

Polymerization
Quarterly, 2022
Volume 12, Number 3
Pages 15-29
ISSN: 2252-0449

Polyurethane/Natural Polymer Blends Nanofibers for Electrospun Wound Dressings Application

Abbas Mohammadi* and Negar Salehi

Department of Chemistry, University of Isfahan, P.O. Box 81746-73441, Isfahan, Iran

Received: 24 July 2021, Accepted: 30 November 2021

Abstract

The skin, as the first defense barrier against the entry of pathogens into the body, helps to heal the wounds through four stages including homeostasis, inflammation, proliferation, and regeneration. Today, various wound dressings have been introduced to help the body's immune system to improve the speed and quality of wound healing. Conventional wound dressings include polyurethane foams and elastomers, hydrocolloids, hydrogels, semipermeable films, alginate wound dressings, and electrospun polymer nanofibers. Wound dressings based on polymer nanofibers have received a lot of attention for reasons such as similarity to the extracellular matrix (ECM), the desired cell adhesion, high surface-to-volume ratio, gas exchange capability, nutrient supply, and fluid evaporation control. So far, the use of electrospun polyurethanes for the preparation of wound dressings has been reported in various studies. However, the results of studies on a wide range of wound dressings have shown that almost no polymer alone can heal different wounds, effectively. For this reason, many efforts have been made recently to develop polyurethane wound dressings to heal various types of wounds. In this regard, natural polymers have been used due to properties such as biological activity, biocompatibility, and biodegradability along with polyurethanes with desirable physical and mechanical properties. In this article, after introducing the mechanism of wound healing and describing the characteristics of an ideal wound dressing, the polyurethane/natural polymer blends nanofibers for use as electrospun wound dressings will be discussed.

Key Words

nanofibers,
electrospinning,
polyurethane,
natural polymers,
wound dressing

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: a.mohammadi@sci.ui.ac.ir

نانوالیاف آمیخته‌های پلی‌یورتان-پلیمرهای طبیعی برای کاربرد در زخم‌پوش‌های الکتروریسی شده

عباس محمدی*، نگار صالحی

اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده شیمی، گروه شیمی پلیمر، صندوق پستی ۸۱۷۴۶-۷۳۴۴۱

دریافت: ۱۴۰۰/۵/۲، پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۹

پوست به عنوان اولین سد دفاعی در برابر ورود عوامل بیماری‌زا به بدن، در صورت ایجاد زخم در آن، طی چهار مرحله هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی به بهبود زخم کمک می‌کند. امروزه زخم‌پوش‌های مختلفی در راستای کمک به سامانه ایمنی بدن برای بهبود سرعت و کیفیت ترمیم زخم معرفی شده‌اند. از زخم‌پوش‌های مرسوم می‌توان به اسفنج‌ها و الاستومرهای پلی‌یورتان (PU)، هیدروکلوئیدها، هیدروژل‌ها، فیلم‌های نیمه‌تراوا، زخم‌پوش‌های آلژینات و نانوالیاف پلیمری الکتروریسی شده اشاره کرد. زخم‌پوش‌های برپایه نانوالیاف پلیمری به دلایلی از جمله شباهت به ماتریس برون‌سلولی (ECM)، امکان چسبندگی سلولی مطلوب، نسبت سطح به حجم زیاد، امکان تبادل گاز، تأمین مواد مغذی و کنترل تبخیر مایعات مورد توجه فراوانی قرار گرفته‌اند. تاکنون در پژوهش‌های مختلف، استفاده از پلی‌یورتان‌های الکتروریسی شده برای تهیه زخم‌پوش‌ها گزارش شده است. با وجود این، نتایج مطالعات در زمینه طیف گسترده زخم‌پوش‌ها نشان داده است که تقریباً هیچ نوع پلیمری به تنهایی قابلیت ترمیم زخم‌های متفاوت را ندارد. بدین منظور، پلیمرهای طبیعی به دلیل خواصی نظیر فعالیت زیستی مطلوب، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری در کنار پلی‌یورتان‌ها با خواص فیزیکی و مکانیکی مطلوب استفاده شده‌اند. در این مقاله، پس از معرفی سازوکار بهبود زخم و تشریح ویژگی‌های زخم‌پوش ایده‌آل به معرفی نانوالیاف آمیخته‌های پلی‌یورتان-پلیمرهای طبیعی برای استفاده به عنوان زخم‌پوش‌های الکتروریسی شده پرداخته می‌شود.

بسیارش
فصلنامه علمی
سال دوازدهم، شماره ۳
صفحه ۲۹-۱۵، ۱۴۰۱
ISSN: 2252-0449

چکیده



عباس محمدی



نگار صالحی

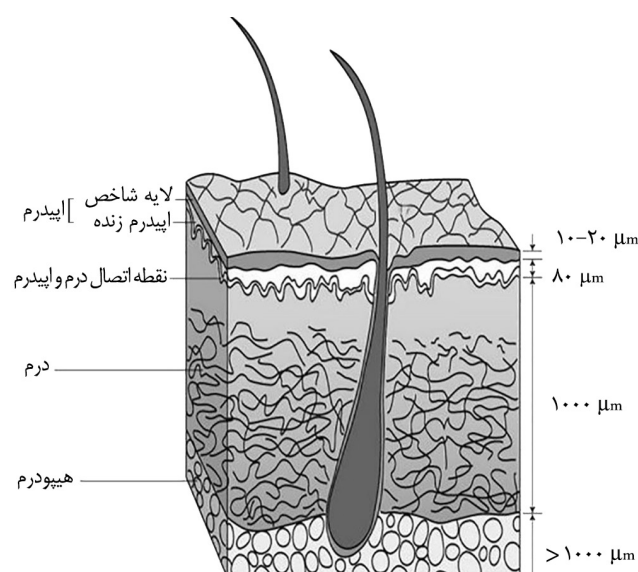
واژگان کلیدی

نانوالیاف،
الکتروریسی،
پلی‌یورتان،
پلیمرهای طبیعی،
زخم‌پوش

مقدمه

پوست به عنوان بزرگترین بافت با حدود ۱۵٪ وزن بدن دارای چند کارکرد اساسی از جمله جلوگیری از هدر رفتن بیش از حد آب بدن و خشک شدن بافت‌ها، جلوگیری از ورود مواد شیمیایی خارجی و ریزاندامگان، مقاومت در برابر بار مکانیکی، تنظیم دمای بدن و حس لامسه است. پوست انسان از چند لایه تشکیل شده است که هر یک دارای یک ساختار و عملکرد منحصر به فرد هستند. از سطح پوست به سمت داخل، پوست دارای لایه‌های اپیدرم، درم و هیپودرم است [۱، ۲] (شکل ۱).

اپیدرم یا لایه بیرونی پوست به طور عمده از کراتینوسیت‌ها تشکیل شده است. کراتینوسیت‌ها سلول‌های اپیدرمی هستند که ساخت پروتئین کراتین را برعهده دارند. این لایه، سد اصلی در برابر عوامل محیطی خارجی مانند تابش فرابنفش (UV)، عوامل میکروبی بیماری‌زا و اختلالات مکانیکی است [۲]. درم یا لایه میانی ضخیم‌ترین لایه پوست و بافت همبند سرشار از کلاژن بوده و شامل ماتریس برون‌سلولی، سلول‌های زنده، پایانه‌های عصبی و رگ‌های خونی است. همچنین، درم انرژی و تغذیه را برای اپیدرم فراهم می‌کند. سلول‌های فیبروبلاست نیز نماینده جمعیت اصلی سلول‌های درم هستند و کلاژن و الاستین را آزاد می‌کنند که وظیفه بهبود استحکام مکانیکی و ایجاد خاصیت کشسانی پوست را دارند [۲]. عمیق‌ترین لایه پوست، هیپودرم یا لایه زیرجلدی است. این لایه از بافت چربی تشکیل شده است و وظیفه عایق گرمایی و محافظت مکانیکی از بافت‌های داخلی بدن را برعهده دارد [۲].



شکل ۱- نمایی از لایه‌های پوست [۳].

یادآور می‌شود، تمام لایه‌های پوست حاوی ریزساختارهایی مانند عروق خونی، رگ‌های لنفاوی، پایانه‌های عصبی، غدد عرق و فولیکول‌های مو هستند [۱].

زخم، یک نقص یا بریدگی در پوست است که در اثر آسیب جسمی یا گرمایی، اختلال در ساختار و عملکرد طبیعی آناتومیک یا در نتیجه وجود یک بیماری فیزیولوژیکی اساسی ایجاد می‌شود [۴]. زخم‌ها را می‌توان از نظر ماهیت به زخم باز و بسته طبقه‌بندی کرد. زخم‌های بسته شامل کوفتگی، خون‌مردگی و ساییدگی مانند آسیب بافت‌های نرم، رگ‌های خونی کوچک یا لایه‌های عمیق بافتی است. زخم‌های باز نیز به طور کلی شامل پارگی‌ها، زخم‌های ابزار برش، زخم‌های جراحی، نیش حشرات، از بین رفتن بافت به وسیله تابش‌های رادیویی و زخم‌های متابولیکی است [۲].

زخم‌ها می‌توانند از نظر بالینی به زخم‌های حاد و مزمن تقسیم شوند. زخم‌های حاد، ناشی از آسیب عوامل مختلف مانند تابش، تغییرات شدید دما یا تماس با مواد شیمیایی ایجاد می‌شود. این نوع زخم به طور خودبه‌خود طی ۸ هفته تا ۱۲ هفته بهبود می‌یابد [۲]. زخم‌های مزمن، آن‌هایی هستند که در یک بازه زمانی پیش‌بینی شده با شیوه منظمی بهبود نمی‌یابند و اغلب پیشرفت می‌کنند. زخم‌های وریدی، زخم‌های بستر و زخم پای دیابتی، نمونه‌هایی از زخم‌های مزمن هستند. این زخم‌ها معمولاً به دلیل طولانی شدن التهاب، به زمان بهبودی طولانی‌تر (حتی ماه‌ها) نیاز دارند. آن‌ها می‌توانند به دلایل مختلف از جمله تومور، عفونت یا عوامل فیزیکی ایجاد شوند [۲، ۴].

زخم‌ها براساس تعداد لایه‌های پوستی و سطح پوست آسیب‌دیده نیز به زخم‌های سطحی، نیمه‌عمیق و عمیق دسته‌بندی می‌شوند. زخم‌های سطحی، ناشی از صدماتی است که تنها روی سطح پوست (اپیدرم) اثر می‌گذارند. زخم نیمه‌عمیق به آسیب دیدگی ایجادشده در اپیدرم و لایه‌های پوستی عمیق‌تر از جمله رگ‌های خونی، غدد عرق و فولیکول‌های مو گفته می‌شود. زخم‌های عمیق نیز هنگامی ایجاد می‌شوند که افزون بر اپیدرم و لایه‌های پوستی، چربی زیرپوستی یا بافت‌های عمیق نیز آسیب ببینند [۴].

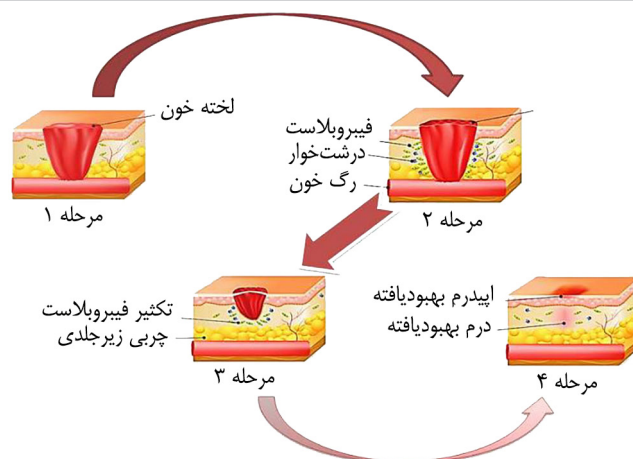
بهبود زخم‌ها معمولاً صرف‌نظر از علت، به روشی مشابه بوده و از ۴ مرحله خون‌ایستی (hemostasis)، التهاب، تکثیر و بازسازی تشکیل شده است که هم‌پوشانی زمانی نیز دارند. خون‌ایستی اولین پاسخ فوری بدن به آسیب است. در این فرایند مقداری خون در محل زخم از دست می‌رود [۲]. التهاب به عنوان مرحله دوم، درست پس از آسیب دیدگی رخ می‌دهد و از ۲۴ h تا ۶ day طول می‌کشد. در این مرحله، انتشار آنزیم‌های پروتئین کافتی، سیتوکین‌های التهابی و

کرده و ایجاد ماتریس برون سلولی (ECM) جدید می‌کند [۲]. طی مرحله بازسازی نیز ترکیب ماتریس تغییر می‌کند. کلاژن نوع ۳ با نوع ۱ جایگزین شده که به افزایش استحکام کششی بافت جدید منجر می‌شود. به طور کلی، بهبود زخم نتیجه تعامل بین سیتوکین‌ها، عوامل رشد، خون و ماتریس برون سلولی است [۲،۵]. در شکل ۲، روند بهبودی زخم نشان داده شده است.

زخم‌پوش‌ها

در گذشته برای ترمیم زخم‌ها از پانسمان‌ها یا زخم‌پوش‌های سنتی مانند باند‌های طبیعی یا سنتزی، پنبه، پارچه و گاز استفاده می‌شد. وظیفه اصلی آن‌ها، کمک به کم‌شدن ترشحات زخم و خشک نگه داشتن آن و همچنین جلوگیری از ورود باکتری‌های مضر به زخم بود. با این حال اکنون به اثبات رسیده است، داشتن محیط مرطوب و گرم، بهبودی زخم سریع‌تر و موفقیت‌آمیزتری را فراهم می‌کند [۴]. امروزه براساس نوع زخم باید از زخم‌پوش مناسب استفاده کرد. چند ویژگی زخم‌پوش‌های ایده‌آل در جدول ۱ گردآوری شده است [۲،۵].

زخم‌پوش‌ها به روش‌های مختلف بسته به عملکرد آن‌ها در زخم (ضدباکتری‌بودن، انسداد، جذب‌بودن و چسبندگی)، نوع ماده استفاده‌شده برای تولید زخم‌پوش (به‌عنوان مثال هیدروکلوئید، آلژینات و کلاژن) و شکل فیزیکی آن (پماد، فیلم، کف و ژل) طبقه‌بندی می‌شوند. در روش دیگری، زخم‌پوش‌ها به سه دسته اولیه، ثانویه و جزیره‌ای تقسیم می‌شوند. زخم‌پوش‌هایی که با سطح زخم، تماس فیزیکی برقرار می‌کنند، به‌عنوان زخم‌پوش اولیه شناخته می‌شوند. در حالی که زخم‌پوش‌های ثانویه، نوع اولیه را می‌پوشانند. زخم‌پوش‌های جزیره‌ای دارای یک منطقه جاذب مرکزی هستند که به‌وسیله یک قسمت چسبی احاطه می‌شوند.



شکل ۲- مراحل بهبود زخم [۲].

سلول‌های ایمنی تهاجمی به سمت ناحیه زخم شروع می‌شود. این سلول‌های التهابی، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) تولید می‌کنند. مقدار ROS با نوع زخم ارتباط دارد و معمولاً در سوختگی‌ها و زخم‌های مزمن بیشتر است. ROS در غلظت‌های کم، بافت‌ها را در برابر عفونت با از بین بردن باکتری‌ها حفظ می‌کند. ولی، غلظت‌های زیاد آن می‌تواند با افزایش تنش اکسایشی، پراکسیدشدن لیپیدها و آسیب شدید سلول سبب ایجاد زخم‌های مخرب و مزمن شود. در مرحله التهاب، تمام ذرات خارجی و بقایای بافت به‌وسیله نوتروفیل‌ها و درشت‌خوارها از بستر زخم خارج می‌شوند و از این طریق از بروز عفونت جلوگیری می‌شود. افزون بر این، فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها با آزادشدن سیتوکین‌ها و آنزیم‌ها تحریک می‌شوند و رطوبت لازم برای بهبودی به‌وسیله ترشحات زخم فراهم می‌شود [۲].

در مرحله تکثیر، بافت دانه‌ای جدید با استفاده از اپیتلیالی شدن (epithelialisation) تشکیل می‌شود، شروع به رشد در ناحیه زخم

جدول ۱- ویژگی‌های زخم‌پوش‌های ایده‌آل [۲،۵].

ویژگی‌های زخم‌پوش‌های ایده‌آل	
تأمین و حفظ رطوبت محل زخم تقویت مهاجرت اپیدرمی ترویج رگ‌زایی و سنتز بافت هم‌بند اجازه تبادل گاز بین بافت زخم و محیط حفظ دمای مناسب بافت برای بهبود جریان خون به بستر زخم و مهاجرت اپیدرمی	محافظت در برابر عفونت‌های باکتریایی انعطاف‌پذیری و اتصال مناسب به محل زخم جداشدن یا از بین رفتن آسان پس از ترمیم زخم پاک‌سازی زخم برای مهاجرت لکوسیت‌ها غیرسمی بودن و عدم حساسیت‌زایی

معیار دیگر طبقه‌بندی، شامل زخم‌پوش‌های سنتی، سنتزی و پیشرفته است [۴].

زخم‌پوش‌های سنتزی حاوی مواد ارزان‌تر و مؤثرتر در فرایند ترمیم زخم هستند و عمر مفید بیشتری دارند. عدم پایداری و خطر ابتلا به عفونت از محدودیت‌های اصلی زخم‌پوش‌های سنتی و زیستی است. با استفاده از زخم‌پوش‌های سنتزی و رفع محدودیت‌های یادشده، از جمله محافظت از زخم در برابر ریزاندامگان و افزایش خواص مکانیکی، تلاش‌های فراوانی در راستای دستیابی به زخم‌پوش‌های مؤثر انجام پذیرفته است [۲]. مطالعات در زمینه بهینه‌سازی عملکرد طیف گسترده‌ای از زخم‌پوش‌ها مؤید آن است که نوع زخم‌پوش باید با شرایط و نوع زخم متناسب باشد. ترمیم مؤثر زخم، بستگی به شناخت عوامل مختلف از قبیل نوع زخم تحت درمان، روند بهبودی، شرایط بیمار از نظر سلامتی (به‌عنوان مثال دیابت)، شرایط محیطی و خواص شیمیایی-فیزیکی زخم‌پوش مدنظر دارد. بنابراین، مهم است که پیش از درنظرگرفتن موارد معمول، زخم‌پوش‌های مختلف از نظر خواص فیزیکی و عملکرد بالینی برای نوع مشخصی از زخم و مرحله بهبود آن ارزیابی شوند [۴].

نانوالیاف در ترمیم زخم

نانوالیاف در چند زمینه از جمله فیلترشدن، حسگرها، نمایشگر بلورمایع (LCD) و زیست‌پزشکی (دارورسانی، زخم‌پوش‌ها و داربست‌های سه‌بعدی برای مهندسی بافت) کاربرد دارند [۶]. نانوفناوری با ساختارهایی در محدوده بین ۱ nm تا ۱ μm مرتبط است. نانوالیاف به‌طور گسترده در زمینه مهندسی بافت پوست و ساخت داربست‌های طراحی‌شده در مقیاس نانو و سطح گسترده با امکان جذب پروتئین‌ها و ایجاد مواضع اتصال برای گیرنده‌های غشای سلول و تکثیر آن‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند. نانوالیاف به‌دلیل شباهت‌های شکل‌شناسی با ECM پوست، ساختار و عملکرد آن را تقلید می‌کنند و در چسبندگی سلول، رشد، مهاجرت، تمایز و رگ‌زایی نقش بسزایی دارد. این موارد، استفاده از نانوالیاف را برای کاربردهای ترمیم زخم مطلوب می‌سازند [۶].

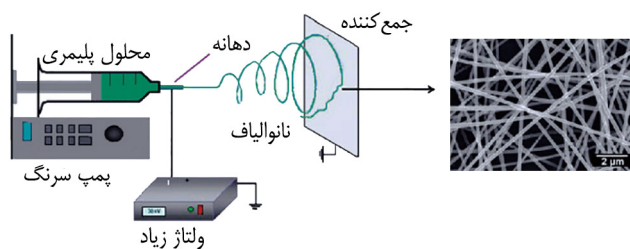
ECM نوعی ساختار شبکه‌ای سه‌بعدی بوده که در تمام بافت‌ها وجود دارد و از کلاژن، لامینین، سایر لیفچه‌ها و پروتئوگلیکان‌ها در مقیاس نانو تشکیل شده است. داربست‌های برپایه نانوالیاف به‌دلیل تخلخل و نسبت سطح به حجم زیاد و نیز جذب مایعات، سبب افزایش خون‌ایستی بافت‌های آسیب‌دیده می‌شوند. این داربست‌ها، افزون بر جذب ترشحات اضافی از محل زخم و حفظ رطوبت آن،

جلوگیری از نفوذ ریزاندامگان از محیط خارجی و ازدست‌دادن پروتئین‌ها، باعث آسان‌شدن تنفس سلول‌ها و نفوذ گاز می‌شوند و رگ‌زایی و سنتز کلاژن را تقویت می‌کنند. یادآور می‌شود، شبکه نانوالیاف با نانوحفره‌های به‌هم پیوسته باعث رشد یکنواخت و مطلوب سلول‌ها با کمترین میزان جوشگاه (scar) شده و می‌تواند ظاهر بافت ترمیم‌شده را بهبود بخشد [۶،۷].

براساس مطالعات، ماتریس‌های نانوالیاف حاوی انواع عوامل ضد میکروبی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها و همچنین مولکول‌های زیست‌فعال بهبوددهنده رشد سلول‌ها، قابلیت بالقوه زیادی را برای بازسازی بافت پوست و تسریع ترمیم زخم نشان داده‌اند. داربست‌های نانوالیاف به‌دلیل استحکام کششی مطلوب می‌توانند در محل زخم یا نقص بافت، یک پارچگی ساختاری را حفظ کنند [۶،۷].

برای تهیه نانوالیاف، فن‌های مختلف از جمله خودگردایش، جدایی فاز و الکتروریسی استفاده شده است. در این میان، الکتروریسی به‌دلیل سادگی، هزینه نسبتاً کم و مشابهت شکل‌شناختی نانوالیاف با ماتریس برون‌سلولی بافت پوست، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است [۶،۷].

دستگاه الکتروریسی معمولاً از پمپ سرنگ، سوزن، منبع تغذیه ولتاژ زیاد و جمع‌کننده فلزی (ثابت یا چرخان) تشکیل شده است (شکل ۳). طی فرایند الکتروریسی با ایجاد ولتاژ زیاد، یک جت باردارشده الکتریکی از محلول پلیمری ایجاد و با نیروهای الکتروستاتیک به یک جمع‌کننده هدایت می‌شود. حلال موجود در جت پلیمری هنگام حرکت به سمت جمع‌کننده، بخار شده و باعث افزایش بار سطحی جت می‌شود. این افزایش بار سطحی به کاهش درخور توجه قطر الیاف منجر می‌شود. کنترل پارامترهایی نظیر ویژگی‌های محلول اولیه (رسانندگی، کشش سطحی، گرانروی و نوع حلال)، متغیرهای فرایندی مانند سرعت جریان، ولتاژ و فاصله بین سوزن و جمع‌کننده و همچنین شرایط محیطی مانند دما و رطوبت، اثر مستقیم بر قطر و آرایش نانوالیاف تولیدشده دارد. افزون بر این، ویژگی‌های شکل‌شناختی و مکانیکی الیاف الکتروریسی‌شده را نیز می‌توان با نوع جمع‌کننده کنترل کرد [۶].



شکل ۳- نمایی از فرایند الکتروریسی [۶].

غشاهای تولیدشده با روش الکتروریسی، ساختار کاملاً متخلخلی داشته و دارای جهت‌گیری تصادفی هستند و از مشابهت زیادی با ساختار سه‌بعدی الیاف کلاژن موجود در ECM پوست طبیعی برخوردار هستند [۶،۷]. با استفاده از روش الکتروریسی می‌توان پلیمرهای سنتزی و طبیعی، مخلوط‌های پلیمری یا پلیمرهای حاوی نانوذرات، دارو و زیست‌مواد متفاوت را به‌طور مؤثر به نانوالیاف با ساختارهای مختلف دانه‌تسبیحی، نواری، متخلخل، هسته-پوسته و غلاف هسته‌ای (core sheath) تبدیل کرد [۶،۷].

نانوالیاف الکتروریسی شده از پلیمرهای طبیعی

پلیمرهای طبیعی به دلیل ویژگی‌های مطلوبی همچون زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، غیرسمی بودن، خواص خون‌ایستی و سطح زیاد زیست‌تقلید به گزینه‌ای مناسب برای کاربردهای پزشکی تبدیل شده‌اند. یکی از ویژگی‌های جذاب این پلیمرها، در دسترس بودن توالی‌های پپتیدی در سطح آن‌هاست که می‌تواند به‌وسیله گیرنده‌های سطح سلول شناخته شده و در نتیجه باعث چسبندگی و تکثیر سلول شوند. با توجه به تمام این مزایا، می‌توان از این پلیمرها در کاربردهای زخم‌پوش بهره برد [۲،۷،۸]. از پلیمرهای طبیعی که در تهیه نانوالیاف زخم‌پوش‌ها استفاده شده است، می‌توان به پلی‌ساکاریدها (آلژینات، کیتین، کیتوسان (CTS)، هیالورونیک اسید، نشاسته، سلولوز و دکستران)، کلاژن، ژلاتین، فیبرینوژن و فیبروئین ابریشم اشاره کرد. در ادامه به ویژگی‌های بارز چند پلیمر طبیعی با قابلیت الکتروریسی و استفاده در زخم‌پوش‌ها اشاره می‌شود.

آلژینات

آلژینات، پلی‌ساکاریدی تجزیه‌پذیر و پلیمری با بار منفی است که از جلبک دریایی قهوه‌ای به‌دست می‌آید. از نظر ساختاری، شامل دو واحد تکراری به نام 1- α -گلوکورونیک اسید و مانورونیک اسید است. از خواص منحصر به فرد سدیم آلژینات (SA) که آن را به گزینه‌ای مناسب برای استفاده در زمینه مهندسی بافت و ترمیم زخم تبدیل کرده است، می‌توان به زیست‌سازگاری، عدم سمیت، زیست‌تجزیه‌پذیری، آب‌دوستی، تأمین رطوبت و قیمت مناسب اشاره کرد. باید در نظر داشت، الکتروریسی آلژینات خالص به دلیل عواملی چون ژل شدن آلژینات در غلظت‌های بسیار کم، کشش سطحی و رسانندگی الکتریکی زیاد و همچنین عدم وجود گره‌خوردگی‌های زنجیر در محلول آبی آلژینات، کار آسانی نیست. یکی از راه‌های غلبه بر این محدودیت، ترکیب آلژینات با سایر

پلیمرهای مناسب است [۹].

سلولوز

پلی‌ساکاریدی با منشأ گیاهی است که به دلیل خواص ذاتی متعدد مانند تجزیه‌پذیری، زیست‌سازگاری، مقاومت شیمیایی مطلوب و پایداری گرمایی در زمینه زیست‌پزشکی مانند داربست‌های سه‌بعدی، ترمیم زخم و دارورسانی کاربردهای گسترده‌ای دارد. در راستای توسعه داربست‌های نانولیفی الکتروریسی شده به‌عنوان زخم‌پوش، انواع مشتقات سلولوزی مانند آلفاسلولوز، سلولوز استات (CA)، اتیل سلولوز و کربوکسی متیل سلولوز به‌کار برده شده‌اند. همچنین، مانند سایر پلی‌ساکاریدها، مشتقات سلولوز را می‌توان در ترکیب با سایر پلیمرهای سنتزی یا زیست‌پلیمرها برای افزایش قابلیت الکتروریسی استفاده کرد [۹].

نشاسته

یکی دیگر از زیست‌پلیمرهای پلی‌ساکاریدی فراوان بوده که به دلیل ویژگی‌های زیستی در زمینه‌های زخم‌پوش، دارورسانی و مهندسی بافت پرکاربرد است. آمیلوز و آمیلوپکتین از اجزای شیمیایی غالب این زیست‌پلیمر هستند و می‌توان آن‌ها را برای کاربرد مناسب در تهیه زخم‌پوش‌ها از نظر فیزیکی یا شیمیایی اصلاح کرد. نانوالیاف الکتروریسی شده نشاسته دارای سطح ویژه درخور توجه، تخلخل زیاد و خواص زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری هستند. در نتیجه، نانوالیاف نشاسته پتانسیل درخور توجهی در کاربردهای دارویی، زخم‌پوش و مهندسی بافت دارند. پژوهش‌های انجام‌شده در زمینه الکتروریسی نشاسته نشان می‌دهد، الکتروریسی این ماده به تنهایی به ویژگی‌های مکانیکی مناسب منجر نمی‌شود. بدین دلیل است که نشاسته به ترکیب با مجموعه‌ای از پلیمرهای سنتزی یا سایر زیست‌پلیمرها برای ایجاد داربست‌های مناسب زخم‌پوش نیاز دارد [۹].

دکستران

نوعی پلیمر خنثی است که به‌وسیله باکتری‌های تولیدکننده لاکتیک اسید مانند *Streptococcus mutans* تولید می‌شود. پلی‌ساکارید باکتریایی دکستران، زیست‌پلیمری دسترس‌پذیر و محلول در آب است که تجزیه‌پذیری و زیست‌سازگاری خوبی نشان می‌دهد و در کاربردهای مختلف پزشکی از جمله ترمیم بافت پوست استفاده می‌شود. دکستران، نه تنها در آب محلول است، بلکه می‌تواند در حلال‌های مختلف آلی نیز حل شود. این ویژگی منحصر به فرد

دکستران، ترکیب مستقیم این زیست پلیمر با پلیمرهای آب گریز مانند پلی یورتان (PU) را برای تهیه نانوالیاف الکترورسی شده، امکان پذیر می سازد. یادآور می شود، پلیمرهای آب دوست دارای میل سلولی (cell affinity) زیادی هستند، اما استحکام مکانیکی کمی نشان می دهند. در حالی که پلیمرهای آب گریز عموماً دارای استحکام مکانیکی زیاد و میل سلولی ناچیزی هستند. بنابراین، ترکیب پلیمرهای آب گریز و آب دوست قابلیت غلبه بر محدودیت های یادشده را دارد [۹].

کلاژن

تقریباً ۲۸ نوع کلاژن شناسایی شده اند که در بافت پوست، فراوان ترین ماده تشکیل دهنده ECM کلاژن نوع I است. کلاژن نوع I متشکل از دو زنجیر α_1 و یک زنجیره α_2 ، گزینه مناسبی برای ساخت داربست های نانوالیاف در مهندسی بافت پوست است. در ECM طبیعی، کلاژن در نوعی ساختار شبکه ای سه بعدی متشکل از الیافی در محدوده ۵۰-۵۰۰ nm وجود دارد. کلاژن با وجود مزایایی از جمله زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری، ساختار متخلخل، ایمنی زایی کم، عدم سمیت و تمایل به اتصال سلولی زیاد، معایب درخور توجهی نیز دارد از جمله خواص مکانیکی ضعیف و امکان تخریب آنزیمی نانوالیاف الکترورسی شده که مانع استفاده از آنها می شود. از این رو، تاکنون تلاش های بسیاری برای کنترل تخریب و افزایش خواص مکانیکی کلاژن، مانند اتصالات عرضی فیزیکی و شیمیایی انجام گرفته است [۶].

ژلاتین

ژلاتین، زیست پلیمر به دست آمده از کلاژن های پوست و استخوان جانداران است. ژلاتین را می توان به دلیل ایمنی زایی کم، زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری و هزینه کم در ساخت داربست های مهندسی بافت استفاده کرد. ژلاتین با استفاده از حلال های مختلف مانند تری فلئوئورواتانول (TFE) و فرمات، الکترورسی و به نانوالیاف تبدیل می شود. در زمینه زیست پزشکی از نانوالیاف ژلاتین می توان به دلیل قابلیت مشابَهت زیستی به ماتریس برون سلولی در مهندسی بافت، ساخت زخم پوش و رهایش دارو استفاده کرد. با این حال، نانوالیاف الکترورسی شده ژلاتین محلول در آب از خواص مکانیکی ضعیفی برخوردار است. با ایجاد اتصال عرضی می توان نه تنها خواص مکانیکی گرمایی، بلکه مقاومت در برابر آب غشاهای نانوالیاف ژلاتین را بهبود بخشید. اتصال عرضی ژلاتین با گلو تار آلدهید به طور درخور

توجهی تخریب پذیری زیستی را کاهش می دهد. این اتصال، سبب افزایش زیست سازگاری، استحکام و انعطاف پذیری نیز می شود. باید توجه داشت، گلو تار آلدهید به عنوان عامل ایجاد اتصال عرضی به راحتی در دسترس، ارزان و قابلیت ایجاد اتصال عرضی در زمانی نسبتاً کوتاه است [۱۰، ۱۱].

کتین

کتین پس از سلولوز، فراوان ترین پلیمر طبیعی در جهان است. کتین با توجه به خاصیت های زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، جذب آب زیاد، غیرسمی و ضد میکروب بودن، اثرهای مثبتی بر ترمیم زخم دارد. مطالعات نشان داده است، زخم پوش های برپایه کتین می توانند ترمیم بافت های مختلف را سرعت بخشند و میزان ترشح واسطه های التهابی مانند ایترو لوکین ۸، پروستاگلاندین E، ایترو لوکین β_1 و سایر موارد را تنظیم کنند [۱۲، ۱۳].

کیتوسان

کیتوسان از استیل زدایی کتین به دست می آید. این ماده منعقدکننده خون است، به لخته شدن آن کمک می کند و باعث کاهش درد در انتهای عصب می شود. کیتوسان افزون بر فعال کردن درشت خوارها، باعث تحریک تکثیر سلول های فیرو بلاست می شود. همچنین، به نشست منظم کلاژن کمک کرده و باعث افزایش سطح سنتز هیالورونیک اسید طبیعی در محل زخم می شود. از ویژگی های مهم دیگر این پلیمر طبیعی می توان به خاصیت ضدباکتری آن اشاره کرد. بنابراین، کیتوسان می تواند به ترمیم سریع زخم و پیشگیری از جوشگاه کمک کند [۱۲، ۱۳].

هیالورونیک اسید

هیالورونیک اسید (HA)، یکی از اجزای اصلی ماتریس برون سلولی بافت های همبند بوده که طی مطالعات به عنوان زیست پلیمر در ساخت زخم پوش ها و ترمیم زخم استفاده شده است. هیالورونیک اسید در داخل بدن نه به صورت اسید پروتون دار شده، بلکه به صورت پلی آنیون وجود دارد. HA، ترشح کلاژن را در محل زخم با تکثیر فیرو بلاست افزایش می دهد. هیالورونیک اسید به دلیل داشتن ویژگی هایی چون ظرفیت زیاد جذب آب، زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری، فعالیت زیستی و تسریع تمایز و رشد سلول ها قابلیت بالقوه زیادی در راستای شتاب دهی به بهبود زخم و افزایش کیفیت ترمیم بافت در کاربردهای زخم پوش دارد [۱۴].

فیبرینوزن

فیبرینوزن، پروتئین محلول در پلاسما خون است که هنگام انعقاد خون بر اثر آزاد شدن و فعال شدن آنزیم ترومبین به رشته‌های نامحلول فیبرین تبدیل می‌شود و به هنگام ترمیم زخم عمل می‌کند. نانوالیاف الکتروریسی شده فیبرینوزن به عنوان مواد خون‌ایستا برای ساخت ماتریس‌های مهندسی بافت پوست مناسب در کاربرد زخم‌پوش به عنوان عنصری کلیدی در تشکیل لخته یا انعقاد مناسب است [۱۵].

فیبروئین ابریشم

فیبروئین ابریشم به دلیل زیست‌سازگاری مناسب، تجزیه زیستی، نفوذپذیری خوب نسبت به آب و اکسیژن و دارابودن کمترین پاسخ‌های التهابی در تهیه زخم‌پوش‌ها مورد توجه قرار گرفته است. ثابت شده است، داربست‌های فیبروئین ابریشم باعث بهبود چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های فیروبلست‌ها و کراتینوسیت (سلول‌های اپیدرم) می‌شوند [۱۶].

اگرچه مزایای استفاده از روش الکتروریسی در کاربرد زخم‌پوش واضح است، اما پلیمرهای طبیعی هنوز کاستی‌هایی مانند قابلیت الکتروریسی ضعیف و استحکام مکانیکی کم را دارند. پژوهشگران، اخیراً تلاش‌های گسترده‌ای در استفاده از آمیخته‌های پلیمرهای طبیعی و سنتزی برای غلبه بر معایب هر دو گروه پلیمرهای طبیعی و سنتزی کرده‌اند [۷،۸].

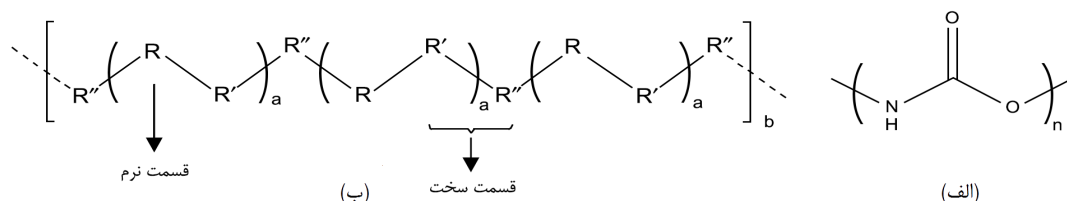
نانوالیاف الکتروریسی شده از پلیمرهای سنتزی

برخلاف پلیمرهای طبیعی، پلیمرهای سنتزی معمولاً دارای ساختارهای شیمیایی ساده و کنترل شده هستند. آن‌ها با الکتروریسی به آسانی قابلیت ایجاد یک الگوی الیافی مانند ECM پوست را دارند که طی آن محیطی مطلوب برای تکثیر، مهاجرت و تمایز سلولی ایجاد می‌شود. با این حال، اکثر پلیمرهای سنتزی دارای فعالیت زیستی و عملکرد ضداکتری ضعیف هستند. در همین راستا، اجزای زیست‌فعال مانند عوامل رشد و داروها می‌توانند در پلیمرهای سنتزی گنجانده شوند تا داربست‌های زخم‌پوش مؤثر و کاملاً یک‌پارچه تولید شوند. افزون بر این، پلیمرهای سنتزی در مقایسه با پلیمرهای طبیعی در طیف گسترده‌ای از حلال‌های آلی حل می‌شوند که همین مسئله الکتروریسی آن‌ها را ساده‌تر می‌کند. در میان پلیمرهای سنتزی، پلی‌استرهای آلیفاتیک، مانند پلی‌(گلیکولیک اسید) (PGA)، پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، کوپلیمر آن‌ها یعنی پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) و

پلی‌کاپرولاکتون (PCL) برای کاربردهای زیست‌پزشکی، از جمله بهبود زخم به طور گسترده بررسی شده‌اند. این پلیمرها زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگارند و معمولاً محصولات تخریب غیرسمی آزاد می‌کنند. از سوی دیگر، پلیمرهای آب‌دوستی چون پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)، پلی‌وینیل الکل (PVA) و پلی‌وینیل پیرولیدون (PVP) با داشتن ویژگی‌هایی مانند قابلیت حفظ رطوبت محیط، شباهت ساختاری با بافت پوست، کارایی زیاد در جذب داروها، پروتئین‌ها و عوامل رشد و انتشار کنترل شده آن‌ها به گزینه‌های عالی برای کاربردهای ترمیم زخم تبدیل شده‌اند. همچنین، استفاده از پلی‌یورتان‌ها به دلیل خواص منحصر به فرد آن‌ها نظیر استحکام مکانیکی و گرمایی مطلوب، زیست‌سازگاری، اکسیژن‌رسانی خوب به سطح زخم، جلوگیری از ورود ریزاندامگان و حفظ رطوبت برای استفاده در تهیه زخم‌پوش‌ها به طور گسترده مطالعه شده است. اگرچه پلی‌یورتان‌های زیست‌تخریب‌پذیر و تجزیه‌پذیر زیستی برای استفاده در مهندسی بافت تهیه شده‌اند، اما بدین نکته باید توجه کرد که محصولات تخریب آن‌ها احتمالاً دارای مواد سمی، سرطان‌زا و جهش‌زا هستند. برای کاربردهای مهندسی بافت پوست، محصولات تخریب پلیمرهای تجزیه‌پذیر باید غیرسمی باشند و نباید هیچ نوع واکنش درخور توجهی جسم خارجی ایجاد کنند. زیرا، این مسئله روند بازسازی بافت را مختل می‌کند، بنابراین بهتر است از پلی‌یورتان‌ها به عنوان زخم‌پوش موقت استفاده شود [۶،۱۷].

نانوالیاف الکتروریسی شده از آمیخته‌های پلیمرهای سنتزی و طبیعی

معمولاً استفاده از یک نوع پلیمر برای تهیه نانوالیاف به روش الکتروریسی به مشاهده اثر توری (fishnet effect) منجر می‌شود. در این حالت، نانوالیاف از تراکم و چگالی زیادی برخوردار بوده و به تبع آن نفوذ سلولی کاهش می‌یابد که از الزامات ضروری برای ترمیم بافت آسیب‌دیده در مهندسی بافت است. افزون بر این پدیده، نانوالیاف تهیه‌شده از پلیمرهای سنتزی از مشکل کمبود سیگنال‌های تشخیص سلولی برخوردارند. همچنین، نانوالیاف تهیه‌شده از پلیمرهای طبیعی معمولاً خواص مکانیکی ضعیفی داشته و قابلیت تأمین مشابهت ساختاری و فیزیکی بافت در حال ترمیم را ندارند. بنابراین، تهیه نانوالیاف پلیمری با استفاده هم‌زمان از پلیمرهای سنتزی و طبیعی، نه تنها سبب غلبه بر این مشکلات می‌شود، بلکه زمینه بروز ویژگی‌های مطلوب‌تر برای ترمیم زخم را بهتر فراهم می‌سازد. درواقع طی این رویکرد، استحکام فیزیکی و مکانیکی



طرح ۱- (الف) گروه یورتان و (ب) زنجیر پلی‌یورتانی (R پلی‌ال، R' ایزوسیانات و R'' زنجیرافزا) [۱۸].

قابلیت جذب و کنترل ترشحات زخم، به دلیل تداخل زیاد و خاصیت ذاتی پلی‌یورتان‌ها برخوردار هستند. زخم‌پوش‌های برپایه نانوالیاف الکتروریسی شده پلی‌یورتان، افزون بر نداشتن سمیت سلولی و افزایش میزان اپیتلیالی شدن از نفوذ ریزاندامگان به سطح زخم نیز جلوگیری می‌کنند [۱۹]. به منظور بهبود ویژگی‌ها و همچنین جبران نقص‌های نانوالیاف پلی‌یورتانی در ساخت زخم‌پوش می‌توان از پلیمرهای طبیعی به دلیل ویژگی‌هایی نظیر فعالیت زیستی مطلوب، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و داشتن سیگنال‌های شناسایی سلول در کنار پلی‌یورتان‌های با خواص فیزیکی و مکانیکی مطلوب استفاده کرد. در ادامه، مطالعات انجام گرفته در این زمینه مرور می‌شوند.

پلی‌یورتان‌های پایه‌آبی (WPU) به دلیل وجود حلال آب و عدم تولید یا تولید مقدار کمی ترکیبات آلی فرار (VOC) غیرسمی هستند. از جنبه‌های مثبت این پلیمر، سازگاری آن با محیط زیست و بدن انسان است. با این حال، پایداری گرمایی و خواص مکانیکی WPU همچنان از پلی‌یورتان پایه‌حلالی ضعیف‌تر است که باید تقویت شود. در مطالعه‌ای Dai [۲۰] و همکاران، برای تقویت خواص و همچنین امکان الکتروریسی WPU از آمیخته‌سازی آن با پلی‌وینیل الکل و نانوالیاف سلولوز استفاده کردند. آن‌ها گزارش کردند، آمیخته نانوالیاف سلولوز با PVA/WPU باعث افزایش خواص فیزیکی نانوالیاف کامپوزیت الکتروریسی شده می‌شود. از آنجا که هر سه این پلیمرها غیرسمی و زیست‌سازگار هستند، می‌توان از نانوالیاف کامپوزیت الکتروریسی شده در کاربردهای مهندسی بافت و پزشکی مانند زخم‌پوش بهره برد.

Tang و همکاران [۲۱]، نانوالیاف سلولوز استات-پلی‌یورتان را از طریق الکتروریسی تهیه و مشاهده کردند، نانوالیاف آمیخته سلولوز استات-پلی‌یورتان بر نقاط ضعف هر یک از اجزا مانند استحکام کششی کم سلولوز استات، فشار زیاد و مدول ینگ کم PU غلبه می‌کند. در حالی که نقاط قوت هر یک را تقویت می‌کند تا خواص مکانیکی کلی آن از هر جزء برتر باشد.

در مطالعات بعدی، Unnithan و همکاران [۲۲] از پروتئین

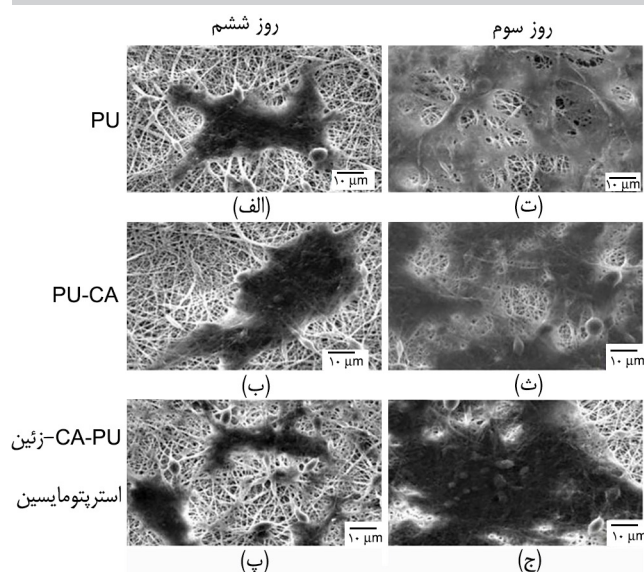
مطلوب یک پلیمر سنتزی با فعالیت زیستی و زیست‌سازگاری پلیمرهای طبیعی همراه است. در همین راستا، با کاهش ضرورت ایجاد اتصالات عرضی و کاهش اثر توری، نفوذ سلولی بهبود می‌یابد و پلیمر طبیعی، سبب افزایش چسبندگی و سرعت تکثیر سلولی می‌شوند [۶،۷].

نانوالیاف الکتروریسی شده از آمیخته‌های پلی‌یورتان و پلیمرهای طبیعی

نخستین بار در دهه ۱۹۳۰، بایر دانشمند آلمانی پلی‌یورتان را معرفی کرد. این پلیمر از واحدهای تکراری حاوی گروه‌های کاربامات تشکیل شده است. پلی‌یورتان‌ها معمولاً از واکنش پلی‌ال‌ها (پلی‌ال‌های اتری یا استری)، ایزوسیانات‌ها (از نوع آروماتیک یا آلیفاتیک) و زنجیرافزاها (از نوع الکلی یا آمینی) سنتز می‌شوند (طرح ۱). افزون بر این، در برخی موارد از کاتالیزگرهای آمینی یا آلی فلزی استفاده می‌شود [۱۸].

در ساخت پلی‌یورتان‌ها، ویژگی‌هایی نظیر خواص گرمایی و مکانیکی، آب‌دوستی، نفوذپذیری گاز، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری را می‌توان از طریق انتخاب صحیح ایزوسیانات، پلی‌ال و زنجیرافزا با ساختارهای متفاوت تنظیم کرد [۱۸]. از پلی‌یورتان‌ها به دلیل زیست‌سازگاری، خاصیت سدی و نفوذپذیری اکسیژن مناسب می‌توان در تهیه زخم‌پوش‌های نیمه‌تراوا استفاده کرد. زخم‌پوش‌های پلی‌یورتانی، افزون بر کمک به بهبود زخم با اشکالات اساسی از جمله تجمع درخور توجه ترشحات زخم در زیر آن‌ها پس از چند روز استفاده همراه هستند. بدین دلیل ممکن است، برای جلوگیری از ایجاد و گسترش عفونت به برون‌کشی (aspiration) زخم و خارج کردن ترشحات چرکی نیاز باشد.

استفاده از نانوالیاف الکتروریسی شده پلی‌یورتان یکی از راه‌های غلبه بر این مشکل است. همچنین، غشای تهیه شده از نانوالیاف الکتروریسی شده پلی‌یورتان، چسبندگی مطلوبی به سطح زخم مرطوب نشان می‌دهد. این نوع زخم‌پوش‌ها از ویژگی‌هایی نظیر کنترل مناسب تبخیر رطوبت زخم، نفوذپذیری اکسیژن عالی و



شکل ۴- تصاویر SEM نشانگر چسبندگی سلول‌های فیروبلات روی نمدهای PU، PU-CA و PU-CA-Zn-استرپتومایسین به ترتیب پس از: (الف)، (ب) و (پ) ۳ روز و (ت)، (ث) و (ج) ۶ روز [۲۲].

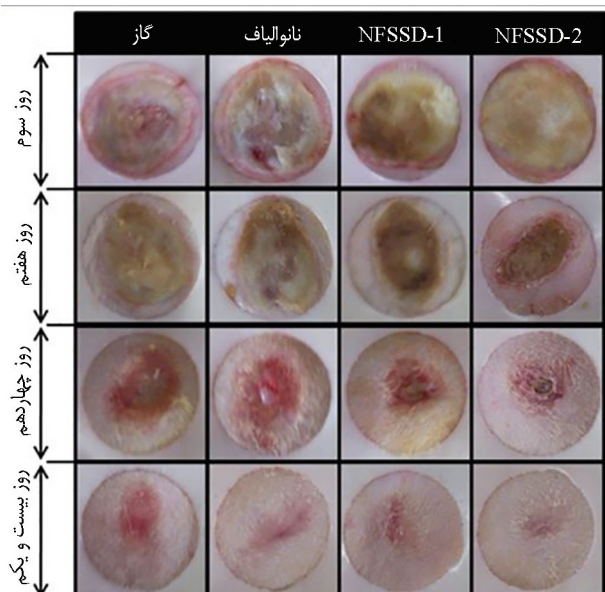
Kang و همکاران [۲۳]، نمدهای نانوالیاف الکتروریسی شده پلی‌یورتان-کیتوسان را با استفاده از فرمیک اسید (FA) و هگزافلوئوروایزوپروپانول (HFIP) به عنوان حلال آماده کردند و به بررسی خواص ضدباکتری این نمدها پرداختند. آن‌ها گزارش کردند، نانوالیاف آمیخته PU/CTS فعالیت ضدباکتری رضایت بخشی را در برابر *E. coli* نشان می‌دهد.

در مطالعه دیگری Lee و همکاران [۲۴] به بررسی خواص نانوالیاف پلی‌یورتان-کیتوسان-نقره-سولفادیازین (SSD) پرداختند. آن‌ها بیان داشتند، نانوالیاف الکتروریسی شده کیتوسان (CTS) غیرسمی، تجزیه پذیر زیستی و زیست سازگار هستند. افزون بر این، نانوالیاف کیتوسان می‌تواند افزون بر تقویت رشد سلولی، به عنوان بستری حاوی دارو و نانوذرات عمل کند. با این حال، این نانوالیاف خواص مکانیکی ضعیفی دارد و به مقدار کمی از رشد باکتری جلوگیری می‌کند. پلی‌یورتان می‌تواند به منظور افزایش خواص مکانیکی با نانوالیاف کیتوسان ترکیب شود. در این مطالعه، فعالیت ضد میکروبی نانوالیاف ساخته شده با افزودن نقره-سولفادیازین بهبود بخشیده شد. برخلاف نمونه CTS/PU، نانوالیاف CTS/PU/SSD دارای فعالیت ضد میکروبی بسیار قوی بوده که برای کاربرد زخم پوش نیز بسیار مفید است (شکل ۵).

موحدی و همکاران [۲۵]، در مطالعات خود به بررسی نانوالیاف پلی‌یورتان-نشاسته و هیالورونیک اسید پرداختند. پژوهش‌ها

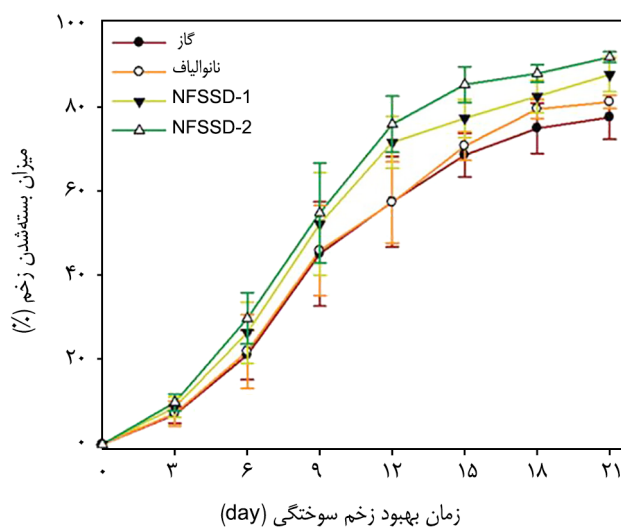
زئین برای آمیخته سازی با نانوالیاف سلولوز استات و پلی‌یورتان استفاده کردند. آن‌ها گزارش کردند، سلولوز استات (CA) پلیمر طبیعی متداول، بسیار آب دوست با قابلیت نگهداری و جذب آب زیاد است. سلولوز استات، به دلیل خواص سودمند آن از جمله زیست سازگاری خوب، تجزیه پذیری زیستی، خواص ترمیمی، تمایل زیاد به ترکیب با سایر مواد، به طور گسترده در کاربردهای بالقوه در ساخت نمدهای نانوالیاف الکتروریسی بررسی شده است. با این حال، به دلیل استحکام ضعیف مکانیکی، به عنوان ماده زیست پزشکی به تنهایی برای کاربردهای بالینی مناسب نیست. زئین نیز نوعی پروتئین شناخته شده گیاهی بوده که دارای ویژگی های جالبی مانند انعطاف پذیری، زیست سازگاری، تجزیه پذیری زیستی، مقاومت در برابر حمله میکروبی و فعالیت ضد اکسندگی است. زئین از مهم ترین پروتئین های ذرت است و معمولاً به صورت یک پودر از گلوتن ذرت به دست می آید. این پروتئین برای تولید فیلم های زیست تخریب پذیر، مهندسی بافت و سایر کاربردهای پزشکی استفاده می شود. همچنین، از زئین به عنوان حامل در انتقال دارو، بسته بندی مواد غذایی و داربست ها در مهندسی بافت برای کشت سلول استفاده می شود. مطالعات نشان داده است، زئین به راحتی می تواند الکتروریسی شده و به نانوالیاف تبدیل شود. بنابراین، الکتروریسی پلی یورتان-سلولوز استات با زئین می تواند قابلیت الکتروریسی را بهبود بخشد و به تهیه غشاهای نانوالیاف سازگار با خواص تقویت شده منجر شود. در این مطالعه، پلی یورتان به عنوان پلیمر پایه با سلولوز استات و زئین آمیخته شد تا بتوان خواص مطلوبی مانند آب دوستی بهتر، پیوستگی سلول عالی، تکثیر و قابلیت لخته شدن خون دست یافت. برای جلوگیری از عفونت های بالینی شایع، سولفات استرپتومایسین به عنوان عامل ضد میکروب به لیاف الکتروریسی شده افزوده شد. داربست نانوالیاف کامپوزیت دارویی زئین-PU-CA قابلیت لخته کردن خون را در مقایسه با نانوالیاف تکی پلی یورتان نشان داد. وجود سلولوز استات و زئین در غشای نانوالیاف باعث بهبود آب دوستی، فعالیت زیستی و ایجاد محیط مرطوب برای زخم می شود که می تواند سبب تسریع بهبود زخم شود.

مطالعات چسبندگی سلول فیروبلات از طریق تصاویر SEM (شکل ۴) نشان داد، سلول ها روی داربست های نانوالیافی ترکیبی STP-زئین-PU-CA و همچنین داربست های زئین-PU-CA متصل و تثبیت شده، سپس شروع به تکثیر روی نانوالیاف کرده اند. براساس این نتایج، داربست های نانوالیافی آمیخته زئین-PU-CA، سازگاری سلولی خوبی را نشان می دهند.

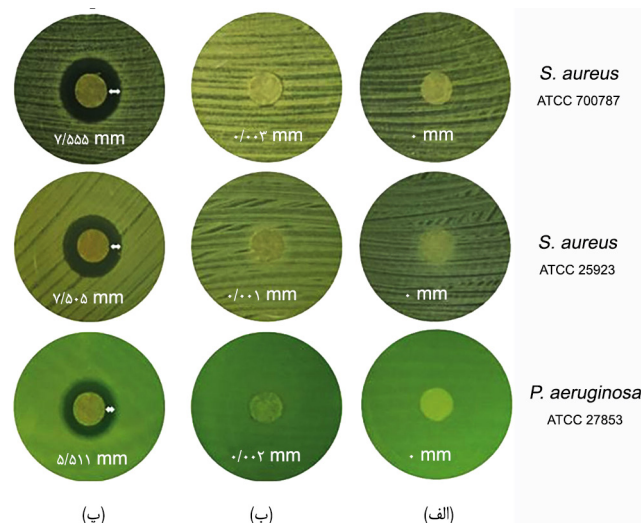


شکل ۶- مراحل بهبود زخم سوختگی در زمان‌های مختلف با زخم‌پوش‌های متفاوت [۲۶].

آزادسازی SSD را نشان داد، در حالی که این مقدار برای NFSSD-1 تقریباً ۱۰۰٪ بود. افزون بر این، NFSSD-2 انتشار کنترل شده SSD را تا روز ۱۴ نشان داد. در شکل ۶، مراحل بهبود زخم سوختگی در زمان‌های مختلف و با زخم‌پوش‌های مختلف قابل مشاهده است. همچنین، اثرهای بهبود زخم سوختگی NFSSD-2 در مقایسه با گاز، نانوالیاف پلی‌یورتان-ژلاتین بدون نقره و NFSSD-1 بررسی شد. مشخص شد، در تمام گروه‌های آزمایشی در ۳ روز، تغییرات جزئی در اندازه زخم سوختگی وجود دارد (شکل ۷). از طرف دیگر، ناحیه سوختگی تحت درمان با NFSSD-2 در مقایسه با گاز، NF



شکل ۷- میزان بسته شدن زخم سوختگی [۲۶].



شکل ۵- آزمون ضدباکتری در برابر سویه‌های *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین، *S. aureus* و *P. aeruginosa* نمونه‌های نانوالیاف: (الف) PU/CTS، (ب) PU/CTS:AgSD با نسبت ۱:۱۰۰۰ و (پ) PU/CTS:AgSD با نسبت ۱:۱۰۰ [۲۴].

نشان می‌دهد، الکتروریسی نشاسته و هیالورونیک اسید کار آسانی نیست و نانوالیاف حاصل از این مواد طبیعی به تنهایی خواص مکانیکی مناسبی ندارد. در این مطالعه، با الکتروریسی هم‌محور از خواص نشاسته مانند آب‌دوستی سطح، زیست‌سازگاری و تجزیه زیستی استفاده و نانوالیاف هسته-پوسته حاوی هسته پلی‌یورتان با خواص مکانیکی بهبودیافته ساخته شد. در ادامه اصلاح نانوالیاف با هیالورونیک اسید، به‌طور درخور توجهی باعث افزایش چسبندگی سلول به داربست‌های نانوالیاف شد.

Heo و همکاران [۲۶]، داربست‌های نانوالیاف ترکیبی پلی‌یورتان-ژلاتین (NF) و نقره-سولفادیازین را به روش الکتروریسی تهیه و خواص آن‌ها را برای زخم‌پوش سوختگی بررسی کردند. مشخص شد، داربست‌های نانوالیاف پلی‌یورتان-ژلاتین حاوی نقره-سولفادیازین (NFSSD)، نه تنها به‌عنوان بستری برای بازسازی پوست عمل می‌کنند، بلکه ممکن است داروهای مناسب را نیز به‌طور کنترل شده در حین بهبودی آهسته رها سازند. انتشار نقره-سولفادیازین می‌تواند از رشد طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها جلوگیری کند و با جلوگیری از عفونت، سبب تسریع بسته شدن زخم سوختگی و ترمیم آن شود. در این مطالعه، دو نمونه نمد نانوالیافی با نقره-سولفادیازین تهیه شد. NFSSD-1 با فن خشک کردن انجمادی (lyophilization) تحت خلأ در تاریکی و دمای محیط خشک شد. NFSSD-2 تا روز دوم در حدود ۸۰٪

NFSSD-1 پس از ۷، ۱۴ و ۲۱ روز به‌طور مؤثر کاهش یافته است. این مشاهدات مربوط به رهایش آهسته‌تر SSD طی دوره ترمیم زخم است. افزون بر این، مشخص شد NF داربست مناسبی برای ترمیم زخم‌های سوختگی در مقایسه با گاز است. علت می‌تواند ویژگی‌هایی مانند حذف ترشحات اضافی، محافظت از ورود اجزای سمی، محافظت از زخم در برابر ازدست‌دادن بیش از حد مایعات و حفظ محیط مرطوب به‌وسیله نانوالیاف باشد.

Wang و همکاران [۲۷]، نانو الیاف الکتروریسی شده پلی‌یورتان-کراتین-نقره نیترات را تهیه و خواص آن را بررسی کردند. از پلی‌یورتان (PU)، به دلیل خاصیت سدی مطلوب و نفوذپذیری اکسیژن و استحکام مکانیکی مناسب در ترکیب با کلاژن و نانوذرات نقره تشکیل شده، استفاده شد. شبکه‌های الکتروریسی هنگام قرارگیری بر زخم‌های باز، باعث ایجاد هموستاز، جذب مایعات، تنفس سلول و نفوذ گاز می‌شوند. کراتین نوعی پروتئین رشته‌ای است که دارای خواص بسیار خوب از جمله زیست‌سازگاری، تجزیه‌پذیری، هزینه کم و فراوری آسان است. همچنین، فیلم‌های کراتین دار شده در مقایسه با کلاژن چسبندگی بهتری به سلول‌ها دارند و به‌طور مؤثرتری از تکثیر سلولی پشتیبانی می‌کنند. از نانوذرات نقره (AgNP) به دلیل فعالیت ضد میکروبی و سمیت کم نسبت به سلول‌های انسانی به‌طور فزاینده در زخم‌پوش استفاده می‌شود. بر این اساس، نانوالیاف الکتروریسی شده حاوی پلی‌یورتان، کراتین و نانوذرات نقره به‌عنوان زخم‌پوش قابلیت بالقوه زیادی در بهبود زخم دارند.

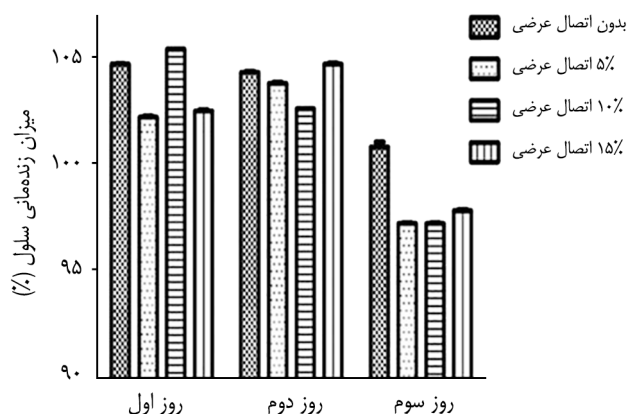
در مطالعه‌ای Tan و همکاران [۲۸] به ساخت و بررسی خواص نانوالیاف پلی‌یورتان حافظه شکلی-کیتوسان-ژلاتین به‌منظور تهیه زخم‌پوش هوشمند پرداختند. کیتوسان از نفوذ باکتری جلوگیری کرده و با شتاب‌دهی سنتز کلاژن در محل زخم به ترمیم در چند روز اول کمک می‌کند. با وجود این، به دلیل تعدد پیوندهای هیدروژنی در مولکول‌های کیتوسان، لازم است که این زیست‌پلیمر با سایر پلیمرها مخلوط شود تا قابلیت ریسندگی الیاف کیتوسان در الکتروریسی بهبود یابد. ژلاتین، پروتئین طبیعی است که از آبکافت جزئی و برگشت‌ناپذیر کلاژن حاصل می‌شود و تقریباً خواص زیستی شبیه به کلاژن را نشان می‌دهد. افزون بر این، ژلاتین به‌عنوان عامل منعقدکننده نشان داده است که می‌تواند به‌طور مؤثر از خونریزی پس از جراحی جلوگیری کند. برای بهبود مقاومت در برابر آب و عملکرد مکانیکی-گرمایی نانوالیاف ژلاتین در کاربردهای بالقوه زیست‌پزشکی، به‌طور معمول آن‌ها را با گلاتارآلدهید (GTA) شبکه‌ای می‌کنند. با این حال، خواص

مکانیکی ضعیف (مانند استحکام کششی) کاربرد این پلیمر طبیعی را محدود می‌کند. در راستای غلبه بر این محدودیت، در مطالعه Tan و همکاران از پلی‌یورتان حافظه شکلی (SMPU) استفاده شده است. در نانوالیاف پلی‌یورتان حافظه شکلی-کیتوسان-ژلاتین، SMPU به‌عنوان ماتریس اصلی عمل می‌کند و کیتوسان و ژلاتین برای بهبود خاصیت آب‌دوستی و زیستی عمل می‌کنند.

Unnithan و همکاران [۲۹] داربست ضدباکتری الکتروریسی شده از محلول متشکل از پلی‌یورتان، دکستران و سیپروفلوکساسین هیدروکلرید (CipHCl) تهیه کردند. دکستران، به دلیل امکان مخلوط‌شدن همگن با پلیمرهای آب‌گریز مانند پلی‌یورتان برای تهیه غشاهای نانوالیاف با الکتروریسی استفاده شد. در این مطالعه، افزودن دارو به دلیل کاهش گرانروی محلول باعث کاهش اندازه و توزیع قطره‌های نانوالیاف الکتروریسی شد. افزودن دکستران به PU موجب بهبود چسبندگی سلول و زنده‌مانی آن‌ها شد. این نمد نانوالیافی نسبت به باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی فعالیت ضدباکتری بسیار خوبی نشان داد.

در مطالعه دیگری Unnithan و همکاران [۳۰]، نانوالیاف الکتروریسی شده پلی‌یورتان-دکستران را با استرادیول برای زخم‌پوش پس از یائسگی زنان بررسی کردند. به‌طور کلی، زخم‌ها از طریق مجموعه‌ای از مراحل چندوجهی کنترل شده بهبود می‌یابند. هرچه انسان پیرتر شود، این فرایندهای پیچیده به‌هم می‌ریزند و کارایی ترمیم کاهش می‌یابد. طبق گزارش‌ها در زنان مسن، سطح هورمون استروژن در بدن پس از یائسگی به‌سرعت کاهش می‌یابد و ممکن است به تأخیر در ترمیم زخم منجر شود. در این مطالعه، نانوالیاف الکتروریسی شده مبتنی بر دکستران-پلی‌یورتان حاوی β -استرادیول (فعال‌ترین استروژن درون‌زا) برای زخم‌پوش معرفی شد. یادآور می‌شود، در حالی که بهبود زخم با استفاده از نانوالیاف دکستران-پلی‌یورتان در نبود استرادیول زمان طولانی‌تری نیاز دارد، نانوالیاف الکتروریسی شده مبتنی بر دکستران-پلی‌یورتان حاوی β -استرادیول به دلیل انتشار مداوم استروژن با فعالیت ضدالتهابی قوی در ناحیه زخم سریع‌تر باعث بهبودی زخم‌های پوستی حاد می‌شود (شکل ۸).

Chen و همکاران [۳۱] در مطالعه خود از پلی‌یورتان حل شده در N,N-دی‌متیل فرمامید (DMF) همراه با نانوذرات نقره تهیه شده از کاهش یون‌های نقره به‌وسیله حلال، نانوالیاف PU ضد میکروب با قابلیت ترمیم زخم تهیه کردند. در ادامه به کمک عمل‌آوری سطح نانوالیاف PU حاوی نقره به‌وسیله پلاسمای اکسیژن و ایجاد گروه‌های کربوکسیل و پراکسید، کلاژن نوع I روی آن‌ها پیوند



شکل ۹- زنده‌مانی سلولی سلول‌های فیبروبلاست پوستی انسان روی نمدهای نانوالیافی نشاسته-TPU پس از سه روز کشت [۳۲].

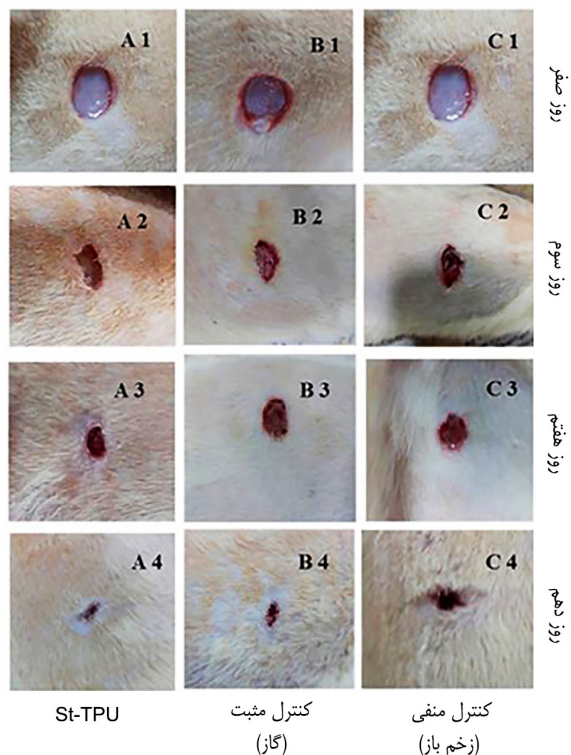
نتایج نشان داد، تمام نمونه‌ها تا سه روز پس از تماس با سلول‌های پوستی، هیچ سمیت سلولی نشان نمی‌دهند. پس از دو روز، زنده‌مانی سلول‌ها کمی کاهش یافت. با این حال، بیش از ۹۰٪ سلول‌ها در تماس با تمام نانوالیاف زنده ماندند. نمدهای نانوالیافی که با ۱۰٪ گلو تار آلدئید شبکه‌ای شدند، بیشترین میزان زنده‌مانی سلول‌ها را در ۲۴٪ نشان دادند، از این رو بیشتر در مطالعات ترمیم



(ب)

(الف)

شکل ۸- تصاویری از ترمیم زخم درون تنی: (الف) زخم‌های باز و (ب) زخم‌های درمان‌شده با کامپوزیت PU-دکستران-استرادیول با گذشت زمان [۳۰].



شکل ۱۰- مطالعه درون تنی بهبود زخم به وسیله سه گروه مختلف از زخم‌پوش نشاسته-TPU، کنترل مثبت (گاز) و کنترل منفی (زخم باز) [۳۲].

داده شد. زخم‌پوش زیست‌فعال ساخته‌شده، قابلیت انتقال بخار آب مطلوب، بهبود جذب آب، فعالیت ضدباکتری عالی و افزایش قابلیت ترمیم زخم را نشان می‌دهند.

Mistry و همکاران [۳۲] در پژوهش خود به تهیه نانوالیاف الکتروریسی شده از پلی‌یورتان گرمانرم (TPU) در ترکیب با نشاسته پرداختند و قابلیت آن را برای استفاده به عنوان زخم‌پوش بررسی کردند. نمدهای نانوالیافی برای پایداری بهتر در آب و افزایش خواص مکانیکی با درصدهای مختلف گلو تار آلدئید شبکه‌ای شدند. ارزیابی سمیت سلولی با استفاده از روش alamarBlue انجام شد. روش alamarBlue برای تعیین کیفی تکثیر رده‌های سلولی انسان، حیوانات و همچنین باکتری‌ها و قارچ‌ها طراحی شده است. این روش با استفاده از سلول‌های فیبروبلاست اولیه پوست انسان (HDF) برای تعیین زیست‌سازگاری نانوالیاف با پوست انسان انجام شد (شکل ۹).

تخلخل و کنترل مناسب رطوبت محل زخم، گزینه مناسبی برای ترمیم زخم هستند. با این حال، پلیمرهای طبیعی به دلیل استحکام مکانیکی و قابلیت الکترورسی ضعیف به تنهایی گزینه مناسبی برای تهیه نانوالیاف نیستند. همچنین، نانوالیاف پلی‌یورتان با وجود استحکام مکانیکی مطلوب، به دلیل فعالیت زیستی کم و آب‌دوستی ضعیف به تنهایی برای ترمیم زخم مؤثر هستند. بنابراین، استفاده از نانوالیاف الکترورسی شده پلیمرهای سنتزی مانند پلی‌یورتان با استحکام مکانیکی مطلوب در ترکیب با پلیمرهای طبیعی دارای خواص زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری مطلوب و همچنین فعالیت زیستی مناسب می‌تواند شرایط مطلوبی را برای غلبه بر کاستی‌های هر یک از پلیمرها فراهم سازد. بدین دلیل، نانوالیاف برپایه آمیخته‌های پلی‌یورتان-پلیمرهای طبیعی می‌تواند چشم‌انداز امیدبخشی را در حیطه زخم‌پوش و کاربردهای ترمیم زخم نشان دهد. به منظور توسعه و بهبود عملکرد زخم‌پوش‌های برپایه آمیخته‌های پلی‌یورتان-پلیمرهای طبیعی، مواردی نظیر استفاده از پلی‌یورتان‌های پایه‌آبی فاقد مواد سمی و فرار، استفاده از انواع پلیمرهای طبیعی با فعالیت زیستی زیاد و قابلیت الکترورسی و همچنین امکان وارد کردن داروها، نانوساختارها و زیست‌مواد مختلف در تهیه الیاف زخم‌پوش می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

زخم درون تنی ارزیابی شدند (شکل ۱۰). میزان بهبود زخم برای زخم‌پوش نانوالیاف نشاسته-TPU در روز سوم ۴۹/۳٪ و برای گروه‌های کنترل مثبت و کنترل منفی به ترتیب ۴۲/۷ و ۱۶/۹٪ به دست آمد. در روز هفتم، درصد بهبود زخم با زخم‌پوش نشاسته-TPU، ۷۹/۱٪ به دست آمد که بیش از گروه کنترل مثبت (۷۳/۲٪) و کنترل منفی (۲۵٪) بود. در روز دهم نیز برای گروه نشاسته-TPU، درصد بهبود زخم ۹۲/۳٪ بود که در میان گروه‌ها، بیشترین میزان را داشت. بنابراین، زخم‌پوش نانوالیاف نشاسته-TPU به دلیل داشتن نسبت سطح به حجم زیاد، جذب بیشتر ترشحات به خاطر ساختار آب‌دوست نشاسته، دارابودن ساختار متخلخل و نفوذپذیری مطلوب آب و گازها و در نتیجه حفظ رطوبت محل زخم و تنفس عالی سلول‌ها به طور مؤثرتری به ترمیم زخم کمک می‌کند.

نتیجه‌گیری

یکی از موارد مهم در روند بهبود زخم، حفظ رطوبت مناسب محل زخم بدون امکان نفوذ و رشد باکتری‌هاست. زخم‌پوش‌های نانوالیافی به دلیل تقلید از ساختار ماتریس برون‌سلولی پوست،

مراجع

1. Geerligs M., *Skin Layer Mechanics*, Ph.D Thesis, Eindhoven University of Technology, Netherlands, 2010.
2. Moeini A., Pedram P., Makvandi P., Malinconico M., and d'Alaya G.G., Wound Healing and Antimicrobial Effect of Active Secondary Metabolites in Chitosan-Based Wound Dressings: A Review, *Carbohydr. Polym.*, **233**, 115839, 2020.
3. Alipour H., Koosha M., Sarraf Shirazi M.J., and Jebali A., Modern Commercial Wound Dressings and Introducing New Wound Dressings for Wound Healing: A Review, *Polymerization (Persian)*, **6**, 65-80, 2016.
4. Boateng J.S., Matthews K.H., Stevens H.N., and Eccleston G.M., Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review, *J. Pharm. Sci.*, **97**, 2892-2923, 2008.
5. Dhivya S., Padma V.V., and Santhini E., Wound Dressings—A Review, *Biomedicine (Taipei)*, **5**, 1-5, 2015.
6. Pilehvar-Soltanahmadi Y., Akbarzadeh A., Moazzez-Lalaklo N., and Zarghami N., An Update on Clinical Applications of Electrospun Nanofibers for Skin Bioengineering, *Artif Cell. Nanomed. Biotechnol.*, **44**, 1350-1364, 2016.
7. Miguel S.P., Figueira D.R., Simões D., Ribeiro M.P., Coutinho P., Ferreira P. et al., Electrospun Polymeric Nanofibres as Wound Dressings: A Review, *Colloids Surf. B*, **169**, 60-71, 2018.
8. Wang F., Hu S., Jia Q., and Zhang L., Advances in Electrospinning of Natural Biomaterials for Wound Dressing, *J. Nanomater.*, **201**, 1-14, 2020.
9. Iacob A.T., Drăgan M., Ionescu O.M., Profire L., Fica A., Andronescu E., et al., An Overview of Biopolymeric Electrospun Nanofibers Based on Polysaccharides for Wound Healing Management, *Pharmaceutics*, **12**, 983, 2020.
10. Powell H. and Boyce S., Fiber Density of Electrospun Gelatin Scaffolds Regulates Morphogenesis of Dermal-Epidermal Skin Substitutes, *J. Biomed. Mater. Res. A.*, **84**, 1078-1086, 2008.
11. Zhang Y., Venugopal J., Huang Z.-M., Lim C.T., and Ramakrishna S., Crosslinking of the Electrospun Gelatin Nanofibers, *Polymer*, **47**, 2911-2917, 2006.
12. Jayakumar R., Prabakaran M., Kumar P.S., Nair S., and

- Tamura H., Biomaterials Based on Chitin and Chitosan in Wound Dressing Applications, *Biotechnol. Adv.*, **29**, 322-337, 2011.
13. Rinaudo M., Chitin and Chitosan: Properties and Applications, *Prog. Polym. Sci.*, **31**, 603-632, 2006.
14. Collins M.N. and Birkinshaw C., Hyaluronic Acid Based Scaffolds for Tissue Engineering—A Review, *Carbohydr. Polym.*, **92**, 1262-1279, 2013.
15. McManus M.C., Boland E.D., Simpson D.G., Barnes C.P., and Bowlin G.L., Electrospun Fibrinogen: Feasibility as a Tissue Engineering Scaffold in a Rat Cell Culture Model, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **81**, 299-309, 2007.
16. Min B.-M., Lee G., Kim S.H., Nam Y.S., Lee T.S., and Park W.H., Electrospinning of Silk Fibroin Nanofibers and Its Effect on the Adhesion and Spreading of Normal Human Keratinocytes and Fibroblasts In Vitro, *Biomaterials*, **25**, 1289-1297, 2004.
17. Memic A., Abudula T., Mohammed H.S., Joshi Navare K., Colombani T., and Bencherif S.A., Latest Progress in Electrospun Nanofibers for Wound Healing Applications, *ACS Appl. Bio. Mater.*, **2**, 952-969, 2019.
18. Hu J. and Tan L., *Polyurethane Composites and Nanocomposites for Biomedical Applications. Polyurethane Polymers*, Thomas S., Datta J., Haponiuk J., and Reghunadhan A. (Eds.), Elsevier, 477-498, 2017.
19. Khil M.S., Cha D.I., Kim H.Y., Kim I.S., and Bhattarai N., Electrospun Nanofibrous Polyurethane Membrane as Wound Dressing, *J. Biomed. Mater. Res.*, **67**, 675-679, 2003.
20. Dai L., Long Z., Ren X.h., Deng H.b., He H., and Liu W., Electrospun Polyvinyl Alcohol/Waterborne Polyurethane Composite Nanofibers Involving Cellulose Nanofibers, *J. Appl. Polym. Sci.*, **131**, 1-6, 2014.
21. Tang C., Chen P., and Liu H., Cocontinuous Cellulose Acetate/Polyurethane Composite Nanofiber Fabricated through Electrospinning, *Polym. Eng. Sci.*, **48**, 1296-1303, 2008.
22. Unnithan A.R., Gnanasekaran G., Sathishkumar Y., Lee Y.S., and Kim C.S., Electrospun Antibacterial Polyurethane–Cellulose Acetate–Zein Composite Mats for Wound Dressing, *Carbohydr. Polym.*, **102**, 884-892, 2014.
23. Kang W.M., Cheng B.W., Li Q.X., and Zuo F.F., Novel Antibacterial Nanofibers of Chitosan and Polyurethane Prepared by Electrospinning, *Adv. Mater. Res.*, **150**, 1452-1456, 2011.
24. Lee S.J., Heo D.N., Moon J.H., Park H.N., Ko W.-K., Bae M.S. et al., Chitosan/Polyurethane Blended Fiber Sheets Containing Silver Sulfadiazine for Use as An Antimicrobial Wound Dressing, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **14**, 7488-7494, 2014.
25. Movahedi M., Asefnejad A., Rafienia M., and Khorasani M.T., Potential of Novel Electrospun Core-Shell Structured Polyurethane/Starch (Hyaluronic Acid) Nanofibers for Skin Tissue Engineering: In Vitro and In Vivo Evaluation, *Int. J. Biol. Macromol.*, **146**, 627-637, 2020.
26. Heo D.N., Yang D.H., Lee J.B., Bae M.S., Kim J.H., Moon S.H. et al., Burn-Wound Healing Effect of Gelatin/Polyurethane Nanofiber Scaffold Containing Silver-Sulfadiazine, *J. Biomed. Nanotech.*, **9**, 511-555, 2013.
27. Wang Y., Li P., Xiang P., Lu J., Yuan J., and Shen J., Electrospun Polyurethane/Keratin/AgNP Biocomposite Mats for Biocompatible and Antibacterial Wound Dressings, *J. Mater. Chem. B*, **4**, 635-648, 2016.
28. Tan L., Hu J., Huang H., Han J., and Hu H., Study of Multifunctional Electrospun Composite Nanofibrous Mats for Smart Wound Healing, *Int. J. Biol. Macromol.*, **79**, 469-476, 2015.
29. Unnithan A.R., Barakat N.A., Pichiah P.T., Gnanasekaran G., Nirmala R., Cha Y.-S. et al., Wound-Dressing Materials with Antibacterial Activity from Electrospun Polyurethane–Dextran Nanofiber Mats Containing Ciprofloxacin HCl, *Carbohydr. Polym.*, **90**, 1786-1793, 2012.
30. Unnithan A.R., Sasikala A.R.K., Murugesan P., Gurusamy M., Wu D., Park C.H. et al., Electrospun Polyurethane–Dextran Nanofiber Mats Loaded with Estradiol for Post-Menopausal Wound Dressing, *Int. J. Biol. Macromol.*, **77**, 1-8, 2015.
31. Chen J.-P. and Chiang Y., Bioactive Electrospun Silver Nanoparticles-Containing Polyurethane Nanofibers as Wound Dressings, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **10**, 7560-7564, 2010.
32. Mistry P., Chhabra R., Muke S., Narvekar A., Sathaye S., Jain R. et al., Fabrication and Characterization of Starch-TPU Based Nanofibers for Wound Healing Applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **119**, 11316, 2021.