوش پلی‌ساکاریدی می‌تواند مقادیر زیادی از مایع را تا هفت برابر وزن خود جذب کند. این ویژگی به دور نگه داشتن باکتری‌ها از زخم و جلوگیری از پوسته‌پوسته شدن آن کمک می‌کند. برای نمونه زخم‌پوش Debrisan ابتدا به‌عنوان جاذب استفاده نمی‌شد و تنها عامل پاکسازی‌کننده بافت (desloughing agents) بود. بعدها، این زخم‌پوش تغییر یافت و به‌عنوان عامل زیست‌تخریب‌پذیر دارای عوامل ضدباکتری، به بازار عرضه شد. این زخم‌پوش افزون بر ایجاد محیطی مرطوب برای بهبود زخم، به آرامی متورم می‌شود و عامل ضدباکتری آزاد می‌کند [۴۵].

زخم‌پوش مزبور معایبی نیز دارد. بدین معنی که تمیزکردن آن از محل زخم دردناک است. از سوی دیگر برای ثابت ماندن در محل زخم، باید همراه پانسمان ثانویه استفاده شود. این موضوع موجب کاهش اثر زخم‌پوش می‌شود. افزون بر این، دانه‌های یددار می‌توانند حساسیت‌زا باشند. در نتیجه، این پانسمان تنها برای حذف مواد آلوده در مراحل اولیه بهبود زخم مناسب است [۷].

زخم‌پوش‌های دارای نقره

پانسمان‌های دارای نقره با آزادسازی نقره در زخم به‌طور تدریجی باعث کنترل عفونت و تسریع ترمیم زخم می‌شوند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند، باکتری‌ها به غلظت‌های بسیار اندک یون نقره حساس‌اند و این مقدار نقره هیچ آسیبی به سلول‌های سالم نمی‌رساند. افزون بر این، امکان مقاوم شدن باکتری‌ها به نقره در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌ها، کمتر است. همچنین، نقره حتی بر باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها نیز مؤثر است. بهترین زمان استفاده از این زخم‌پوش مرحله التهاب، تکثیر و مهاجرت زخم است [۳].



شکل ۶- سازوکار رهایش نانوذرات کیتوسان از زخم‌پوش نانوکامپوزیتی الکتروریسی شده پلی‌کاپرولاکتون (PCL) در محل زخم [۴۷].

- انتشار دارو از طریق ژل متورم انجام شود و

- ژل در نهایت دچار فرسایش شود [۴۴].

Junga و همکاران در سال ۲۰۱۵، نانوکامپوزیتی را از نانوالیاف الکتروریسی شده پلی‌کاپرولاکتون و نانوذرات کیتوسان ساختند. نانوذرات این نانوکامپوزیت غیرسمی، زمانی که در محیط آبی قرار گرفتند، با نیروهای واندروالس رها شده و به درون فیبروبلاست‌های موش نفوذ کردند (شکل ۶) [۴۹].

دارورسانی به محیط زخم می‌تواند با هدف جلوگیری از عفونت یا کاهش درد انجام شود. به عنوان نمونه، می‌توان از آنتی‌بیوتیک‌ها برای مقابله با باکتری‌های زخم یا داروهای ضد درد برای تسکین درد بیمار استفاده کرد. نویسندگان این مقاله در کار پژوهشی زخم‌پوش‌های نانولیفی را پس از بارگذاری داروهای لیدوکائین (داروی ضد درد) و اریترومايسين (آنتی‌بیوتیک بسیار قوی) در نانوالیاف کیتوسان-پلی‌وینیل الکل، مطالعه کرده‌اند. اریترومايسين در نانوذرات ژلاتین بارگذاری شد و نانوذرات درون ساختار نانوالیاف قرار گرفتند. لیدوکائین نیز در ساختار نانوالیاف قرار داده شد. این زخم‌پوش به عنوان سامانه دوگانه دارورسانی معرفی شده است که افزون بر تسکین درد بیمار، مانع عفونت زخم می‌شود و نیاز بیمار را به مصرف آنتی‌بیوتیک به شکل خوراکی، مرتفع می‌کند [۵۰].

زخم‌پوش‌های هوشمند

از جمله موضوعاتی که پژوهشگران در حال بررسی آن هستند ترکیب

زخم‌پوش‌های نانولیفی

الکتروریسی از بهترین روش‌ها برای تولید نانوالیاف پلیمری، کامپوزیتی و سرامیکی است. نانوالیاف از ویژگی‌های منحصر به فردی مانند نسبت سطح به حجم بسیار زیاد، تخلخل فراوان و اندازه منافذ بسیار ریز برخوردارند. بنابراین، آن‌ها می‌توانند نقش مهمی در کاربردهای پزشکی مانند مهندسی بافت، تحویل دارو و زخم‌پوش داشته باشند. در میان روش‌های مختلف، الکتروریسی به دلیل سهولت فرایند به عنوان روشی کارآمد برای تهیه نانوالیاف پلیمری در محدوده ۵۰-۵۰۰ nm به رسمیت شناخته شده است. مزیت اصلی فرایند الکتروریسی در مقایسه با سایر روش‌ها، مقرون به صرفه بودن و یکنواخت و پیوسته بودن نانوالیاف تولید شده است [۴۶].

نویسندگان مقاله پیش رو در پژوهش‌های پیشین، با تهیه نانوالیاف کیتوسان-پلی‌وینیل الکل با استفاده از فرایند الکتروریسی، رشد سلول‌های فیبروبلاست را روی نمدهای به دست آمده مطالعه کردند. نتایج نشان داد، سلول‌های فیبروبلاست به خوبی به ساختارهای نانولیفی چسبیده و رشد کردند [۴۷]. در پژوهش دیگری نانوکامپوزیت این نانوالیاف با نانوخاک رس تهیه شد. نتایج به دست آمده نشان داد، نانوخاک رس طبیعی به علت زیست‌سازگار بودن و سمی نبودن برای سلول‌های فیبروبلاست استفاده شده در کاربردهای پزشکی، از جمله به عنوان زخم‌پوش، مناسب است [۴۸].

زخم‌پوش‌های دارورسانی

دارورسانی در محیط زخم جدیدترین روش بهبود زخم است. در این روش از پلیمرهای زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر برای دارورسانی در محل زخم استفاده می‌شود. زخم‌پوش‌های پلیمری نوین که می‌توانند برای رهایش دارو استفاده شوند، شامل پلی‌(لاکتید-کو-گلیکولید)، اسفنج پلی‌یورتان و زخم‌پوش‌های هیدروژلی، هیدروکلوئیدی و آلژیناتی هستند.

پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر (مانند هیالورونیک اسید، کیتوسان و کلاژن)، پلیمرهای مصنوعی دارای کاربرد به عنوان زخم‌پوش‌هایی با قابلیت تورم (مانند لاکتیک اسید) و کامپوزیتی از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی به عنوان دیگر پلیمرهای معرفی شده‌اند که می‌توانند برای دارورسانی استفاده شوند. دارورسانی در این سامانه با کمک خواص فیزیکی کنترل می‌شود. پلیمر استفاده شده باید از قابلیت‌های زیر برخوردار باشد:

- قابلیت جذب مایعات را داشته باشد،

- متورم شده و به ژل تبدیل شود،

جدول ۳- زخم‌پوش‌هایی که برای بهبود زخم‌های حاد و مزمن استفاده می‌شود [۴۶].

زخم‌های مزمن	زخم‌های حاد
اسفنجی	همه زخم‌پوش‌های مرطوب
هیدروژلی	
هیدروکلوییدی	
آلژیناتی	

بهبود خواص زخم‌پوش

پانسمان‌های جاذب باید افزون بر قابلیت جذب ترشحات، سبب افزایش سرعت بهبود زخم و کاهش مقدار ترشحات شوند. این عمل با به‌کارگیری بسیاری از ابزارهای کاهش فعالیت پروتئازهای مضر، عوامل رشد یا آنتی‌بیوتیک‌ها در محل زخم، امکان‌پذیر است.

مهارکننده‌های پروتئاز

بسیاری از پژوهشگران در حال پژوهش و یافتن روشی برای کنترل فعالیت پروتئاز در زخم‌های مزمن هستند. به‌طور معمول، میان فعالیت پروتئاز و مهارشدن زخم، تعادلی وجود دارد. با افزایش فعالیت ماتریس متالوپروتئازها (MMP)، اجزای سلول تخریب می‌شود. در نتیجه، زخم مزمن به‌وجود می‌آید. بنابراین، استفاده از مهارکننده‌های پروتئاز بر سرعت بهبود زخم و تغییر زخم از مزمن به حاد و در پی آن، کاهش ترشحات زخم اثرگذار است [۵۵، ۵۶].

عامل رشد

ترشحات زخم اغلب مدت کوتاهی پس از ایجاد زخم، با هدف کمک به بهبود آن خارج می‌شوند و سطح زخم را می‌پوشانند و سپس، کاهش می‌یابند. پژوهشگران در تلاش هستند، مولکول‌های زیست‌فعال، از جمله عوامل رشد، مانند عوامل رشد اپیدرمی (EGF) را به شکل تراپوستی و موضعی در بستر زخم رها کنند.

کراتینوسیت، بخش عمده سلول‌های لایه روی پوست را تشکیل می‌دهد. EGF نیز سبب رشد کراتینوسیت پوست می‌شود و از نقش مهمی در روند بهبود زخم برخوردار است. این فرایند به تقسیم سلولی و مهاجرت سلول‌های کراتینوسیت بستگی دارد [۵۷].

امروزه، عامل رشد به‌طور طبیعی توسط پزشک به‌کار برده می‌شود. پلاکت تنها عامل رشد موضعی است که به‌وسیله اتحادیه غذا و دارو تأیید شده است. این موضوع سبب افزایش خاصیت

پلیمرهای هوشمند (محرک) با پارچه است که خواص ویژه‌ای را ارائه می‌کند و می‌توان از آن در زمینه‌های مختلف استفاده کرد. پلیمرهای محرک، موادی هستند که با تغییر محرک‌های محیطی، تغییرات در خور توجهی در پیکربندی، ابعاد و خواص فیزیکی نشان می‌دهند. محرک‌های محیطی مناسب عبارت از گرما، نور، رطوبت، pH، میدان مغناطیسی و حلال هستند. در زمینه استفاده از پلیمرهای محرک در پزشکی، تاکنون کارهای زیادی انجام نشده و موضوع در حال بررسی است.

کیتوسان-کیتین و ترکیبات خانواده کیتوسان خواص ضدباکتریایی و بهبوددهندگی عالی دارند. کیتوسان به‌علت دارا بودن گروه‌های آمین (NH_2)، پلیمر پاسخگو به pH است. در محیط‌های اسیدی، گروه‌های آمین با جذب یون H^+ به NH_4^+ تبدیل می‌شوند. این موضوع می‌تواند بر ویژگی‌های فیزیکی کیتوسان اثر بگذارد. تهیه زخم‌پوش از هیدروژل و پلیمرهای حساس به pH در سامانه‌های رهایش دارو و پانسمان‌ها، سبب افزایش سرعت بهبود زخم می‌شود [۵۸].

در پژوهشی دیگر، هیدروژل هوشمند حساس به عفونت ساخته شد که برای زخم‌های سوختگی و بستر استفاده می‌شود. در این زخم‌ها عواملی مانند خشک‌شدن سریع، ازدست‌رفتن قابلیت ترمیم زخم و سکون و بی‌حرکی، سبب تشدید عفونت می‌شوند. در این زخم‌پوش از لینکوپتید استفاده شده است که هنگام شست‌وشوی زخم آنتی‌بیوتیک آزاد می‌کند [۵۲].

TheraGauze® زخم‌پوش هوشمندی است که قابلیت جذب ترشحات اضافه یا مقدار تنظیم شده‌ای از ترشحات را دارد. این زخم‌پوش از زنجیرهای پلیمری در حد میکرون که حتی کوچک‌تر از سلول‌های سطح زخم است ساخته شده است و بدین ترتیب، می‌تواند ترشحات سلول‌ها را جذب کند [۵۳].

امروزه زخم‌پوش‌های هوشمند در حال پیشرفت‌اند. این زخم‌پوش‌ها زمانی که زخم در حال عفونی‌شدن است به تشخیص و گزارش باکتری‌های بیماری‌زا اقدام می‌کنند. Zhou و همکاران زخم‌پوشی از لیپید و زیکول تهیه کردند که رنگ کربوکسی‌فلوئوروسین در آن قرار داشت. لیپید و زیکول به وجود سم باکتریایی به‌ویژه سم تولید شده به‌وسیله دو باکتری *Pseudomonas aeruginosa* و *Staphylococcus aureus* حساس است و زمانی که وجود این باکتری‌ها احساس شود، زخم‌پوش از خود رنگ آزاد می‌کند [۵۴].

در جدول ۳ به معرفی زخم‌پوش‌هایی پرداخته شده است که برای درمان زخم‌های حاد و مزمن به‌کار می‌روند [۲۶].

زخم کاهش پیدا می‌کند [۶۵].

از ویژگی‌های مهم در نظر گرفته شده برای کیتوسان ضدباکتری بودن آن است. اما این پلیمر طبیعی می‌تواند به‌عنوان عامل انعقاد خون و تسکین‌دهنده دردهای التهابی (دردهایی که در زمان استراحت تشدید می‌شوند و با خستگی صبحگاهی بدن همراه هستند) فعالیت کند [۶۶]. کیتوسان دارای بار مثبت می‌تواند با سایر مواد دارای بار منفی مانند آلژینات پیوند برقرار کند [۶۰].

عسل

عسل مخلوطی اشباع از مونوساکاریدهای فروکتوز و گلوکوز است و آب کمی برای رشد در اختیار ریزاندامگان بیماری‌زا می‌گذارد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند، عسل عاملی ضدباکتریایی در مدیریت زخم‌هاست. همه عسل‌ها خواص و رفتار مشابه ندارند و بسته به منبع تهیه متفاوت هستند. به‌عنوان نمونه، عسل مانوکا (Mannuka) بهترین آنتی‌بیوتیک طبیعی جهان است. عسل به‌طور موضعی یا به‌وسیله پانسمان مانند آلژینات یا گاز به‌کار برده می‌شود [۶۷]. این ماده قابلیت حمله به طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها را دارد و برای انواع زخم‌ها از حاد تا مزمن استفاده می‌شود [۶۸]. فعالیت ضدباکتریایی عسل در نتیجه مقدار زیاد قند و اسید طبیعی (pH=۳/۲-۴) آن است که قابلیت تولید هیدروژن پراکسید را دارد [۶۹].

زخم‌های وریدی پا با زخم‌پوش آلژیناتی-عسل بهبود یافته‌اند. بنابراین به‌نظر می‌رسد، عسل از عوامل مؤثر ضدباکتریایی، ضدالتهاب و ضدبو برخوردار است. امروزه، عسل به‌عنوان درمان استاندارد برای بهبود زخم‌های مزمن استفاده می‌شود. باوجود این، هنوز مشکلاتی در مسیر استفاده از عسل باقی مانده است [۳۲]. بدین معنی که گرانی عسل با دما کاهش می‌یابد. در نتیجه ممکن است، عسل در دمای بدن سیال شود و برای استفاده به‌عنوان پانسمان مناسب نباشد [۷۰].

نتیجه‌گیری

بدن انسان همواره در معرض آسیب و زخمی شدن قرار دارد. انسان نیز در تلاش است تا سرعت بهبود این آسیب‌ها را به حداکثر برساند. کنترل حجم زیاد ترشحات زخم همواره چالشی مهم برای پژوهشگران و تولیدکنندگان زخم‌پوش بوده است. زخم‌پوش‌های جدید، به‌علت داشتن موادی که ارتباط بهتری با سطح زخم

آرایش شیمیایی (chemotactic) می‌شود. خاصیت آرایش شیمیایی موجب جذب فاگوسیت‌ها به محل عفونت و تکثیر سلول‌های درگیر در بهبود زخم می‌شود [۵۸].

پژوهشگران در حال بررسی رهایش عامل رشد در زخم به‌وسیله زخم‌پوش‌ها هستند. Ulbayram و همکاران زخم‌پوش اسفنجی بر پایه ژلاتین دارای EGF طراحی کردند که محدوده زخم را به میزان درخور توجهی کاهش می‌دهد.

عوامل رشد دارای معایی نیز هستند، از جمله افزایش فعالیت پروتئاز در اثر به‌کاربردن آن‌ها در زخم‌های مزمن و زیادبودن هزینه تولید. از سوی دیگر، استفاده از عامل رشد ممکن است اثر محدودکننده بر زخم داشته باشد، زیرا فرایند بهبود زخم به مخلوطی از عوامل رشد نیاز دارد. در نتیجه، این عوامل تنها در شرایط درمانی خاص به‌کار برده می‌شوند [۵۹].

عوامل ضد میکروب

امروزه، عسل و کیتوسان به‌عنوان دو عامل ضد میکروب انتخاب شده‌اند و تعداد زیادی از پژوهشگران به بررسی آن‌ها پرداخته‌اند.

کیتوسان

پژوهشگران خاصیت ضدباکتریایی بسیار فراوان و طبیعی کیتوسان یا پلی‌ساکارید دارای بار مثبت را بررسی کرده‌اند. کیتوسان ترکیبی از خانواده کیتین است که در عصاره اسکلت و پوسته سخت‌پوستان مانند خرچنگ و میگو وجود دارد [۶۰].

در سال ۱۸۵۹ Rouget این زیست‌پلیمر را کشف کرد. کیتوسان و ترکیبات آن خانواده، خواص ضدباکتریایی بسیار عالی دارند، درحالی‌که سمیت بسیار اندکی نسبت به سلول‌ها نشان داده‌اند. همچنین، کیتوسان موجب کاهش رشد مولکول میکروب مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها (MRSA) در شرایط خشک و مرطوب می‌شود. سازوکار این فعالیت هنوز در دست بررسی است، اما بیشترین دلیل پذیرفته شده، واکنش میان گروه آمینی مثبت و گروه میتوز روی غشای بیرونی سلول‌هاست [۶۱-۶۳].

مطالعات متعددی روی خاصیت ضدباکتریایی کیتوسان با وزن مولکولی کم انجام شده است. این پلیمر، در مقایسه با کیتوسان دارای وزن مولکولی زیادتر بوده و اثر ضدباکتریایی بیشتری روی باکتری *E.coli* از خود نشان داده است [۶۴]. کیتوسان دارای وزن مولکولی کم، به‌عنوان مهارکننده MMP در فیبروبلاست‌های پوست فعالیت می‌کند. این مهارکنندگی زمانی بیشتر می‌شود که وزن مولکولی کیتوسان کم باشد. با افزایش سطح MMP سرعت بهبود

نیستند و باید با سنجیدن شرایط، هریک را در مرحله مناسب استفاده کرد.

برقراری کنند، قابلیت کنترل ترشحات زخم و بهبود آن را دارند. همه زخم‌پوش‌ها برای استفاده در تمام مراحل بهبود زخم مناسب

مراجع

1. Geerligs M., Oomens C., Ackermans P., Baaijens F., and Peters G., Linear Shear Response of the Upper Skin Layers, *Biorheology*, **48**, 229-245, 2011.
2. Geerligs M., *Skin Layer Mechanics*, PhD Thesis, Eindhoven University of Technology, November 2009.
3. Afaghi E. and Mahmoudi H., The Role of Moist Dressings in Wound Healing, *Edu. J. Baqiyatallah Uni. Nurs. Faculty (Persian)*, **15**, 11-16, 2015.
4. Riahi S., Imani H., Torkaman G., Mofid M., Ghoshouni H., and Khoshbaten A., Investigation of the Effectiveness of the Topical Treatment of Honey in the Full Thickness Wounds in Rats (Persian), *Kowsar Med. J.*, **13**, 169-178, 1387.
5. Zahedi P., Rezaeian I., Ranaei Siadat S.O., Jafari S., and Supaphol P., A Review on Wound Dressings with an Emphasis on Electrospun Nanofibrous Polymeric Bandages, *Polym. Adv. Technol.*, **21**, 77-95, 2010.
6. Horkan L., Stansfield G., and Miller M., An Analysis of Systematic Reviews Undertaken on Standard Advanced Wound Dressings in the Last 10 Years, *J. Wound Care*, **18**, 298-304, 2009.
7. Sweeney I., Mirafteb M., and Collyer G., A Critical Review of Modern and Emerging Absorbent Dressings Used to Treat Exuding Wounds, *Int. Wound. J.*, **9**, 601-612, 2012.
8. Sung G., Kyung Soo K., Abid Mehmood Y., Dong W., Sun Woo J., Mi Won S., Young Hun K., Chul Soon Y., Jong Oh K., and Han-Gon C., Mechanical Properties and in Vivo Healing Evaluation of a Novel Centella Asiatica Loaded Hydrocolloid Wound Dressing, *Int. J. Pharm.*, **490**, 240-247, 2015.
9. Stashak T.S., Farstvedt E., and Othic A., Update on Wound Dressings: Indications and Best Use, *Clin. Tech. Equine Pract.*, **3**, 148-163, 2004.
10. Winter G.D., Formation of the Scab and the Rate of Epithelialization of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig, *Nature*, **193**, 293-294, 1962.
11. Zengjie F., Bin L., Jinqing W., Songying Z., Qianqian L., Peiwei G., Limin M., and Shengrong Y., A Novel Wound Dressing Based on Ag/Graphene Polymer Hydrogel: Effectively Kill Bacteria and Accelerate Wound Healing, *Adv. Funct. Mater.*, **24**, 3933-3943, 2014.
12. Queen D., Technology Update: Understanding Hydrocolloids, *Wound. Int.*, **1**, 1-7, 2009.
13. Vowden K. and Vowden P., Understanding Exudate Management and the Role of Exudate in the Healing Process, *Brit. J. Community Nurs.*, **8**, 4-13, 2003.
14. Romanelli M., Vowden K., and Weir D., Exudate Management Made Easy, *Wound Int.*, **1**, 1-6, 2010.
15. Jones A. and San Miguel L., Are Modern Wound Dressings a Clinical and Cost-Effective Alternative to the Use of Gauze, *J. Wound Care*, **15**, 65-69, 2006.
16. Ulery B.D., Nair L.S., and Laurencin C.T., Biomedical Applications of Biodegradable Polymers, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **49**, 832-864, 2011.
17. Dumville J., O'Meara S., Deshpande S., and Speak K., Hydrogel Dressings for Healing Diabetic Foot Ulcers, *Cochrane Database Sys. Rev. (Online)*, **7**, 1-46, 2011.
18. Fletcher J., Moore Z., Anderson I., and Matsuzaki K., Pressure Ulcers and Hydrocolloids Made Easy, *Wound. Int.*, **2**, 1-6, 2011.
19. Thomas S. and Loveless P., A Comparative Study of Twelve Hydrocolloid Dressings, *World wide Wounds (online)*, **1**, 1-12, 1997.
20. William H. and Eaglistein M., Moist Wound Healing with Occlusive Dressing: A Clinical Focus, *Dermatol. Surg.*, **27**, 175-181, 2001.
21. Cui W., Quan X., Tao K., Teng Y., Zhang X., Liu Y., Shi G., and Hou T., Mechanism of Action of Neomycin on *Erwinia Carotovora* Subsp. *Carotovora*, *Pestic. Biochem. Phys.*, **95**, 85-89, 2009.
22. Ng S.F. and Jumaat N., Carboxymethyl Cellulose Wafers Containing Antimicrobials: A Modern Drug Delivery System for Wound Infections, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **51**, 173-179, 2014.
23. Juris S.J., Mueller A., Smith B.T.L., Johnston S., Walker R.,

- and Kross R.D., Biodegradable Polysaccharide Gels for Skin Scaffolds, *J. Biomater. Nanobiotechnol.*, **2**, 216-225, 2011.
24. Dong Y., Hassan W.U., Kennedy R., Greiser U., Pandit A., Garcia Y., and Wang W., Performance of an in Situ Formed Bioactive Hydrogel Dressing from a Peg-Based Hyperbranched Multifunctional Copolymer, *Acta Biomater.*, **10**, 2076-2085, 2014.
25. O'Dwyre L., Wound Dressings, *Vet. Nurs. J.*, **20**, 28-30, 2005.
26. Gloeckner Powers J., Morton L.M., and Phillips T.J., Dressings for Chronic Wounds, *Dermatol. Ther.*, **26**, 197-226, 2013.
27. Morgan D., Wounds-What Should a Dressings Formulary Include?, *Pharmaceut. J.*, **9**, 261-266, 2009.
28. Davies P. and Rippon M., Comparison of Foam and Hydrocolloid Dressings in the Management of Wounds: A Review of the Published Literature, <http://www.worldwidewounds.com/2010/July/DaviesRippon/DaviesRippon.html>, Available in: 12 November 2014.
29. Ramos-e-Silva M. and Ribeiro de Castro M.C., New Dressings Including Tissue Engineered Living Skin, *Clin. Dermatol.*, **20**, 715-723, 2002.
30. Dinah F. and Adhikari A., Gauze Packing of Open Surgical Wounds: Empirical or Evidence-Based Practice?, *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, **88**, 33-36, 2006.
31. Trengove N.J., Stacey M.C., Macauley S., Bennett N., Gibson J., Burslem F., Murphy G., and Schultz G., Analysis of the Acute and Chronic Wound Environments: The Role of Proteases and Their Inhibitors, *Wound Repair Regen.*, **7**, 442-452, 1999.
32. Daunton C., Kothari S., Smith L., and Steele D., A History of Materials and Practices for Wound Management, *Wound Practice Res.*, **20**, 174-186, 2012.
33. Mogoşanu G.D. and Grumezescu A.M., Natural and Synthetic Polymers for Wounds and Burns Dressing, *Int. J. Pharm.*, **463**, 127-136, 2014.
34. Fan L., Du Y., Zhang B., Yang J., Zhou J., and Kennedy J.F., Preparation and Properties of Alginate/Carboxymethyl Chitosan Blend Fibers, *Carbohydr. Polym.*, **65**, 447-452, 2006.
35. Fletcher J., Wound Bed Preparation and the Time Principles, *Nurs. Stand.*, **20**, 57-65, 2005.
36. Gilchrist T. and Martin A.M., Wound Treatment with Sorbsan-an Alginate Fibre Dressing, *Biomaterials*, **4**, 317-320, 1983.
37. Moshakis V., Fordyce M., Griffiths J., and McKinna J., Tegaderm Versus Gauze Dressing in Breast Surgery, *Brit. J. Clin. Pract.*, **38**, 149-152, 1984.
38. Thomas S. and Loveless P., Comparative Review of the Properties of Six Semipermeable Film Dressings, *Pharm. J.*, **240**, 785-787, 1988.
39. Doillon C. and Silver F., Collagen-Based Wound Dressing: Effects of Hyaluronic Acid and Fibronectin on Wound Healing, *Biomaterials*, **7**, 3-8, 1986.
40. Chattopadhyay S. and Raines R., Review Collagen-Based Biomaterials for Wound Healing, *Biopolymers*, **101**, 821-833, 2014.
41. Ueno H., Yamada H., Tanaka I., Kaba N., Matsuura M., Okumura M., Kadosawa T., and Fujinaga T., Accelerating Effects of Chitosan for Healing at Early Phase of Experimental Open Wound in Dogs, *Biomaterials*, **20**, 1407-1414, 1999.
42. Rao K., Recent Developments of Collagen-Based Materials for Medical Applications and Drug Delivery Systems, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **7**, 623-645, 1995.
43. Voinchet V., Vasseur P., and Kern J., Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid in the Management of Acute Wounds, *Am. J. Clin. Dermatol.*, **7**, 353-357, 2006.
44. Boateng J., Matthews K., Stevens H., and Eccleston G., Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review, *J. Pharm. Sci.*, **97**, 2892-2923, 2008.
45. Lawrence J., The Use of Iodine as an Antiseptic Agent, *J. Wound Care*, **7**, 421-425, 1998.
46. Habibi S., Razaghpour M., Allahgholi M., and Nazockdast H., Properties and Medical Applications of Electrospun Chitosan Nanofibers: A Review, *J. Text. Sci. Technol. (Persian)*, **4**, 43-55, 2014.
47. Koosha M. and Mirzadeh H., Electrospinning, Mechanical Properties, and Cell Behavior Study of Chitosan/PVA Nanofibers, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **103**, 3081-3093, 2015.
48. Koosha M., Mirzadeh H., Shokrgozar M.A., and Farokhi M., Nanoclay-Reinforced Electrospun Chitosan/PVA Nanocomposite Nanofibers for Biomedical Applications, *RSC Adv.*, **5**, 10479-10487, 2015.
49. Junga S.M., Yoon G.H., Lee H.C., and Shin H.S., Chitosan Nanoparticle/PCL Nanofiber Composite for Wound Dressing and Drug Delivery, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **26**, 252-263, 2015.
50. Fathollahipour S., Abouei Mehrizi A., Ghaee A., and Koosha M., Electrospinning of PVA/Chitosan Nanocomposite Nanofibers Containing Gelatin Nanoparticles as a Dual Drug Deliv-

- ery System, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **103**, 3852-3862, 2015.
51. Hu J., Meng H., Li G., and Ibekwe S.I., A Review of Stimuli-Responsive Polymers for Smart Textile Applications, *Smart Mater. Struct.*, **21**, 23001-23022, 2012.
 52. Mojmeli M., Fabrication of Smart Wound Dressings (*Persian*), <http://www.salamatnews.com>, Available in: 2015-06-29.
 53. Landsman A., A New "Smart" Wound Dressing to Control Moisture Content and Reduce Pain, <http://www.solublesystems.com>, Available in: 2015-01-01.
 54. Zhou J., Tun T., Hong S., Mercer-Chalmers J., Laabei M., Young A., and Jenkins A., Development of a Prototype Wound Dressing Technology Which Can Detect and Report Colonization by Pathogenic Bacteria, *Biosens. Bioelectron.*, **30**, 67-72, 2011.
 55. Werner S. and Grose R., Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines, *Physiol. Rev.*, **83**, 835-870, 2003.
 56. Greenhalgh D., The Role of Growth Factors in Wound Healing, *J. Trauma. Acute. Care. Surg.*, **41**, 159-167, 1996.
 57. Ulubayram K., Cakar A.N., Korkusuz P., Ertan C., and Hasirci N., EGF Containing Gelatin-Based Wound Dressings, *Biomaterials*, **22**, 1345-1356, 2001.
 58. Fonder M.A., Lazarus G.S., Cowan D.A., Aronson-Cook B., Kohli A.R., and Mamelak A.J., Treating the Chronic Wound: A Practical Approach to the Care of Nonhealing Wounds and Wound Care Dressings, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **58**, 185-206, 2008.
 59. Badylak S.F., Extracellular Matrix as a Scaffold for Tissue Engineering in Veterinary Medicine: Applications to Soft Tissue Healing, *Clin. Tech. Equine Pract.*, **3**, 173-181, 2004.
 60. Rinaudo M., Chitin and Chitosan: Properties and Applications, *Prog. Polym. Sci.*, **31**, 603-632, 2006.
 61. Lee D., Jeong S., Kim Y., Lee M., Ahn C., and Je J., Antibacterial Activity of Aminoderivatized Chitosans against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA), *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 7108-7112, 2009.
 62. Liu H., Du Y., Wang X., and Sun L., Chitosan Kills Bacteria through Cell Membrane Damage, *Int. J. Food Microbiol.*, **95**, 147-155, 2004.
 63. Vallapa N., Wiarachai O., Thongchul N., Pan J., Tangpasuthadol V., Kiatkamjornwong S., and Hoven V.P., Enhancing Antibacterial Activity of Chitosan Surface by Heterogeneous Quaternization, *Carbohydr. Polym.*, **83**, 868-875, 2011.
 64. Muzzarelli R.A.A., Chitins and Chitosans for the Repair of Wounded Skin, Nerve, Cartilage and Bone, *Carbohydr. Polym.*, **76**, 167-182, 2009.
 65. Park P.J., Je J.Y., Jung W.K., Ahn C.B., and Kim S.K., Anticoagulant Activity of Heterochitosans and Their Oligosaccharide Sulfates, *Eur. Food Res. Technol.*, **219**, 529-533, 2004.
 66. Kim S.K. and Jeon Y.J., Antitumor Activity of Chitosan Oligosaccharides Produced in Ultrafiltration Membrane Reactor System, *J. Microbiol. Biotechnol.*, **12**, 503-507, 2002.
 67. Molan P., Honey as a Topical Antibacterial Agent for Treatment of Infected Wounds, <http://www.worldwidewounds.com/2001/november/Molan/honey-as-topical-agent.html>, Available in: 7 October 2015.
 68. Visavadia B., Honeysett J., and Danford M., Manuka Honey Dressing: An Effective Treatment for Chronic Wound Infections, *Brit. J. Oral Max. Surg.*, **46**, 55-56, 2008.
 69. Dunford C. and Cooper M., Using Honey as a Dressing for Infected Skin Lesions, *Nurs. Times*, **96**, 7-9, 2000.
 70. Lusby P., Coombes A., and Wilkinson J., Honey: A Potent Agent for Wound Healing, *J. Wound Ostomy Cont.*, **29**, 295-300, 2002.
 71. Dehghan R. and Koosha M., Specifications of Polyurethanes as Prosthetic Heart Valves, *Polymerization (Persian)*, **5**, 48-60, 2015.