

مهندسی زخم پوش های پیزوالکتریک؛ رویکردی نوین برای تسریع ترمیم زخم های مزمن

حسین نوروزی بزمین آبادی، زهرا محمدی*، شقایق کهزادی

آزمایشگاه تخصصی بیوسرامیک و ایمپلنت، دانشکدگان علوم و فناوری های میان رشته ای، دانشگاه تهران

* mohamadiz@ut.ac.ir

چکیده

امروزه مدیریت بالینی زخم های مزمن به جهت بروز چالش های متعدد در سلامت عمومی، کیفیت زندگی و هزینه های بهداشتی جامعه مخاطب ضرورت فزاینده ای یافته است. تحقیقات مؤید آن است که تحریک الکتریکی با تقویت تکثیر سلولی و افزایش تولید سیتوکین ها، روند بهبود زخم را تسریع می نماید. این روش درمانی که به دلیل ایمنی، سادگی و مقرون به صرفه بودن مورد توجه واقع شده، از میدان الکتریکی درون زخم الهام گرفته است که نقش حیاتی در مراحل مختلف بهبود زخم از جمله التهاب، تکثیر و اپیتلیال شدن مجدد دارد، ولیکن استفاده بالینی از آن به علت نیاز به دستگاه های خارجی حجیم و پیچیده محدود می باشد. برای رفع این نقیصه، زخم پوش های پیشرفته پیزوالکتریک توسعه یافته اند که انرژی مکانیکی را به الکتریکی تبدیل کرده و تحریک الکتریکی لازم برای بهبود زخم را فراهم می سازند. این فناوری می تواند کارآیی درمان را افزایش داده و به عنوان یک راه کار نوین، نسل جدیدی از زخم پوش های پوستی را معرفی نماید. در این مقاله، به انتخاب مواد پیزوالکتریک و مکانیسم اصلی مطرح در این نوع مواد و نیز کاربرد آن ها در طراحی این نسل پیش رو از زخم پوش ها پرداخته خواهد شد.

واژه های کلیدی زخم پوش، پیزوالکتریک، زیست مواد پیزوالکتریک، تحریک الکتریکی، ترمیم زخم

Engineering of Piezoelectric Wound Dressings: A Novel Approach for Accelerating Chronic Wound Healing

Hossein Norouzi, Zahra Mohammadi*, Shaghayegh Kohzadi

*mohamadiz@ut.ac.ir

Abstract

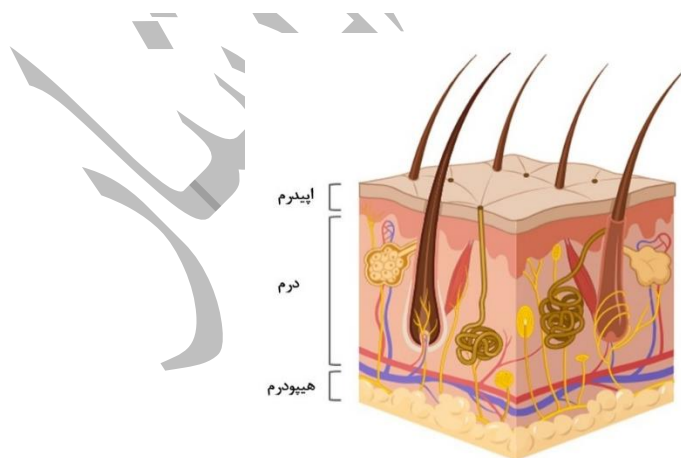
Nowadays, the clinical management of chronic wounds has become increasingly necessary due to the emergence of numerous challenges in public health, quality of life and healthcare costs of the target society. Research confirms that electrical stimulation accelerates the wound healing process by enhancing cell proliferation and increasing the production of cytokine. This therapeutic approach, which has attracted attention due to its safety, simplicity, and cost-effectiveness, is inspired by the endogenous electric field, which plays a vital role in various stages of wound healing, including inflammation, proliferation, and re-epithelialization, but its clinical use is limited due to the need for bulky

and complex external devices. To overcome this shortcoming, advanced piezoelectric wound dressings have been developed that convert mechanical energy into electrical energy and provide the electrical stimulation necessary for wound healing. This technology can increase the effectiveness of treatment and, as a novel approach, introduces a new generation of skin dressings. In this article, the selection of piezoelectric materials and the main mechanism proposed in this type of materials, as well as their application in the design of this next generation of wound dressings, will be discussed.

Keywords Wound Dressing, Piezoelectric, Piezoelectric Biomaterials, Electrical Stimulation, Wound Healing

۱. مقدمه

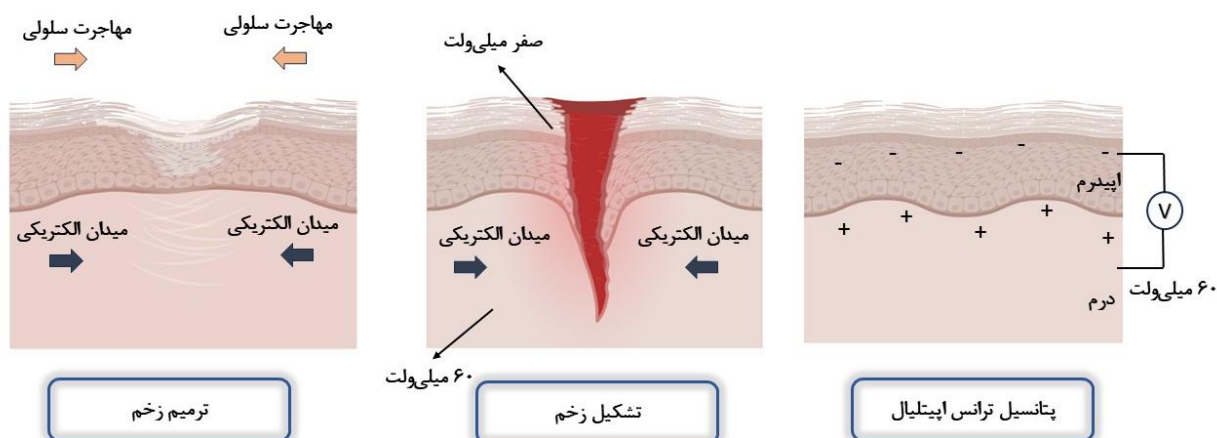
پوست؛ بزرگترین عضو بدن انسان، سدی محافظتی در برابر محیط خارجی فراهم می‌سازد که از سه لایه؛ اپیدرم، درم و هیپودرم تشکیل شده است (شکل ۱). اپیدرم، خارجی‌ترین لایه پوست؛ به دلیل وجود لایه شاخی متشکل از سلول‌های مرده و حاوی کراتین، به عنوان سد دفاعی در مقابل عوامل خارجی عمل نموده و در برابر آب نفوذناپذیر است. این لایه، نقش حیاتی در کنترل مایعات بدن ایفا کرده و عمدتاً مشتمل بر کراتینوسیت‌ها می‌باشد. اپیدرم به طور مداوم در حال تولید سلول‌های جدیدی است که از لایه پایه منشاء می‌گیرند. این سلول‌های جدید به لایه‌های بالاتر اپیدرم فشار آورده و در طول فرآیند چرخش سلولی، در نهایت به لایه شاخی (لایه مرده پوست) می‌رسند و جایگزین سلول‌های مرده و قدیمی شده و از سطح پوست جدا می‌شوند. فرآیند بازسازی مداوم اپیدرم، به حفظ سد دفاعی پوست و محافظت از بدن در برابر عوامل خارجی کمک می‌کند. درم که در زیر اپیدرم قرار دارد از بافت همبند غنی از الیاف کلاژن و الاستین تشکیل شده است که برای استحکام و خاصیت ارتجاعی پوست، حیاتی هستند. فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اصلی درم و مسئول تولید این پروتئین‌های ساختاری مهم می‌باشند و در حفظ و نگهداری ساختار پوست، نقش کلیدی ایفا می‌کنند. همچنین رگ‌های خونی، رشته‌های عصبی، فولیکول‌های مو و غدد عرق نیز در این لایه جای داده شده است. هیپودرم؛ عمیق‌ترین لایه، عمدتاً از بافت چربی تشکیل شده که عایق می‌باشد و بستری حاوی رگ‌های خونی و عروق عصبی فراهم می‌سازد [۱-۴].



شکل ۱. آناتومی پوست

بافت‌های اپیتلیال، یون‌ها را در سراسر اپیدرم حمل می‌کنند و یک پتانسیل ترانس‌اپیتلیال تشکیل می‌دهند که مانند نوعی باتری اپیدرمی عمل می‌نماید (شکل ۲). در پوست سالم، پتانسیل ترانس‌اپیتلیال مربوط به توزیع پلاریزه کل بارها در کانال‌های یونی در

سلول اپیتلیال است که محدوده آن، بین ۱۰ الی ۶۰ میلی‌ولت می‌باشد. هنگام بروز زخم‌های پوستی، باتری اپیدرمی، اتصال کوتاه پیدا کرده و پتانسیل ترانس‌اپیتلیال کاهش می‌یابد. این پتانسیل در زخمی که به طور کامل اپیدرم را قطع کرده است صفر می‌باشد و گرادیان بالقوه یا جریان الکتریکی درون‌زایی را از ناحیه اپیدرم زخمی‌نشده به سمت زخم پدید می‌آورد [۵]. جریان درون‌زای بوجود آمده با افزایش مقاومت الکتریکی در طول دوره ترمیم پوست زخمی، روند کاهشی خواهد داشت. میزان افزایش مقاومت، مرتبط با پیشرفت ترمیم اپیدرم است، بنابراین می‌توان از مقاومت به عنوان معیاری برای بهبود زخم استفاده کرد [۶، ۷].



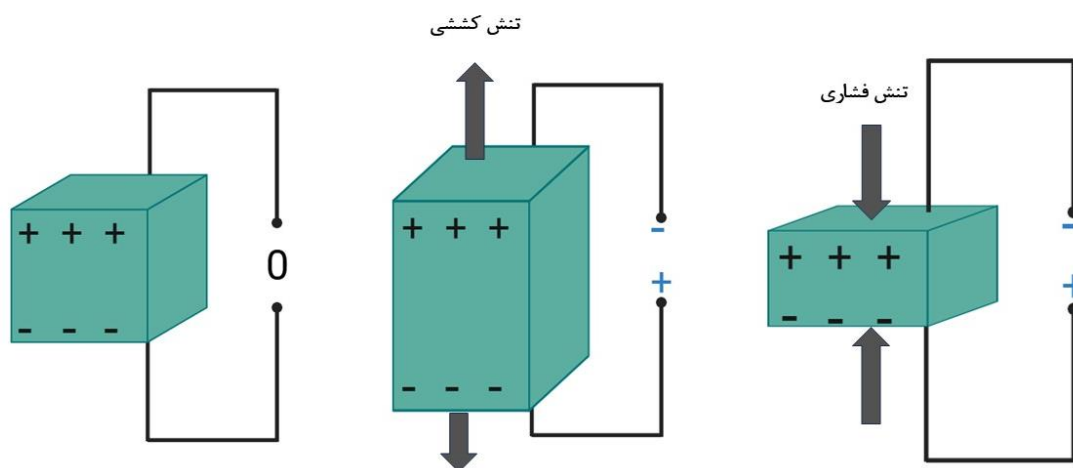
شکل ۲. پتانسیل ترانس‌اپیتلیال و اثر میدان الکتریکی در فرایند ترمیم زخم

تحقیقات اخیر در رابطه با ترمیم زخم‌های پوستی مؤید آن است که جریان الکتریکی ناشی از تحریک الکتریکی درون‌زای حاصل از زخم ممکن است مهاجرت و تکثیر سلولی را به سمت زخم در امتداد گرادیان الکتریکی هدایت کرده و بهبود زخم و رشد بافت را تشویق نماید [۸، ۵، ۴]. این پدیده را الکتروتاکسی یا گالوانوتاکسی می‌نامند. خطر نشان می‌گردد بافت پوست به سیگنال‌های الکتریکی حساس است و بسته به اجزای آن، رسانایی حدود $10^{-4} \times 1-2.6 \text{ mS.cm}^{-1}$ را ارائه می‌نماید [۹]. بنابراین در ترمیم زخم، جریان الکتریکی، استراتژی جذابی برای مهاجرت ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال به ناحیه آسیب‌دیده می‌باشد [۱۰]. هرچند، تحریک الکتریکی برون‌زا به منظور بهبود زخم پوستی نیازمند دستگاه‌های الکتریکی بزرگی بوده که معمولاً باعث عدم رضایت بیماران می‌شوند، لذا استراتژی جایگزین با توسعه این گونه زخم‌پوش‌ها همچنان به عنوان یک حوزه تحقیقاتی فعال در زمینه مدیریت زخم پوستی مطرح است. مطالعات نشان داده‌اند که زخم‌پوش‌های الکترواکتیو و دارای رسانایی مشابه با پوست، به بازسازی زخم و ترمیم آن کمک کرده و همین‌طور به طور گسترده در عرصه‌های متنوع مهندسی بافت منجمله ترمیم بافت عضلانی - اسکلتی، بازسازی استخوان، بازسازی عصب و ترمیم پوست مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۱-۱۳].

هدف از توسعه مهندسی بافت؛ ترمیم، جایگزینی و/یا بازسازی جزیی یا کامل اندام‌ها و بافت‌های آسیب‌دیده‌ای است که به دلایلی، کارکرد صحیح خود را از دست داده‌اند. با توجه به این که بیشتر عملکرد سلول‌ها و اندام‌های بدن تحت کنترل سیگنال‌های الکتریکی قرار دارد میدان‌های الکتریکی می‌توانند اثرات قابل توجهی در سلول‌ها باقی گذارند [۱۴]. مطالعات مختلف نیز مؤید آن است که انواع متفاوتی از سلول‌ها، از جمله سلول‌های قرنیه، اپیدرم و اپیتلیال، به اعمال میدان‌های الکتریکی کوچک واکنش نشان می‌دهند و حرکت و جهت‌گیری آنها از این میدان‌ها تأثیر می‌پذیرد. از طرف دیگر، این سلول‌ها تحت تأثیر مجموعه‌ای از فرآیندهای تغییر ژنتیکی قرار می‌گیرند که به بازسازی و ترمیم بافت کمک می‌نمایند [۱۵-۱۷]. از آنجایی که بیوالکترسیسته نقش حیاتی در بدن

انسان به عهده دارد، الکتروترابی به منظور بهبود کارکردهای زیست پزشکی همچون ترمیم زخم و بازسازی بافت، توسعه یافته است [۱۸].

از طرف دیگر، مواد پیزوالکتریک، دسته‌ای از مواد هوشمندند که در پاسخ به تغییر شکل مکانیکی، میدان الکتریکی تولید می‌کنند. به عبارت دیگر، این مواد قادرند انرژی مکانیکی را بدون نیاز به ولتاژ خارجی، به قطبش الکتریکی تبدیل نمایند. مکانیسم عمل مواد پیزوالکتریک را می‌توان در شکل ۳ مشاهده کرد.



شکل ۳. شماتیکی از اثر پیزوالکتریک

مواد پیزوالکتریک نیاز به منبع تعبیه شده در خارج از بدن برای اعمال تحریک الکتریکی و یا کاشت الکترودها را از بین می‌برند. این مواد می‌توانند به آسانی با تبدیل تغییرات مکانیکی به سیگنال‌های الکتریکی، امکان انتقال الکتریسیته به سیستم‌های زنده را فراهم کنند. این تغییرات مکانیکی شامل مهاجرت سلول‌ها، حرکات طبیعی بدن و محرک‌های خارجی مانند ارتعاش و اولتراسوند می‌شوند. تبدیل محرک‌های الکتریکی به تنش‌های مکانیکی از طریق تغییر شکل هندسی در مواد پیزوالکتریک، تحت عنوان خاصیت پیزوالکتریک معکوس تعریف می‌گردد [۱۹]. این مقاله به بررسی جامع اثر پیزوالکتریک و نقش سیگنال‌های الکتریکی در ترمیم زخم اختصاص دارد. ابتدا، مواد پیزوالکتریک و اصول عملکردی آن‌ها معرفی می‌شوند. سپس، بر تأثیر بیومواد پیزوالکتریک در این حوزه تمرکز شده و در نهایت، کاربرد این مواد در تولید پانسمان‌های زخم مورد بحث قرار می‌گیرد.

۲. اثر پیزوالکتریک

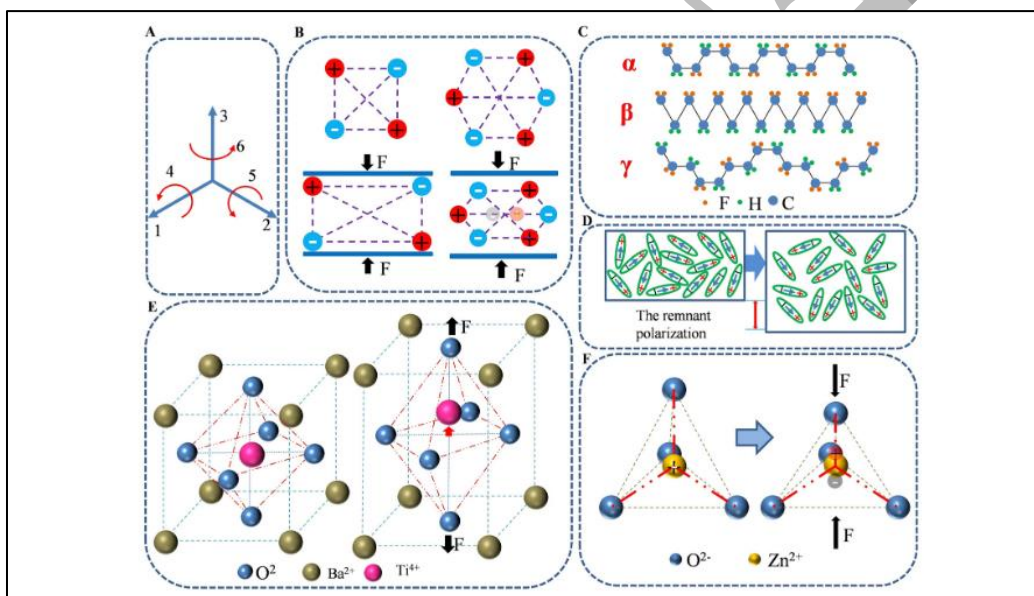
هنگامی که ماده‌ای تحت فشار مکانیکی قرار می‌گیرد یک میدان الکتریکی در سطح آن ایجاد می‌گردد. این پدیده به عنوان اثر پیزوالکتریک معرفی می‌شود که برای اولین بار در سال ۱۸۸۰ میلادی توسط کوری کشف شد [۲۰]. تولید تنش مکانیکی در مواد پیزوالکتریک در نتیجه اعمال میدان الکتریکی، به عنوان اثر پیزوالکتریک معکوس شناخته می‌شود. متقابلاً، اثر پیزوالکتریک مستقیم به پدیده‌ای اشاره دارد که در آن اعمال فشار یا کشش به ماده پیزوالکتریک، یک اختلاف پتانسیل الکتریکی قابل اندازه‌گیری ایجاد می‌کند که پس از حذف تنش، از بین می‌رود. رابطه بین الکتریسیته و نیرو در اثر پیزوالکتریک را می‌توان با معادلات (۱) و (۲) توصیف کرد:

$$S_i = S_{ij}^E T_j + d_{im} E_m \quad (1)$$

$$D_k = d_{jk} T_j + \epsilon_{km}^T E_m \quad (2)$$

که در آن T نشان‌دهنده تنش، d ضریب پیزوالکتریک، S کرنش، D مخفف جابجایی الکتریکی، S^E ماتریس انطباق مکانیکی ماده تحت یک میدان الکتریکی ثابت E و ϵ^T ثابت دی‌الکتریک ماده در تنش ثابت است. زیرنویس‌های i ، j و k به ترتیب نمایانگر جهات مختصات مادی ۱، ۲ و ۳ هستند که با محورهای دکارتی (X ، Y و Z) مطابقت دارند.

اثر پیزوالکتریک در مواد خاصی مشاهده می‌شود که دارای ساختار کریستالی غیرمختار و فاقد مرکز تقارن هستند. در چنین موادی، توزیع نامنظم یون‌ها باعث ایجاد دوقطبی‌های الکتریکی دائمی شده که اساس خاصیت پیزوالکتریک را تشکیل می‌دهند [۲۲، ۲۱]. زمانی که هیچ نیروی خارجی به ساختار ماده وارد نشود ماده از نظر الکتریکی خنثی می‌باشد. با این حال، هنگامی که یک نیروی خارجی به ماده پیزوالکتریک برای ایجاد یک دوقطبی الکتریکی اعمال می‌گردد، کل گشتاور دوقطبی همه واحدها با هم جمع می‌شوند و میدان پیزوالکتریک نهایی را تشکیل می‌دهند (شکل ۴) [۲۳].



شکل ۴. نحوه اثرگذاری خاصیت پیزوالکتریک از منظر ساختار کریستالی [۲۰]

۳. نقش تحریک الکتریکی در ترمیم زخم

پوست به عنوان بزرگ‌ترین عضو بدن انسان، سطح بدن را پوشانده و عملکردهای حیاتی، از جمله درک محرک‌های خارجی، تنظیم دما، و محافظت در برابر آسیب‌های خارجی را به عهده دارد [۲۵، ۲۴]. روش‌های جراحی، ضربه‌های مکانیکی، سوختگی‌ها و پاتولوژی‌های متنوع (مانند دیابت و بیماری‌های عروقی) می‌توانند منجر به زخم‌های مزمن مکرر شوند [۲۷، ۲۶]. نیاز به درمان‌های طولانی‌مدت جهت التیام زخم‌های مزمن، سبب تحمیل بار اقتصادی قابل توجهی بر بیمار و شبکه درمانی می‌شود. با در نظر گرفتن افزایش روبه‌تزايد این معضل ناشی از روند فزاینده پیر شدن جامعه، زخم‌های پوستی به عنوان یک بحران جدی و تهدید کلیدی برای توسعه اجتماعی و اقتصادی در سطح جهانی مطرح می‌باشند [۲۰].

بهبود طبیعی زخم را می‌توان به چهار مرحله هموستاز، التهاب، تکثیر و بلوغ طبقه‌بندی کرد. هموستاز یک پاسخ فوری به آسیب است که با هدف جلوگیری از خونریزی و از طریق تجمع پلاکت‌ها در محل ضایعه عروقی آغاز می‌شود. این تجمع به تشکیل آمبولی پلاکتی اولیه می‌انجامد که متعاقباً بستر لازم برای پلیمریزاسیون فیبرین و ایجاد لخته خونی نهایی را فراهم می‌سازد [۲۸-۳۰]. تحقیقات مؤید آن است که ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها تحت تأثیر تحریک الکتریکی درون‌زا به سمت محل زخم مهاجرت می‌کنند و با تسریع در مرحله التهابی، باعث کاهش دوره زمانی ترمیم زخم می‌شوند [۳۱، ۳۲]. هوآر و همکاران نشان دادند که مهاجرت ماکروفاژها توسط میدان الکتریکی هدایت می‌شود و قدرت میدان هدایت‌شده با سرعت مهاجرت همبستگی دارد. حضور یک میدان الکتریکی باعث فعال شدن فسفاتیدیل‌لینوزیتول کیناز درون‌سلولی (PI3K) و کیناز تنظیم‌شده با سیگنال خارج سلولی (Erk)، حرکت کلسیم داخل سلولی و قطبش اکتین و در نتیجه، تنظیم ترشح سیتوکین‌ها از ماکروفاژها می‌گردد [۳۳].

وانگ و همکاران، با کاشت زیرجلدی اسفنج‌های پلی‌(وینیل‌الکل) و تحریک الکتریکی برای نظارت بر سلول‌های سیستم ایمنی دریافتند که جذب نوتروفیل با فسفوریلاسیون Erk مرتبط است [۳۴]. با برطرف شدن التهاب، فاز تکثیر شروع می‌شود. در این دوره، همزمان با بازسازی فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و اعصاب محیطی، مویرگ‌های جدید برای تشکیل بافت گرانوله پدید می‌آورند و بدین ترتیب روند کلی ترمیم زخم تکمیل می‌گردد [۳۵]. تحریک الکتریکی با استفاده از پاسخ‌های سلولی سبب تهییج تکثیر فیبروبلاست‌ها، تولید کلاژن و ترشح فاکتورهای رشد شده و در نتیجه، این تحریک به واسطه تسهیل مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و افزایش عروقی شدن، پتانسیل بالایی در تسریع فرایند ترمیم زخم ارائه می‌نماید [۱۰، ۳۱، ۳۶]. سوابیها و همکاران به صورت تجربی دریافتند که تحریک الکتریکی به طور مؤثری، باعث افزایش تکثیر کراتینوسیت‌ها، ترشح انواع فاکتور رشد و کاهش التهاب می‌شود [۳۷]. از طرف دیگر، کنستانتینو و همکاران نشان دادند که تحریک الکتریکی به عنوان یک عامل مؤثر، علاوه بر افزایش مهاجرت و تکثیر سلولی، فعال‌سازی رونویسی ژن‌ها در مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط را نیز تقویت می‌کند [۳۸]. تحقیقات ژائو و همکاران مؤید آن بود که فعال‌سازی گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی توسط یک میدان الکتریکی باعث القای مسیرهای سیگنال‌دهی در سلول‌های اندوتلیال می‌شود. این پدیده، ترشح بالاتر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و افزایش متعاقب رگ‌زایی در مطالعات انجام‌شده درون‌تن را در پی دارد [۳۹]. تغییر مورفولوژیک فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌های انقباضی، یک رویداد کلیدی در خاتمه فرآیند التیام زخم است. این پدیده سلولی امکان بسته شدن مؤثر زخم را از طریق انقباض فراهم می‌آورد و زمینه‌ساز بازسازی ساختار بافتی و تشکیل اپیدرم جدید می‌شود. به دنبال بازسازی بافت، انقباض زخم رخ می‌دهد که شامل جابجایی کلاژن نوع III با کلاژن نوع I است. این امر به سازمان‌دهی فیبریل‌های موازی می‌انجامد که در نتیجه آن، یک اسکار هیپوسلولی شکل می‌گیرد [۴۰، ۴۱].

تحریک الکتریکی با تحریک جمع‌شدگی میوفیبروبلاست‌ها و تسریع تبدیل کلاژن نوع III به نوع I، به طور ملموسی فاز بازسازی زخم را بهینه می‌سازد و منجر به کاهش چشم‌گیر در سفتی و ضخامت اسکار می‌شود [۴۲، ۴۳]. علاوه بر این، تحت تأثیر تحریک الکتریکی، مهاجرت سلول‌های ایمنی تسریع یافته و فاگوسیتوز در مرحله التهابی بهبود می‌یابد. تحریک الکتریکی همچنین با تسریع انتقال زخم به فاز تکثیر باعث بازسازی بافت و رگ‌زایی شده و اسکار زخم را در مرحله بازسازی کاهش می‌دهد. وجود یک میدان الکتریکی درون‌زا در محل آسیب‌های پوستی برای اولین بار توسط امیل دوبوآ ریموند در سال ۱۸۴۳ میلادی به ثبت رسید [۴۴، ۱۰]. تحقیقات بعدی نیز وجود یک جریان الکتریکی پایدار و مستقیم را در ناحیه زخم تأیید کرده‌اند. میدان‌های الکتریکی درون‌زا در محل آسیب تا زمان بهبود کامل زخم پابرجا هستند. این مشاهده، فرضیه نقش این میدان‌ها در هدایت مهاجرت سلولی و در نتیجه، شتاب بخشی به فرآیند بهبود زخم را تقویت می‌کند [۴۵، ۴۶]. تحریک الکتریکی در مقایسه با سایر روش‌های درمانی نظیر اکسیژن‌درمانی، درمان با فشار منفی و اولتراسوند به دلیل هزینه پایین، سادگی در اجرا و ایمنی بیولوژیکی، روشی بسیار کارآمد

محسوب می‌شود [۴۸،۴۷] که برای درمان زخم‌ها در محیط‌های بالینی به طور گسترده‌ای با استفاده از دستگاه‌های قابل حمل مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است [۴۹]. تحریک الکتریکی برون‌زا عمدتاً برای شبیه‌سازی یا افزایش پتانسیل الکتریکی زخم استفاده می‌گردد. برای اعمال تحریک الکتریکی جهت ترمیم زخم، دو الکتریکی اصلی برای قرار دادن الکترودها وجود دارد. در الکتریکی اول، الکترود کاتد به صورت مرکزی بر روی زخم قرار گرفته و الکترود آند در اطراف پوست سالم مجاور زخم جای داده می‌شود. در الکتریکی دوم، هر دو الکترود به صورت دوطرفه بر روی پوست سالم در دو سوی زخم قرار می‌گیرند [۵۰]. حالت‌های تحریک الکتریکی این دستگاه‌ها به طور کلی به عنوان جریان مستقیم، جریان پالسی و جریان متناوب طبقه‌بندی می‌شوند [۵۱،۴۹].

در حال حاضر، اگرچه مطالعات و کاربردهایی برای اعمال تحریک الکتریکی جهت درمان زخم‌ها وجود دارد ولیکن، تنظیم پارامترهایی مانند اندازه ولتاژ و مدت زمان اعمال آن و نیز فرکانس تحریک الکتریکی هنوز تا حدودی بحث برانگیز است. تاکنون، پرمصرف‌ترین منابع تأمین انرژی قابل حمل برای سیستم‌های الکتریکی، باتری‌ها هستند، با این حال، با توجه به طول عمر محدود آنها و لزوم شارژ مجدد در بازه‌های زمانی کوتاه ضروری است روشی جایگزین برای تأمین انرژی الکتریکی مورد نیاز در نظر گرفته شود. امروزه این قابلیت فراهم شده است که دستگاه‌های قابل حمل خودتغذیه را می‌توان بر اساس مکانیسم‌های مختلف تولید جریان مانند اثرات تریبو الکتریک، پیزو الکتریک، ترمو الکتریک، فوتو الکتریک یا القای الکترومغناطیسی توسعه داد [۵۴-۵۲]. ظهور این دستگاه‌های خودنیرو، رویکرد جدیدی را برای تحریک الکتریکی به منظور ترمیم و ترویج بهبود زخم ارائه می‌دهد.

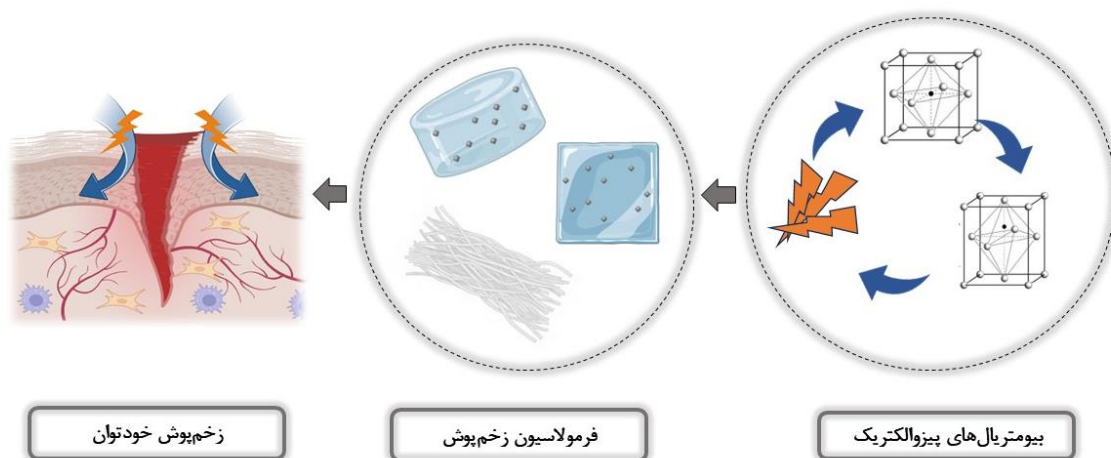
۴. زخم‌پوش‌ها و مواد پیزو الکتریک

در حال حاضر، درمان رایج تروماهای پوستی، استفاده از زخم‌پوش‌ها است که به عنوان یک مانع فیزیکی بین زخم و محیط خارجی عمل کرده و از محل زخم در مقابل عوامل بیرونی محافظت می‌نماید [۵۵].

پانسمان‌های رایج زخم شامل گاز، باند، هیدروژل، فیلم و فوم است [۵۶،۵۵]. انواع مختلف زخم‌پوش، مزایا و معایب متفاوتی دربردارند. پانسمان‌های سنتی زخم مانند انواع باند و گاز، در درجه اول اثرات محافظتی کلی از جمله توقف خونریزی و جذب ترشحات زخم را ارائه می‌دهند، هرچند که به دلیل ماهیت فیزیکی آنها و چسبیده شدن به ناحیه زخم، جداسازی آنها از موضع زخم مشکل‌زا خواهد بود. پانسمان‌های فومی که عمدتاً از پلی‌اورتان تشکیل شده‌اند دارای ساختار متخلخل جامد بوده و نفوذپذیری بالایی دارند که آنها را قادر به جذب مقادیر زیادی از ترشحات می‌کنند اما با این وجود به علت تثبیت جزیی و ناپایدار به موضع زخم، استفاده از یک پانسمان بیرونی برای نگه داشتن و پایدار نمودن آنها بر روی زخم الزامی است [۵۷]. زخم‌پوش‌های هیدروژلی، با ایجاد محیطی مرطوب همراه با جذب ترشحات بافتی و البته به دلیل خواصی مانند تحویل عامل درمانی، پاسخ محرک و نظارت هوشمند می‌توانند رویکرد مناسبی برای درمان باشند [۵۸] با این حال، دارای محدودیت‌هایی از جمله خواص مکانیکی ضعیف و نیز نامناسب بودن برای زخم‌هایی با ترشحات بیش از حد هستند [۲۵].

اگرچه امروزه زخم‌پوش‌های با قابلیت‌های فزاینده و چندمنظوره توسعه یافته و مورد بهره‌برداری قرار گرفته‌اند ولیکن زخم‌های مزمن مقاوم به درمان همچنان چالش بزرگی در زنجیره درمانی هستند. تحقیقات نشان داده است که درمان زخم به کمک تحریک الکتریکی می‌تواند به طور مؤثری باعث افزایش سرعت ترمیم زخم شود [۵۹، ۶۰]. دستگاه‌های تحریک الکتریکی سنتی که معمولاً در مراقبت‌های بالینی استفاده می‌شوند حجیم بوده و حمل و نقل آن‌ها دشوار است. نوع جدیدی از زخم‌پوش‌ها مانند زخم‌پوش‌های پیزو الکتریک می‌توانند با ایجاد میدان الکتریکی مؤثر موجب تحریک الکتریکی زخم شده و سرعت بهبود زخم را ارتقا بخشند. مواد پیزو الکتریک که ماهیتاً قابلیت تبدیل انرژی مکانیکی به انرژی الکتریکی را دربردارند [۶۱-۶۳]، علاوه بر کاربردهای متداول خود در حسگرها و

هیدروفون‌ها، اکنون به عنوان یک جزء کلیدی در پانسمان‌های زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند. این زخم‌پوش‌ها با ایجاد تحریک الکتریکی به بهبود زخم کمک کرده و پتانسیل بالایی در این حوزه ارائه نموده‌اند تا جایی که به عنوان یک فرآورده امیدبخش برای رفع آلام بیماران درگیر زخم‌های سخت‌درمان مطرح شده‌اند (شکل ۵). این مطالعه مروری، آخرین پیشرفت‌های تحقیقاتی زخم‌پوش‌ها را با جهت‌گیری بر روی تحقیقات پیزوالکتریک بررسی می‌کند.



شکل ۵. مواد پیزوالکتریک زیستی و کاربرد آنها به عنوان زخم‌پوش

۵. انواع زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک

پیزوالکتریک به عنوان یک ویژگی حیاتی بافت‌های زنده، نقش بسزایی در پدیده‌های مختلف فیزیولوژیکی و بیولوژیکی دارد. در نتیجه، تاکنون مواد زیست‌تقلید که دارای خاصیت پیزوالکتریک هستند در کاربردهای زیست‌پزشکی به ویژه در ترمیم انواع بافت‌های آسیب‌دیده استفاده شده‌اند. ثابت شده که داربست‌های پیزوالکتریک با تهییج، ترویج و تسریع فرآیندهای بیولوژیکی مختلف در بدن انسان منجر به بازسازی سریع‌تر و پایدارتری می‌شوند.

در حال حاضر، مواد متعددی مشتمل بر مواد معدنی مانند کوارتز، اکسید روی، تیتانات زیرکونات سرب و باریم‌تیتانات، و همچنین مواد آلی مانند پلی‌(وینیلیدین فلوراید) و کوپلیمرهای آن، ویژگی‌های پیزوالکتریک را از خود نشان می‌دهند. علاوه بر مواد طبیعی و سنتزی که عموماً در سه دسته اصلی پلیمرهای پیزوالکتریک، سرامیک‌های پیزوالکتریک و کامپوزیت‌های پیزوالکتریک طبقه‌بندی می‌شوند و در صنایع مختلف کاربرد دارند، برخی از بافت‌های بیولوژیکی نظیر استخوان و تاندون نیز دارای خواص پیزوالکتریک هستند.

۵.۱. زخم‌پوش‌های حاوی سرامیک‌های پیزوالکتریک

سرامیک‌های پیزوالکتریک مختلف به دلیل ویژگی‌های برجسته‌ای مانند ضریب پیزوالکتریک بالا و خواص مکانیکی مطلوب، جذابیت فوق‌العاده‌ای برای استفاده در پزشکی زیستی دارند، با این حال، سمیت ذاتی برخی از این مواد، به خصوص پیزوسرامیک‌های حاوی سرب، کاربرد برخی از آن‌ها را در بدن ممنوع یا محدود کرده فلذا نیاز به جایگزین‌های ایمن‌تر را برجسته می‌سازد [۶۴]. در سال‌های اخیر، سرامیک‌های پیزوالکتریک پلی‌کریستال به دلیل مزایایی همچون هزینه تولید کمتر، سختی مکانیکی مناسب، ابعاد کوچک‌تر

و فرآیندپذیری مطلوب‌تر به عنوان جایگزینی برای کریستال‌های تک‌بلور کوارتز در ساخت حسگرهای زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند، با این حال، با وجود برخی محدودیت‌ها در عملکرد سرامیک‌های پیزوالکتریک، کریستال‌های کوارتز همچنان به دلیل پایداری فرکانسی و دقت بسیار بالا در کنترل آن، گزینه ارجح در کاربردهایی به‌شمار می‌روند که نیازمند دقت فرکانسی فوق‌العاده هستند [۶۵]. اگرچه، کاربرد سرامیک‌ها در چنین سامانه‌های حساسی تاکنون محدود باقی مانده است ولیکن بعضاً در مسیر تحقیقات هستند. در همین راستا، برخی از پیزوسرامیک‌ها به دلیل ویژگی‌های فیزیکی و زیست‌سازگاری مناسب، برای استفاده در زخم‌پوش‌های هوشمند مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند که در ادامه به معرفی و بررسی مهم‌ترین آن‌ها پرداخته می‌شود.

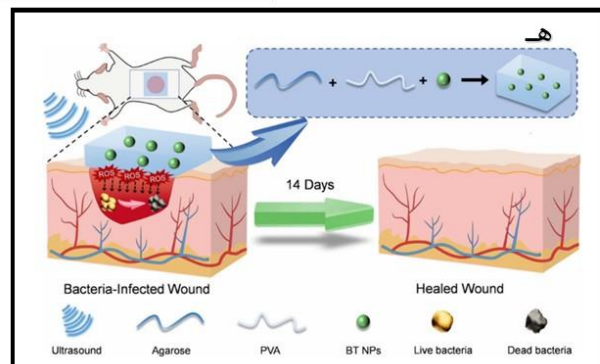
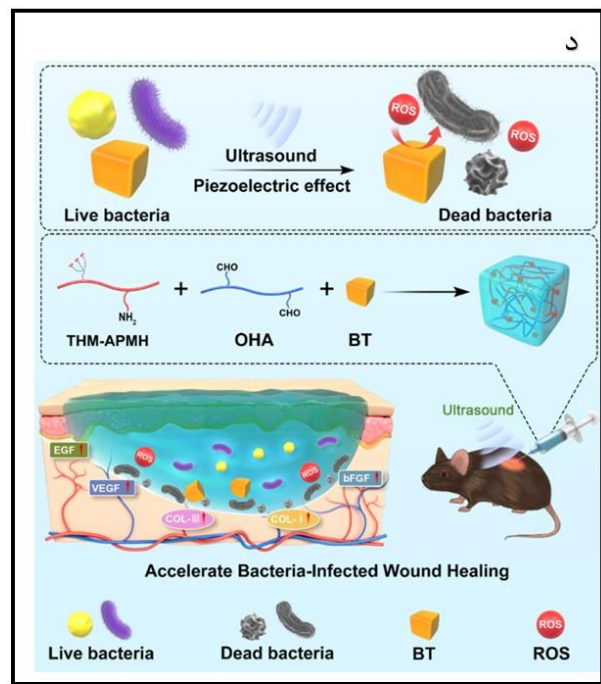
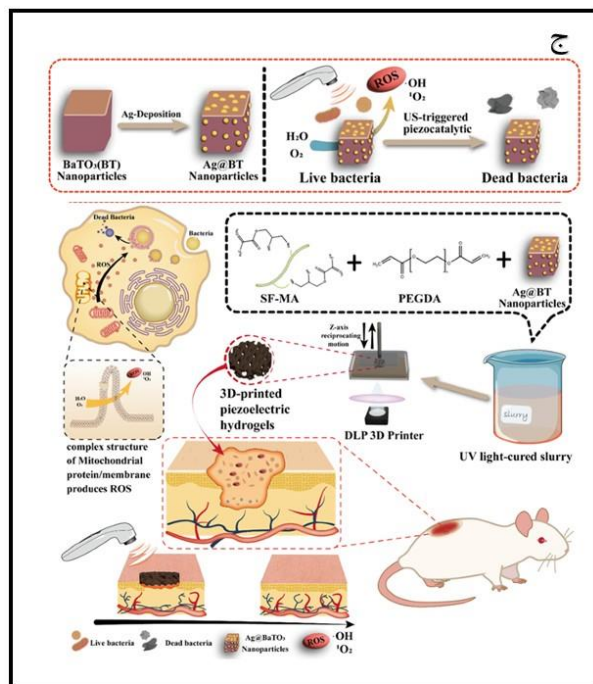
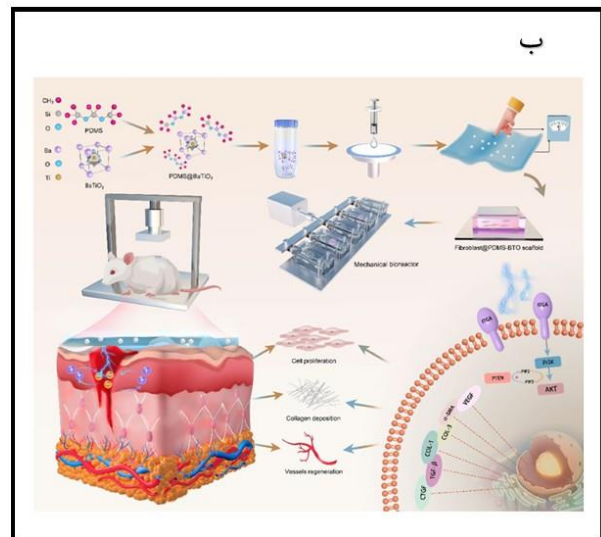
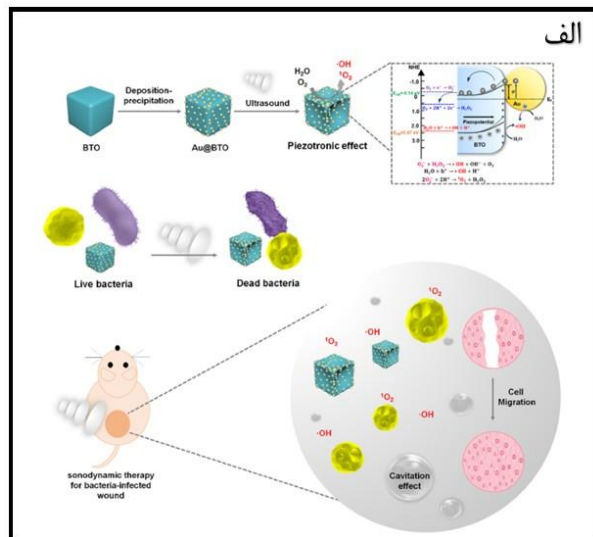
۵.۱.۱. باریمتیتانات

باریمتیتانات یک ماده فروالکتریک با ضریب پیزوالکتریک قابل توجهی (حدود ۱۷۰ پیکوکولن بر نیوتن (pC/N)) است [۶۷،۶۶]. این ماده به دلیل ویژگی‌های بیولوژیکی برجسته، از جمله زیست‌سازگاری بالا و قابلیت اتصال محکم به بافت استخوان، ماده‌ای مناسب برای کاربردهای زیست‌پزشکی محسوب می‌شود [۶۹،۶۸]. علاوه بر این، با بهره‌گیری از خاصیت پیزوالکتریک، نه تنها تکثیر سلولی را بهبود می‌بخشد، بلکه با شبیه‌سازی پتانسیل الکتریکی ناشی از تنش، فرآیند بازسازی بافت را تسهیل می‌نماید [۷۱،۷۰]. وو و همکاران، یک نانوکامپوزیت هیبریدی از جنس باریمتیتانات و نانوذرات نقره توسعه دادند (شکل ۶-الف). این ساختار از طریق هم‌افزایی خاصیت پیزوالکتریک باریمتیتانات و بار الکتریکی نقره، قابلیت قابل توجهی در تولید گونه‌های فعال اکسیژن دارد که منجر به اثر ضدباکتریایی قوی می‌شود، به‌طوری که فعال‌سازی با اولتراسوند در یک مدل زخم عفونی درون‌تنی، بهبودی کامل را پس از ۱۲ روز به همراه داشت [۷۲]. زو و همکاران نیز در یک مطالعه، سیستمی با مکانیزم ضربه‌های مکانیکی تکراری-تحریک الکتریکی با استفاده از فیلم کامپوزیتی پیزوالکتریک بر پایه پلی(دی‌متیل سیلوکسان) و باریمتیتانات معرفی نمودند (شکل ۶-ب). فیلم کامپوزیت پیزوالکتریک ارائه شده، کارآمدتر از ابزارهای تحریک الکتریکی معمول عمل کرده و انرژی را از فشار دستگاه تحریک و نیروی کششی حاصل از فعالیت‌های طبیعی موش، به طور همزمان و با بازدهی بالا، جمع‌آوری می‌کند. نتایج نشان داد که تحریک پیزوالکتریک تولیدشده توسط غشای کامپوزیتی، چرخه سلولی را تسریع بخشیده و تکثیر فیبروبلاست را تقویت می‌نماید. علاوه بر این، تحریک پیزوالکتریک تغییرات مطلوبی را در بیان ژن فیبروبلاست از جمله افزایش بیان فاکتور رشد تبدیل‌کننده ($TGF-\beta 1$)، فاکتور رشد بافت همبند، کلاژن نوع I، کلاژن نوع III، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و اکتین ماهیچه‌های صاف آلفا ایجاد کرد [۷۳].

امروزه بهبود و درمان زخم‌هایی که تحت تأثیر عفونت باکتریایی قرار دارند به یک چالش مهم در حوزه سلامت عمومی تبدیل شده و نیاز به راهکارهای درمانی مؤثر را برجسته می‌سازد. پیزوکاتالیتیک، به عنوان یک استراتژی جدید در درمان ضدباکتریایی، در سال‌های اخیر با استفاده از حساس‌کننده‌های اولتراسوند برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن مورد توجه قرار گرفته است. تولید گونه‌های فعال اکسیژن در میتوکندری که به‌عنوان محصولات فرعی متابولیسم اکسیژن شناخته می‌شود در فرآیند تخریب غشاء باکتری نقش حیاتی ایفا می‌کند. در مطالعه‌ای توسط چن و همکاران، هیدروژلی پیزوالکتریک متشکل از یک شبکه پلیمری دوگانه ابریشم و پلی(اتیلن گلیکول) دی‌اکریلات، حاوی نانوذرات باریمتیتانات رسوب‌گذاری شده با نانوذرات نقره، سنتز شد (شکل ۶-ج). افزودن این نانوذرات، علاوه بر بهبود خواص مکانیکی و زیست‌سازگاری، عملکرد پیزوکاتالیتیکی قابل توجهی را تحت تحریک ۵ دقیقه‌ای اولتراسونیک ارائه داد که منجر به نابودی تقریباً ۹۹ درصدی باکتری‌های اشریشیا کلی و استافیلوکوکوس در شرایط آزمایشگاهی گردید [۷۴]. معمولاً هیدروژل‌های زخم‌پوش سنتی، قابلیت ایجاد میدان الکتریکی را ندارند و برای فعال‌سازی فرآیند بازسازی سلولی به تحریکات خارجی وابسته‌اند. با این حال، ظهور هیدروژل‌های پیزوالکتریک، پیشرفت چشم‌گیری محسوب می‌شود؛ زیرا در آنها مزایای ذاتی نانومواد پیزوالکتریک و ساختار هیدروژلی برای تسریع در ترمیم زخم‌ها با هم ترکیب می‌شوند [۷۵]. لیو و

همکاران، هیدروژل نانوکامپوزیتی متشکل از N -Tris (هیدروکسی متیل) متیل آکریلامید، N -(۳-آمینوپروپیل) متاکریلامید هیدروکلراید هیالورونیک اسید و باریم تیتانات با فعالیت ضدباکتریایی عالی برای دستیابی به اثربخشی قابل توجه در بستن زخم طراحی کردند. خاصیت پیزوالکتریک نانوذرات باریم تیتانات، با تحریک امواج اولتراسونیک، به تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سطح نانوذرات انجامید و در نتیجه، ویژگی‌های ضد میکروبی برجسته‌ای به هیدروژل بخشید (شکل ۶-۵) [۷۶].

زو و همکاران یک چسب زخم پیزوالکتریک شامل نانوذرات باریم تیتانات کپسوله‌شده درون هیدروژل زیست‌سازگار مشتمل بر پلی(وینیل الکل) و آگارز تهیه کردند. این زخم‌پوش با رویکردی مبتنی بر پدیده کاتالیز پیزوالکتریک ایجاد شده از طریق تحریک مکانیکی اولتراسوند توانست بیش از ۹۰ درصد باکتری استافیلوکوک اورئوس را در عرض ۱۰ دقیقه به‌وسیله تولید گونه‌های فعال اکسیژن از بین ببرد. ضمن اینکه، القای ترمیم زخم (به‌بود ۹۲.۶ درصدی تا روز ۱۴) با افزایش رگ‌زایی، رسوب کلاژن، بازسازی بافت پوشش اپیتلیال و کاهش سیتوکین‌های التهابی نظیر $TNF-\alpha$ و IL-6 در مقایسه با گروه‌های کنترل همراه بود (شکل ۶-۵) [۷۷].



شکل ۶. تصاویر شماتیک

الف) طراحی نانوکامپوزیت باریمتیتانات و نقره برای ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن در ترمیم زخم [۷۲]

ب) نحوه ترمیم زخم با استفاده فیلم کامپوزیتی بر پایه پلی(دی‌متیل سیلوکسان) و باریمتیتانات [۷۳]

ج) طراحی و نحوه اثرگذاری هیدروژل پرینت‌شده بر پایه ابریشم، گلیسیدیل متاکریلات، پلی(اتیلن گلیکول) دی‌اکریلات، نانوذره نقره و باریمتیتانات [۷۴]

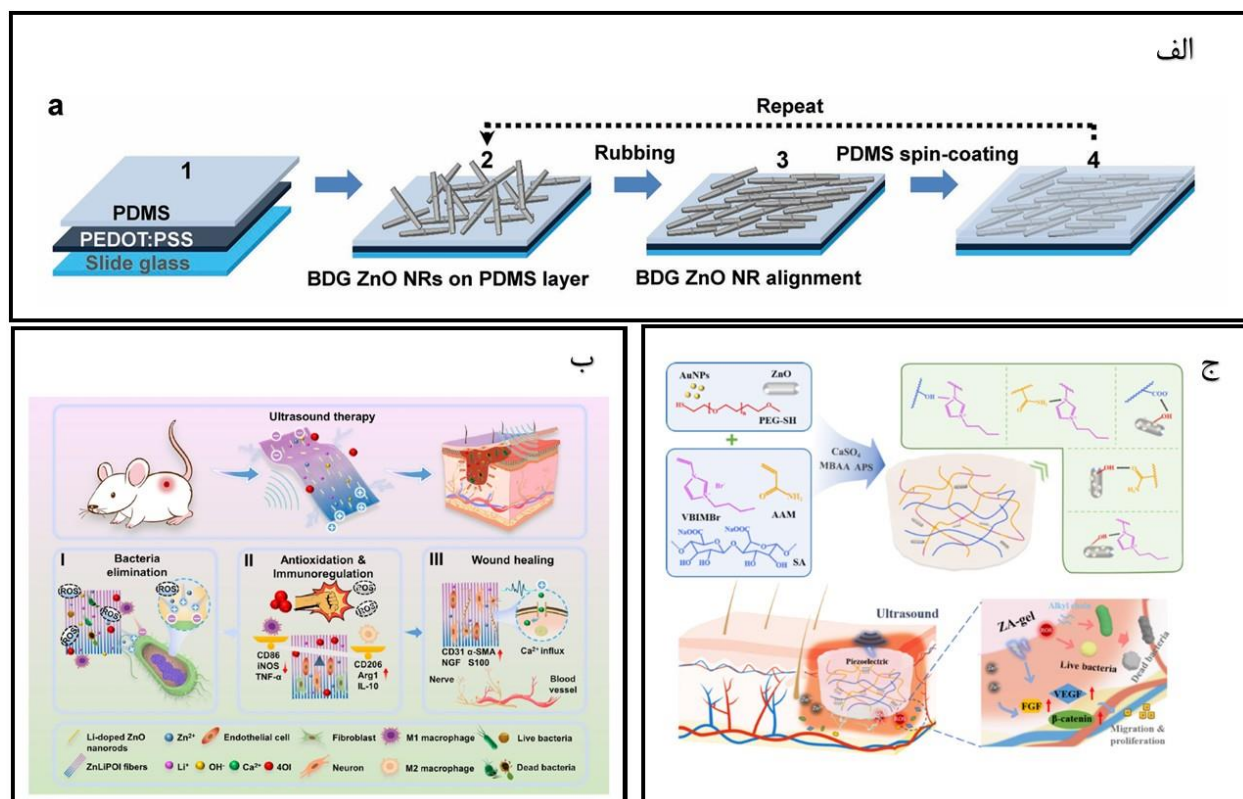
د) تأثیر استفاده از هیدروژل تزریقی نانوکامپوزیتی متشکل از N -[Tris (هیدروکسی متیل) متیل] آکریلامید، N -(۳-آمینوپروپیل) متاکریلامید هیدروکلراید هیالورونیک اسید و باریمتیتانات برای زخم‌های پوستی [۷۶]

ه) هیدروژل بر پایه آگارز و پلی(وینیل الکل) و نانوذرات باریمتیتانات به‌عنوان چسب زخم برای زخم‌های عفونی و مزمن [۷۷]

۵.۱.۲. اکسید روی

اکسید روی نیز یکی دیگر از مواد سرامیکی پیزوالکتریک است که ضریب پیزوالکتریک آن در بازه ۱۵-۱۰ pC/N قرار دارد [۷۸]. روی با پتانسیل تنظیم و تقویت فعالیت آنزیم‌های کلیدی، نقشی حیاتی در تکثیر و بازسازی سلول‌ها ایفا می‌کند. همچنین، نانوذرات اکسید روی به دلیل خواص ضدباکتریایی، رشد میکروبی را متوقف می‌سازند. با وجود نگرانی‌های موجود در مورد سمیت نانوذرات اکسید روی، تحقیقات نشان داده است که این نانوذرات در بستر پلی‌یورتان می‌توانند تمایز، تکثیر و چسبندگی سلول‌های مزانشیمی را به طور مؤثری ارتقا دهند [۸۴-۷۹]. در مطالعه‌ای توسط بانگ و همکاران، زخم‌پوش هیدروژلی پلی(دی‌متیل سیلوکسان) آرایش‌یافته دوطرفه با نانولوله‌های اکسید روی توسعه یافت که در پاسخ به خمش ۵ میلی‌متری، پتانسیل الکتریکی ۱.۸ ولت تولید گردید (شکل ۷-الف). این زخم‌پوش در مدل حیوانی با تولید ولتاژ در محدوده ترمیم زخم و در آزمایش‌های برون‌تنی، با افزایش مهاجرت فیبروبلاست‌ها، تولید فاکتورهای رشد و بیان ژن‌ها باعث تسريع در فرآیند بهبود زخم شد [۸۵]. وانگ و همکاران، به منظور افزایش خاصیت پیزوالکتریک، یک لایه ۴ اکتیل ایتاکونات دپ‌شده با لیتیم به عنوان پوشش بر سطح میکروالیاف کامپوزیتی بر پایه پلی(ال-لاکتیک اسید) حاوی نانوذرات اکسید روی نشاندهند. این ساختار مهندسی‌شده به عنوان یک زخم‌پوش پاسخگو به اولتراسوند به کار گرفته شد. گنجاندن اتم‌های لیتیم، ضمن ایجاد اعوجاج در شبکه اکسید روی و افزایش شکاف باند، خواص پیزوالکتریک میکروالیاف کامپوزیتی را افزایش داده و ترکیبی مناسب و کاربردی را با پلی(ال-لاکتیک اسید) فراهم آورد. نتایج این تحقیق نشان‌دهنده آن است که میکروالیاف پیزوالکتریک در حین عفونت و التهاب، به دلیل خواص ضدباکتریایی و قابلیت برنامه‌ریزی مجدد ماکروفاژها، موجب بازیابی عملکرد میتوکندری می‌شوند که این فرآیند حیاتی، به نوبه خود، به دستیابی هموستاز و کوتاه شدن فازهای التهابی کمک می‌کند. در تست حیوانی این میکروالیاف، ترمیم زخم‌های موش صحرایی بدون ایجاد اسکار به ۱۲ روز بهبود یافت (شکل ۷-ب) [۸۶].

در مطالعه‌ای اخیراً ژو و همکاران، هیدروژل پیزوالکتریک مشتمل بر پلیمر-مایع یونی مبتنی بر سدیم آلژینات و پلی‌آکریل‌آمید حاوی نانوذرات اکسید روی، پلی(اتیلن گلیکول) و نانوذرات طلا طراحی و تهیه کردند. این هیدروژل با فعال‌سازی خاصیت پیزوالکتریک اکسید روی باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن و عملکرد ضدباکتریایی شد. از طرفی، با ایجاد تحریک الکتریکی و آزادسازی یون‌های روی، تکثیر سلولی و مهاجرت را برای ترمیم زخم تسريع بخشید. این هیدروژل، در آزمون درون‌تنی تحت درمان اولتراسوند مدل زخم عفونی‌شده پوستی در موش، قابلیت بالایی در تشکیل رسوب بیشتر و منظم کلاژن و بازسازی بهتر بافت پوشش اپیتلیال نسبت به نمونه‌های کنترل، کاهش میزان سایتوکین‌های التهابی مانند IL-6 در محل زخم و عدم سمیت سیستمیک ارائه نمود (شکل ۷-ج) [۸۷].



شکل ۷. تصاویر شماتیک

الف) طراحی زخم‌پوش بر پایه پلی(دی متیل سیلوکسان) پوشش‌دهی شده با نانولوله‌های اکسید روی [۸۵]

ب) نحوه تأثیرگذاری زخم‌پوش پلی(لاکتیک اسید) و اکسید روی به منظور ترمیم زخم پوستی [۸۶]

ج) اثر ترکیب نانوذرات اکسید روی پوشش‌دهی شده با پلی(اتیلن گلیکول) و نانوذرات طلا برای زخم‌های عفونی و مزمن [۸۷]

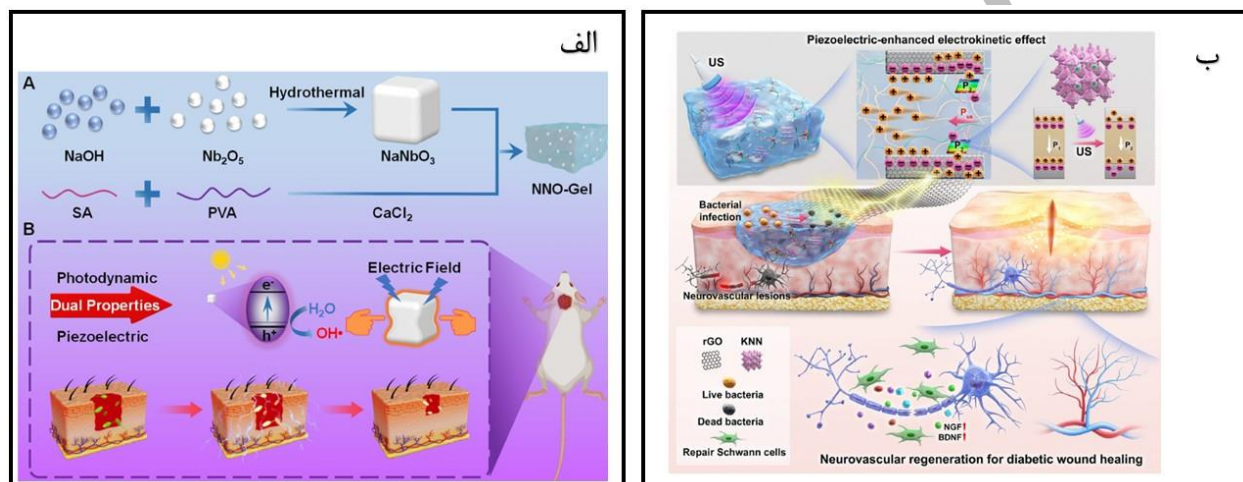
۵.۱.۳. سدیم‌نیوبات

سدیم‌نیوبات، سرامیک پیزوالکتریک بدون سرب با ضریب پیزوالکتریک ۸۰ pC/N بوده و افزودن لیتیم، در ساختار این ماده علاوه بر بهبود زینترینگ و استحکام مکانیکی، خواص زیستی آن از جمله تکثیر بازسازی سلول‌ها را نیز افزایش می‌دهد [۸۸]. چن و همکاران هیدروژلی با خواص فوتودینامیک و پیزوالکتریک بر پایه پلی(وینیل الکل)-سدیم آلژینات و ذرات سدیم‌نیوبات طراحی کردند (شکل ۸-الف) که علاوه بر تولید گونه‌های فعال اکسیژن، با ایجاد میدان الکتریکی در اثر حرکت اندام، مهاجرت و تکثیر سلولی را بهبود می‌بخشید. توسعه هیدروژل‌های پیزوالکتریک حاوی سدیم‌نیوبات این امکان را فراهم آورد که حرکت‌های مکرر و ناگزیر محل زخم در اندام حرکتی بدن که مانع اصلی تأخیر در ترمیم این گونه از زخم‌ها هستند به نیروی محرکه‌ای برای تسریع فرآیند ترمیم، تبدیل گردند [۸۹].

وانگ و همکارانش، یک هیدروژل کامپوزیتی پیزوالکتریک شامل کیتوسان و ژلاتین-متاکریل فیل آلانین حاوی نانوذرات سدیم‌نیوبات، به منظور تقویت همزمان بازسازی عصب - عروق و بهبود زخم‌های دیابتی طراحی و تهیه کردند. این زخم‌پوش با تقویت اثر الکتروکینتیک تحت تحریک اولتراسوند، محرکی الکتریکی دینامیکی برای تقویت مهاجرت سلول‌های عصب، رشد آکسون‌ها و تشکیل

شبکه‌های لوله‌ای عروق ایجاد کرد. همچنین علاوه بر فعالیت ضدباکتریایی مؤثر علیه پاتوژن‌های رایج زخم منجر به ارائه سریع‌ترین و کامل‌ترین نرخ بسته‌شدن زخم (تقریباً ۱۰۰ درصد) تا روز چهاردهم شد. تحلیل‌های بافت‌شناسی و بیوشیمیایی، نتایج این تحقیق را با افزایش رگ‌زایی (افزایش VEGF و CD31)، بهبود تراکم عصب (افزایش S100 β و GAP43) و تسریع رسوب کلاژن منظم تأیید کردند (شکل ۸-ب) [۹۰].

در جدول ۱، خلاصه‌ای از تحقیقات گزارش شده در رابطه با زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک سرامیکی و نحوه عملکرد آن‌ها قابل مشاهده است.



شکل ۸. تصاویر شماتیک

(الف) سامانه هیدروژلی بر پایه پلی‌وینیل‌الکل)، آلژینات و سدیم‌نیوبات به عنوان زخم‌پوش [۸۹]

(ب) هیدروژل کامپوزیتی بر پایه نانوذرات سدیم‌نیوبات در یک هیدروژل دوشبکه‌ای زیست‌سازگار حاوی کیتوسان و ژلاتین به منظور تقویت همزمان بازسازی عصب - عروق و بهبود زخم‌های دیابتی [90]

در مطالعات اخیر روی زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک، ارزیابی‌های کمی زیست‌سازگاری و رهایش یون به‌طور دقیق انجام شده و نشان می‌دهد که این حوزه با استفاده از سرامیک‌های بدون سرب مانند اکسید روی، باریم‌تیتانات و کامپوزیت‌های مختلف، از نظر ایمنی کوتاه‌مدت و میان‌مدت قابل قبول هستند. برای نمونه، در پیج پیزوالکتریک مبتنی بر اکسید روی که توسط هنگ و همکاران گزارش شده است آزمون ICP-AES مؤید آن بود که طی ۱۵ روز هیچ رهایش قابل توجهی از یون روی مشاهده نمی‌گردد ضمن اینکه، آزمون‌های MTT، Neutral-Red، Caspase-3 نیز عدم سیتوتوکسیسیته را تأیید کردند [۸۵]. در سیستم‌های مبتنی بر باریم تیتانات نیز همین الگو مشاهده می‌شود؛ در ژل حاوی باریم، آزمون ICP-OES نشان داد که رهایش تجمعی یون باریم در ۱۴ روز کمتر از حدود ۶٪ از محتوای اولیه بوده و آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی شامل بررسی میزان مرگ سلولی و ارزیابی بافت اندام‌ها هیچ نشانه‌ای از سمیت سیستمیک یا موضعی نشان ندادند، در حالی‌که همین ماده توانست ۹۲.۶٪ ترمیم زخم را در روز چهاردهم ایجاد کند [۷۴]. در کامپوزیت‌های دیگر که در مدل‌های عفونی بررسی شده‌اند نیز هم‌زمان دو ویژگی تثبیت‌شده ملاحظه می‌گردد؛ نخست آنکه هیدروژل کامپوزیتی طی حدود ۲۸ روز به‌طور کامل تخریب شد و آزمون همولیز مقدار کمتر از ۵٪ و زیست‌پذیری سلولی L929 در حدود ۸۷.۴٪ را نشان داد؛ دیگر اینکه اثرات ضدباکتریایی بسیار بالا (۹۹-۹۹.۹ درصد) و ترمیم زخم قوی (حدود ۹۹٪) بدون نشانه‌های سمیت قابل تشخیص حاصل گردید. افزون بر این، در مطالعه ژل حاوی اکسید روی مبتنی بر طلا-اکسید روی، آزمون

ICP-MS برای سنجش رهایش یون روی در چندین بازه زمانی (۱، ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه) انجام پذیرفت و تفسیر داده‌ها مؤید آن بود که رهایش کنترل شده یون‌ها با حفظ زیست‌سازگاری هم‌خوانی دارد، ضمن اینکه با کارایی بالای ضدباکتریایی سامانه همبستگی نشان می‌دهد. این مجموعه داده‌ها به‌طور کلی بیانگر آن است که سرامیک‌های فاقد سرب با رهایش یون کم، همولیز پایین و سازگاری سلولی مناسب می‌توانند عملکرد پیژوکاتالیتیک یا تحریک الکتریکی پایدار و ایمن را در بازه‌های چندروزه تا چند هفته فراهم کنند؛ موضوعی که برای زخم‌های مزمن که نیازمند تحریک الکتریکی مداوم و کنترل التهاب هستند، اهمیت ویژه‌ای دربردارد [۸۷، ۷۷، ۷۲]. در جدول ۱، خلاصه‌ای از تحقیقات گزارش شده در رابطه با زخم‌پوش‌های پیژوالکتریک سرامیکی و نحوه عملکرد آن‌ها قابل مشاهده است.

جدول ۱. زخم‌پوش‌های پیژوالکتریک سرامیکی و نحوه عملکرد آن‌ها در آزمایشات برون‌تنی و درون‌تنی

ماده پیژوالکتریک	ضریب پیژوالکتریک (pC/N)	ترکیبات	نوع کامپوزیت	نتایج آزمون برون‌تنی	نتایج آزمون درون‌تنی	مرجع
باریم تیتانات	۱۵۰ - ۲۰۰	باریم تیتانات و نقره	نانو کامپوزیت	- فعالیت ضدباکتریایی بالا	- رسوب‌زایی کلاژن بالا - کاهش نشانگرهای التهابی	[۷۲]
		باریم تیتانات و پلی (دی‌متیل سیلوکسان)	فیلم کامپوزیتی	- تسریع چرخه سلولی - تکثیر و بیان ژن فیبروبلاست	- افزایش بیان انواع فاکتور رشد - افزایش رگ‌زایی - رسوب‌زایی کلاژن بالاتر نسبت به نمونه کنترل	[۷۳]
		ابریشم، گلیسیدیل متاکریلات، پلی (اتیلن گلیکول) دی‌اکریلات، نانوذره نقره و باریم تیتانات	هیدروژل نانو کامپوزیتی	- تولید گونه‌های فعال اکسیژن - فعالیت ضدباکتریایی بالا	- افزایش سرعت ترمیم زخم عفونی	[۷۴]
		پلی (وینیل الکل)، آگارز، نانوذرات باریم تیتانات	هیدروژل	- خواص ضدباکتریایی - تقویت مهاجرت فیبروبلاست‌ها - تولید گونه‌های فعال اکسیژن	- کلاژن‌زایی بالا - بیان نشانگرهای رگ‌زایی - بیان فاکتورهای رشد ترمیمی	[۷۷]
اکسید روی	۱۵ - ۱۰	پلی (دی‌متیل سیلوکسان)، نانولوله اکسید روی	فیلم کامپوزیتی	- مهاجرت فیبروبلاست‌های پوستی - بهبود تولید فاکتورهای رشد فیبروبلاست‌ها	- بیان ژن‌های ترمیمی پوست - بیان فاکتورهای رشد مربوط به عروق‌زایی و ترمیم زخم	[۸۵]
		پلی (ال-لاکتیک اسید)، اکسید روی و اکتیل ایتانوات دوپ شده با لیتیم	میکروالیاف کامپوزیتی	- جذب گونه‌های فعال اکسیژن - بازیابی عملکرد میتوکندری	- کوتاه کردن چرخه التهاب - بالا بردن سرعت ترمیم	[۸۶]
		نانوذرات اکسید روی، پلی (اتیلن گلیکول) و نانوذرات طلا	هیدروژل کامپوزیتی	- فعالیت ضدباکتریایی - تولید گونه‌های فعال اکسیژن - افزایش تکثیر و مهاجرت سلولی	- افزایش رسوب‌گذاری کلاژن - عدم سمیت و حساسیت - کاهش نشانگرهای التهابی	[۸۷]
سدیم نیوبات	۸۰ - ۱۰۰	پلی (وینیل الکل)، آلژینات، کلسیم کلرید، سدیم نیوبات	هیدروژل کامپوزیتی	- افزایش تولید گونه فعال اکسیژن - غیرفعال‌سازی باکتری‌ها - ترویج مهاجرت و تکثیر سلولی	- بالا رفتن سرعت ترمیم زخم نسبت به نمونه‌های کنترل - رگ‌زایی	[۸۹]

- سرعت بخشی فرآیند بسته شدن زخم دیابتی (۱۴ روز) - تقویت شدید عصب زایی - رگ زایی	- تقویت تشکیل شبکه عروقی - تکثیر سلول های عصبی - اثربخشی ضدباکتریایی	هیدروژل کامپوزیتی	نانوذرات سدیم نیوبات سدیم دوپ شده، کیتوزسان و ژلاتین	[۹۰]
--	---	--------------------------	---	-------------

۵.۲. زخم پوش های پیزوالکتریک پلیمری

پلیمرها به دلیل ساختار ساده و انعطاف پذیر برای کاربردهای زیست پزشکی مورد توجه قرار گرفته اند [۹۱]. در این میان، پلیمرهای پیزوالکتریک در اثر ویژگی های ساختاری خاص خود قابلیت تبدیل انرژی مکانیکی به الکتریکی را دربردارند. این ویژگی ها شامل وجود گشتاور دوقطبی ثابت، قابلیت هم راستاسازی دوقطبی ها در پاسخ به یک میدان، ثبات این آرایش پس از حذف میدان و استحکام مکانیکی لازم برای تحمل کرنش های بالا می باشد [۹۲]. در ادامه، پلیمرهای پیزوالکتریک معرفی خواهند شد که به دلیل زیست سازگاری و مجموعه ای از خواص کلیدی، برای کاربردهای زیست پزشکی به ویژه در توسعه نسل جدیدی از زخم پوش ها، مناسب تشخیص داده شده اند.

۵.۲.۱. پلی (وینیلیدین فلوراید)

پلی (وینیلیدین فلوراید) به عنوان یک پلیمر پیزوالکتریک سنتزی، با دارا بودن خواص منحصربه فرد مشتمل بر زیست سازگاری، پایداری شیمیایی و حرارتی بالا و انعطاف پذیری، در کاربردهای مهندسی بافت و زیست پزشکی حائز توجه می باشد. این پلیمر نیمه کریستالی در دهه ۱۹۷۰ میلادی به دلیل خواص خارق العاده ای مانند پیزوالکتریک، فروالکتریک و مهم تر از همه، پیزوالکتریک، توجه جامعه علمی را به خود جلب نموده و ضمن اینکه، ضریب پیزوالکتریک 20 pC/N آن را به گزینه ای ایده آل برای اهداف خاص در این حوزه های کاربردی تبدیل کرده است [۹۳]. نکته اصلی چالش برانگیز در مورد این پلیمر پیزوالکتریک سنتزی، تخریب ناپذیر بودن آن است. برای غلبه به این چالش، نانوکامپوزیت های زیستی بر پایه پلی (وینیلیدین فلوراید) از طریق ترکیب آن با مواد زیست تخریب پذیر طراحی و تولید شده اند [۹۴]. در یک مطالعه، نانوکامپوزیتی حاوی پلی (وینیلیدین فلوراید)، پلی (بوتیلن سوکسینات) (پلیمر تخریب پذیر) و مونت موری لونیت اصلاح شده جهت کاشت در دستگاه گوارش مورد بررسی قرار گرفت. داده ها نشان دادند که با افزایش محتوای پلی (وینیلیدین فلوراید)، تخریب پذیری کنترل شده، افزایش خواص مکانیکی و کاهش قابل توجه در عفونت و التهاب در محل کاشت مشاهده می گردد [۹۵]. این پلیمر، با ویژگی منحصربه فرد چندشکلی خود، در پنج فاز بلوری (α ، β ، γ و δ) ظاهر می شود. علاوه بر این، تمامی فازهای آن به جز فاز α که غیرقطبی است، دارای خاصیت الکترواکتیو هستند [۹۶]. خاصیت پیزوالکتریک پلی (وینیلیدین فلوراید) تحت تأثیر فاز β که نقش تعیین کننده ای در کاهش بروز عفونت و التهاب دارد، افزایش می یابد. یکی از راه های افزایش خاصیت پیزوالکتریک این ماده، کوپلیمر کردن آن با پلیمرهای دیگر است؛ برای مثال، کوپلیمرهای پلی (وینیلیدین فلوراید) -تری فلوئورواتیلن ضریب پیزوالکتریک بالاتری را نسبت به پلی (وینیلیدین فلوراید) نشان می دهند (30 pC/N) که برای کاربردهای مختلف در زیست پزشکی و مهندسی بافت مورد استفاده قرار گرفته اند [۹۷-۹۹]. علاوه بر این، خاصیت پیزوالکتریک پلی (وینیلیدین فلوراید) -تری فلوئورواتیلن می تواند به طور چشم گیری با بازپخت در دمای مناسب (بالاتر از دمای کوری و زیر دمای ذوب) افزایش یابد [۱۹].

داربست‌های مبتنی بر پلی(وینیلیدین فلوراید) دارای یک ساختار الیافی هستند که بستری ایده‌آل برای رشد و چسبندگی سلول‌ها فراهم می‌آورند. ریزساختار متخلخل این داربست‌ها به نفوذ سلولی و انتشار مواد کمک شایانی می‌کند. قابلیت تنظیم قطر الیاف و تراز (جهت‌گیری) آن‌ها، امکان ساخت بافت‌های ناهمسانگرد را میسر می‌سازد که یک عامل بسیار مهم و ضروری در کاربردهای زیست‌پزشکی برای تقلید از بافت‌های طبیعی است. گو و همکاران داربست پلی(وینیلیدین فلوراید) و پلی‌یورتان را با استفاده از الکتروریسی به عنوان یک زخم‌پوش پیزوالکتریک آلی آماده کردند. آزمایش‌های سلولی برون‌تنی، زیست‌سازگاری داربست و تسهیل رشد طبیعی سلول‌ها را نشان داد. علاوه بر این، تحت فرکانس‌های خاص تحریک پیزوالکتریک، مهاجرت فیبروبلاست تسریع شد و چسبندگی فیبروبلاست افزایش یافت [۱۰۰]. در مطالعه‌ای، رن و همکاران برای مشاهده تأثیرات خواص پیزوالکتریک در ترمیم زخم و همینطور محدودیت‌های ترمیمی و ساختاری این زخم‌پوش‌ها، زخم‌پوشی متشکل از نانوالیاف دوشبکه‌ای پیزوالکتریک حاوی مس/پی‌گالوکاتچین ۳-گالات و پلی(وینیلیدین فلوراید) تهیه کردند. این زخم‌پوش، سیگنال‌های بازخورد حلقه بسته نیرو-الکتریسته پویا را از طریق چسبندگی سلولی و تحریک الکتریکی تطبیقی برای تسریع بهبود زخم‌های عفونی دیابتی ایجاد می‌کند. همینطور شبکه فلز-پلی‌فنول مس/پی‌گالوکاتچین ۳-گالات، خواص جفت الکترومکانیکی، آب‌دوستی و چسبندگی سلولی این زخم‌پوش پیزوالکتریک را افزایش می‌دهد و تکثیر و مهاجرت سلولی نیز با ازدیاد سطح چسبندگی، افزایش تحریک الکتریکی تطبیقی، و هجوم کلسیم فعال تهییج و تشویق می‌شود. علاوه بر این، مس/پی‌گالوکاتچین ۳-گالات و پلی(وینیلیدین فلوراید) فعالیت‌های ضدباکتریایی، آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و رگ‌زایی قابل توجهی را از خود نشان می‌دهند (شکل ۹-الف) [۱۰۱]. لیو و همکاران نیز برای درمان زخم‌های مربوط به اندام‌های حرکتی مانند مفاصل، زخم‌پوش نانوالیافی متشکل از پلی(وینیلیدین فلوراید) پیزوالکتریک ادغام‌شده با نانوذرات ضد میکروبی نقره طراحی کردند (شکل ۹-ب). طبق نتایج آزمایش‌های برون‌تنی، زخم‌پوش به طور مؤثری مهاجرت فیبروبلاست‌ها و سنتز کلاژن را ارتقا بخشید. در آزمایش‌های درون‌تنی، این زخم‌پوش روند بهبود سریع زخم‌های عفونی را در عرض ۱۲ روز نشان داد و همچنین تمایز ماکروفاژها را نسبت به فنوتیپ ضدالتهابی M2 تعدیل کرد. علاوه بر این، ادغام نانوذرات نقره با خاصیت ضد میکروبی به طور فاحشی عفونت‌های موضعی را کنترل و روند بهبود را تسهیل نمود [۱۰۲]. وانگ و همکاران هم برای ایجاد یک زخم‌پوش فعال، نانوالیاف کوپلیمر پلی(وینیلیدین فلوراید-تری‌فلوئورواتیلن) را با روش الکتروریسی تهیه، و سپس پلاریزه کردند. در محیط آزمایش حیوانی، این ماده از حرکات ران موش برای تولید انرژی استفاده نمود و از این طریق، مقادیر ۶ میلی‌ولت ولتاژ و ۶ نانوآمپر جریان به ثبت رسید. اعمال این تحریک پیزوالکتریک توسط نانوالیاف، نرخ تکثیر سلولی را تا ۶۰ درصد بهبود بخشید [۱۰۳]. تاکنون روش‌های آماده‌سازی مختلفی برای فیلم‌های پلی(وینیلیدین فلوراید-تری‌فلوئورواتیلن) مانند تکنیک پوشش‌دهی گزارش شده است. محققان با استفاده از نانوذرات به‌عنوان عوامل هسته‌زا، فاز پیزوالکتریک را در پلی(وینیلیدین فلوراید) الکتروریسی شده و کوپلیمرهای آن افزایش داده‌اند [۱۰۴]. از طرف دیگر، نانوذرات اکسید روی علاوه بر خاصیت ضدباکتریایی و تحریک تولید گونه‌های فعال اکسیژن، به عنوان ترویج‌کننده کریستالیزاسیون ساختاری نیز کاربرد دارند. به همین دلیل، نانوالیاف کامپوزیتی پلی(وینیلیدین فلوراید-تری‌فلوئورواتیلن) دوطبقه با اکسید روی با استفاده از الکتروریسی تهیه شده‌اند که سازگاری مطلوبی با هم نشان می‌دهند و تکثیر سلولی، چسبندگی و رگ‌زایی را تقویت می‌کنند [۱۰۵].

اولتراسوند با ترویج جذب سلولی، تولید کلاژن و رگ‌زایی به عنوان یک تکنیک و رویکرد مطلوب برای ترمیم زخم کاربرد دارد. ترکیب اولتراسوند و تحریک پیزوالکتریک توسط محققان برای ارتقاء فرآیند ترمیم زخم مورد بررسی قرار گرفته است. شای و همکاران، با الکتروریسی پلی(وینیلیدین فلوراید-تری‌فلوئورواتیلن) ادغام‌شده با نانوذرات باریم‌تیتانات، فیلمی پیزوالکتریک برای بهره‌برداری به عنوان زخم‌پوش تهیه کردند. باریم‌تیتانات، علاوه بر خاصیت پیزوالکتریک، یک عامل هسته‌زا جهت القای تشکیل فاز β در پلی(وینیلیدین فلوراید-تری‌فلوئورواتیلن) می‌باشد. نتایج حاکی از آن است که باریم‌تیتانات با افزایش تشکیل فاز β منجر به ازدیاد

ولتاژ و جریان خروجی شده و با بالا بردن شدت توان اولتراسوند، عملکرد خروجی الکتریکی فیلم بهبود می‌یابد. در همین راستا، تکثیر فیبروبلاست‌ها روی فیلم‌ها با درمان اولتراسوند کم‌توان یا عدم درمان با این سیستم، اندکی کاهش یافته اما درمان با قدرت اولتراسوند بالا، تکثیر را تسریع می‌بخشد. آزمایش‌های ترمیم زخم در موش‌ها که با اولتراسوند پلی(وینیلیدین فلوراید-تری فلوئورواتیلن) همراه با ۱.۵ درصد باریم‌تیتانات صورت پذیرفته باعث بهبود کامل زخم در ۹ روز می‌گردد [۱۰۶]. قابلیت‌هایی نظیر چسبندگی، رطوبت بالا، خواص ضد میکروبی و امکان دارورسانی هیدروژل‌ها باعث ارائه عملکرد مناسب آنها به عنوان زخم‌پوش می‌شود. به دلیل وجود آب در ساختار داخلی، زخم‌پوش‌های هیدروژلی از خواص پیزوالکتریک ضعیف‌تری نسبت به فیلم‌های الکتروروسی شده برخوردارند؛ در نتیجه، این موضوع نقطه ضعفی در رابطه با تحریک الکتریکی زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک تلقی می‌گردد. از طرفی، پلی(وینیلیدین فلوراید) در اثر ماهیت آب‌گریز، تولید زخم‌پوشی مرطوب با انعطاف‌پذیری مطلوب و محتوای آب بالا را چالش‌برانگیز می‌کند. اخیراً، هیدروژل‌های پیزوالکتریک با ترکیب پلی(وینیل الکل) آب‌دوست با پلی(وینیلیدین فلوراید) از طریق یک فرآیند منحصر به فرد (انجماد/ذوب (مرحله ۱)، جایگزینی حلال (مرحله ۲)، بازپخت (مرحله ۳) و تورم (مرحله ۴)) سنتز شده‌اند (شکل ۹-ج). برهم‌کنش پیوند هیدروژنی قوی بین پلی(وینیل الکل) و پلی(وینیلیدین فلوراید)، تولید فاز β پلی(وینیلیدین فلوراید) را تسهیل می‌نماید. در همین راستا، خواص مکانیکی و پیزوالکتریک با نسبت‌های مختلف پلی(وینیل الکل) و پلی(وینیلیدین فلوراید) و مراحل مختلف آماده‌سازی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آزمایش‌های سلولی روی هیدروژل کامپوزیتی پلی(وینیل الکل) و پلی(وینیلیدین فلوراید) نشان‌دهنده زیست‌سازگاری برجسته آن بود. مشاهده شد که اعمال تحریک الکتریکی، به طور قابل توجهی نرخ مهاجرت فیبروبلاست و نیز سنتز و ترشح پروتئین‌های حیاتی از جمله پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و فاکتورهای رشد را افزایش می‌دهد. در آزمایش‌های ترمیم زخم روی حیوانات نیز با رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون بافت‌های پوست در روزهای ۷ و ۱۴، تراکم رسوب و نظم بالای الیاف کلاژن در حضور هیدروژل کامپوزیت پلی(وینیل الکل) و پلی(وینیلیدین فلوراید) مؤید افزایش سرعت ترمیم زخم بود [۱۰۷].

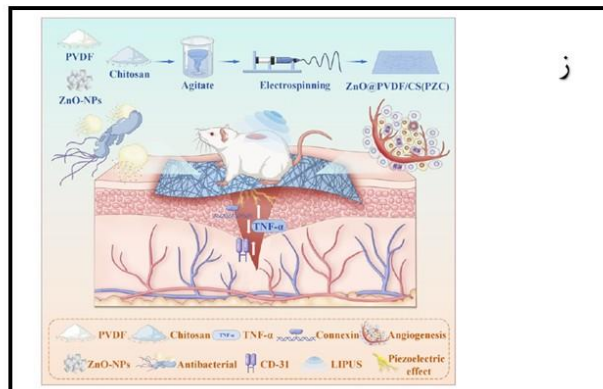
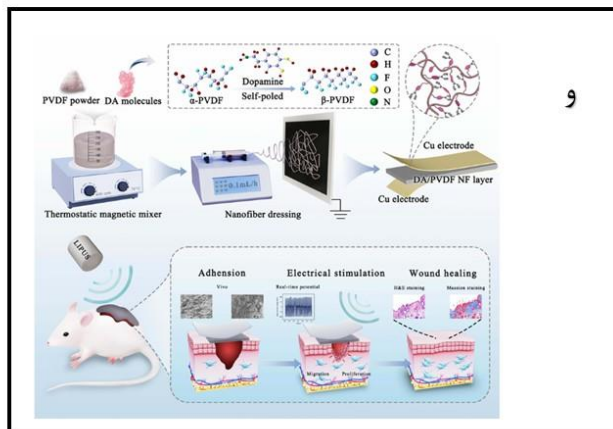
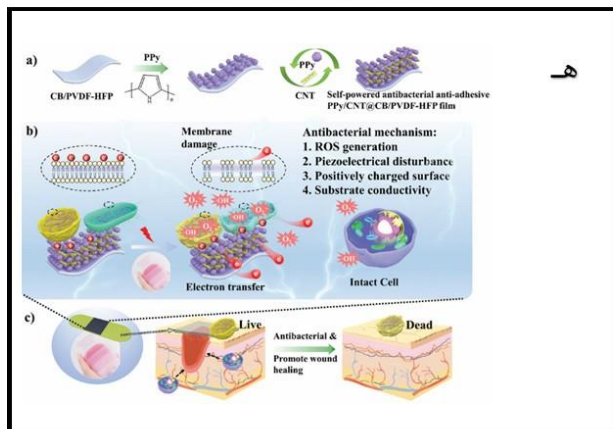
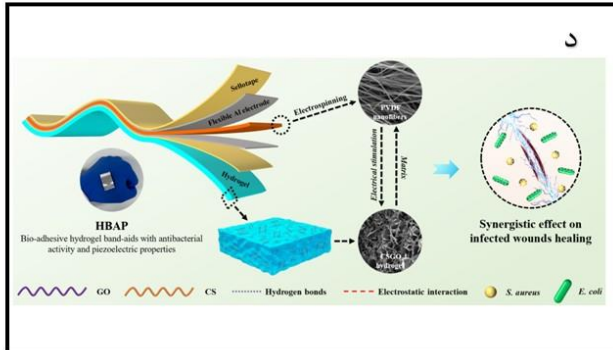
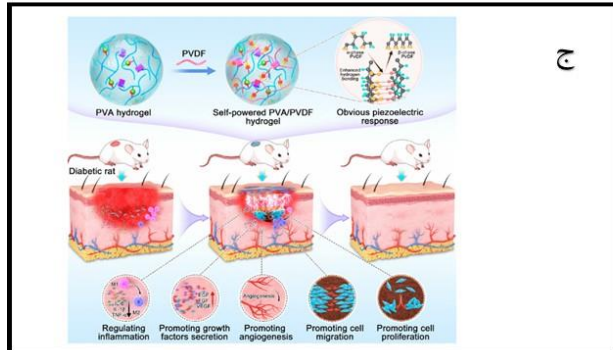
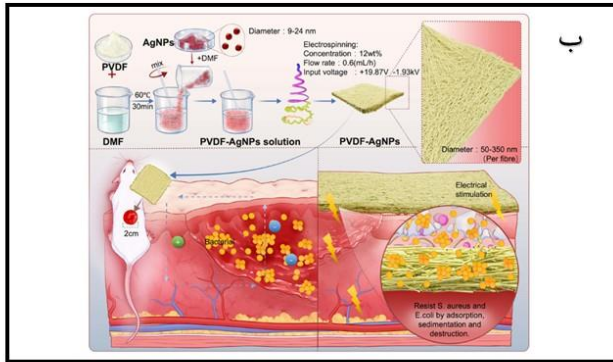
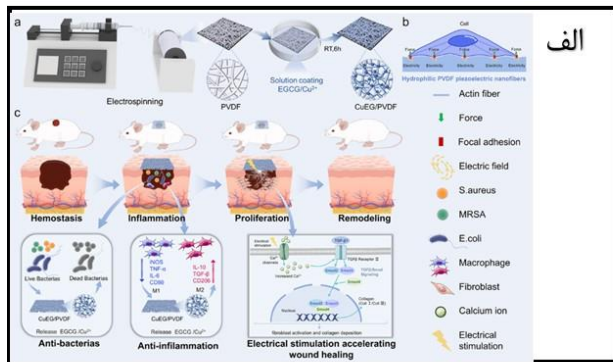
با روند نوآورانه در توسعه و ارتقای زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک تک‌لایه، محققان به ایجاد ساختارهای چندلایه‌ای پیشرفته روی آوردند. این ساختارها شامل یک لایه حاوی مواد پیزوالکتریک هستند که برای اعمال تحریک الکتریکی در طول درمان و ترمیم زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند. لو و همکاران، فیلم پیزوالکتریک چندلایه‌ای بر پایه پلی(وینیلیدین فلوراید) الکتروروسی شده، پوشش داده‌شده توسط نانوذرات‌های پیزوالکتریک و لایه دیگر هیدروژلی بر پایه کیتوسان و اکسید گرافن دارای فعالیت ضدباکتریایی و خواص پیزوالکتریک طراحی کردند (شکل ۹-د). این فیلم، با ایجاد چسبندگی قوی امکان اتصال نزدیک به محل زخم را میسر می‌سازد؛ همچنین نانوالیاف پلی(وینیلیدین فلوراید) می‌توانند انرژی بیومکانیکی را به الکتریسیته تبدیل نمایند و تحریک الکتریکی را به صورت لحظه‌ای ارائه دهند. آزمایش ضدباکتریایی برون‌تنی نشان داد که بیش از ۹۹ درصد از استافیلوکوکوس اورئوس و اشریشیا کلی با استفاده از این فیلم و تحریک الکتریکی کشته شدند. شایان ذکر است این فیلم در مدل موش دارای زخم‌های عفونی توانست رگ‌زایی، رسوب کلاژن و اپیتلیال‌سازی مجدد را افزایش دهد و تا حد زیادی بهبود زخم‌های عفونی را به ۲۱ روز تسریع بخشد [۱۰۸].

در تحقیق دیگری، ژانگ و همکاران، با طراحی فیلم کامپوزیتی چندلایه متشکل از پلی(وینیلیدین فلوراید-کو-هگزاfluoropolymer) همراه با دوپینگ کربن سیاه و لایه‌هایی از پلی‌پیرول و نانولوله کربنی نشان دادند که وجود پلی(وینیلیدین فلوراید) با خاصیت پیزوالکتریک، نه تنها منجر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن شد، بلکه به طور مؤثری نرخ ترمیم زخم را نیز افزایش داد (شکل ۹-ه). از طرف دیگر، حضور مواد دیگر مانند کربن سیاه و نانولوله‌های کربنی که با ایجاد بار مثبت سطحی، خاصیت ضدباکتریایی ارائه می‌دهند می‌توانند بستری مناسب را به عنوان زخم‌پوش فراهم نمایند [۱۰۹].

تحقیق دیگری توسط ژانگ و همکارانش روی ساخت و ارزیابی یک غشای نانوالیاف پیزوالکتریک با قابلیت پاسخ به امواج اولتراسوند برای ترمیم پوست انجام شده است. در این تحقیق، نانوالیاف پلی(وینیلیدین فلوراید) به دلیل خاصیت پیزوالکتریک بالا با پوشش سطحی دوپامین طراحی و تهیه گردیدند. دوپامین برای افزایش زیست‌سازگاری، چسبندگی و قابلیت جذب عوامل رشد در این سیستم به‌کارگرفته شد. این زخم‌پوش، با ایجاد پتانسیل الکتریکی همراه با فعالیت دوپامین، به طور هم‌افزا مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های فیبروبلاست را تقویت کرده و یک ریزمحیط الکتریکی-شیمیایی مطلوب برای بازسازی بافت ایجاد نمود. از طرف دیگر، با تسهیل تمایز ماکروفاژها از فنوتیپ التهابی M1 به فنوتیپ ترمیم‌کننده M2 منجر به کاهش التهاب و تسریع فاز بازسازی شد. در مدل حیوانی (موش صحرایی) نیز، گروه درمانی آزموده‌شده با زخم‌پوش پلی(وینیلیدین فلوراید) و دوپامین در مقایسه با گروه‌های کنترل دیگر، سریع‌ترین نرخ بسته‌شدن زخم را نشان داد. تحلیل‌های بافت‌شناسی این نتایج را با تشکیل متراکم و منظم‌تر کلاژن و افزایش قابل توجه رگ‌زایی و افزایش بیان CD31 و VEGF تأیید کردند (شکل ۹- و) [۱۱۰].

زو و همکارانش، نانوالیاف پیزوالکتریک سه‌جزئی از پلی(وینیلیدین فلوراید) به عنوان ماتریس پلیمری پیزوالکتریک، کیتوسان و نانوذرات اکسید روی برای هم‌افزایی خاصیت پیزوالکتریک و عملکرد ضد میکروبی طراحی و تهیه کردند. این زخم‌پوش نیز با ایجاد پاسخ درمانی دینامیک دوگانه، علاوه بر فعالیت ضدباکتریایی بالا منجر به تحریک بازسازی بافت شد که تحت تحریک پیزوالکتریک و تولید میدان الکتریکی، قابلیت تقویت اتصال شکاف بین سلول‌ها و تحریک مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها را ارائه نمود. در آزمون‌های درون‌تنی بر روی مدل زخم عفونی موش، درمان با این زخم‌پوش همراه با تحریک اولتراسوند، سریع‌ترین نرخ بهبود زخم (۹۷ درصد در ۱۴ روز) را نشان داد. (شکل ۹- ز) [۱۱۱].

خلاصه‌ای از زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک مبتنی بر پلی(وینیلیدین فلوراید) در جدول ۲ گزارش شده است.



شکل ۹. تصاویر شماتیک

الف) طراحی و نحوه عملکرد زخم‌پوش بر پایه نانوالیاف دوشبکه‌ای پیزوالکتریک حاوی مس/اپی گالوکاتچین ۳-گالات و پلی(وینیلیدین فلوراید) [۱۰۱]

ب) طراحی و کاشت نانوالیاف الکترورسی شده پلی(وینیلیدین فلوراید) ادغام‌شده با نانوذرات نقره [۱۰۲]

ج) طراحی، ساخت و نحوه عملکرد هیدروژل پیزوالکتریک بر پایه پلی(وینیل الکل) و پلی(وینیلیدین فلوراید) [۱۰۷]

د) چسب زخم زیستی متشکل از ماتریس هیدروژل کیتوسان/اکسید گرافن و نانوذرات تورهای پیزوالکتریک بر پایه پلی(وینیلیدین فلوراید) الکترورسی شده [۱۰۸]

ه) فیلم چندلایه پلی(وینیلیدین فلوراید)-کو-هگزافلوئوروپروپیلن با دوپینگ کربن سیاه و چندلایه پلی‌پیرول و نانولوله کربنی به‌عنوان زخم‌پوش [۱۰۹]

و) به‌کارگیری نانوالیاف پلی(وینیلیدین فلوراید) پوشش‌دهی شده با دوپامین به عنوان بستر چندعملکردی در درمان زخم‌های مزمن [110]

ز) نانوالیاف پلی(وینیلیدین فلوراید) و ترکیب‌شده با نانوذرات اکسید روی پوشش‌دهی شده با کیتوسان [۱۱۱]

جدول ۲. انواع زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک پلیمری بر پایه پلی(وینیلیدین فلوراید) با ضریب پیزوالکتریک ۲۰-۳۰ (pC/N) و نحوه عملکرد آن‌ها در آزمایشات برون‌تنی و درون‌تنی

ترکیب نمونه‌ها	نوع کامپوزیت	نتایج آزمون برون‌تنی	نتایج آزمون درون‌تنی	مرجع
پلی(وینیلیدین فلوراید)، پلی(بوتیلن سوکسینات) و مونت‌موری‌لونیت	فیلم نانو کامپوزیت	- خواص ضدباکتریایی	- کاهش بروز عفونت - کاهش التهاب	[۹۵]
پلی(وینیلیدین فلوراید) و پلی یورتان	میکروالیاف کامپوزیتی	- تسهیل رشد طبیعی سلول - تسريع مهاجرت فیبروبلاست‌ها	- افزایش چسبندگی سلولی - تسريع در فرآیند ترمیم زخم	[۱۰۰]
مس، اپی گالوکاتچین ۳-گالات و پلی(وینیلیدین فلوراید)	نانوالیاف کامپوزیتی	- فعالیت ضدباکتریایی بالا - فعالیت آنتی‌اکسیدانی	- فعالیت ضدالتهابی - رگ‌زایی	[۱۰۱]
پلی(وینیلیدین فلوراید)، نانوذرات نقره	نانوالیاف کامپوزیتی	- افزایش مهاجرت فیبروبلاست‌ها	- افزایش سنتز کلاژن	[۱۰۲]
پلی(وینیلیدین فلوراید)-تری فلوئورواتیلن	نانوالیاف	- افزایش نرخ تکثیر سلولی - رشد و هم‌راستایی کامل سلول‌ها در جهت نانوالیاف	-	[۱۰۳]
پلی(وینیلیدین فلوراید)-تری فلوئورواتیلن و نانوذرات باریم‌تیتانات	فیلم کامپوزیتی	- افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها	تسريع بهبود زخم	[۱۰۶]
پلی(وینیل الکل) و پلی(وینیلیدین فلوراید)	هیدروژل کامپوزیتی	- افزایش نرخ مهاجرت سلولی - افزایش نرخ تکثیر سلولی	- سنتز پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی - افزایش ترشح فاکتورهای رشد در فیبروبلاست‌ها	[۱۰۷]
پلی(وینیلیدین فلوراید)-کو-هگزافلوئوروپروپیلن با دوپینگ کربن سیاه و چندلایه پلی‌پیرول و نانولوله کربنی	کامپوزیت چندلایه	- تولید گونه‌های فعال اکسیژن - ایجاد بار مثبت سطحی و خاصیت ضدباکتریایی	- افزایش نرخ ترمیم زخم نسبت به نمونه‌های کنترل	[۱۰۸]

[۱۰۹]	-رگزایی - افزایش رسوب کلاژن - اپیتلیال سازی مجدد	- خواص ضدباکتریایی	نانوالیاف کامپوزیتی	کیتوسان، اکسید گرافن و نانوذرات تورهای پیژوالکتریک بر پایه پلی (وینیلیدین فلوراید)
[۱۱۰]	- سریع ترین نرخ بسته شدن زخم - افزایش رگزایی -تنظیم تمایز ماکروفاژها	- تقویت تکثیر فیبروبلاست ها - مهاجرت و تمایز فیبروبلاست ها	نانوالیاف	پلی (وینیلیدین فلوراید) و دوپامین
[111]	- بهبود زخم عفونی (۱۴ روز) - کاهش التهاب - تسریع رگزایی - بازسازی پوشش اپیتلیال	- خواص ضدباکتریایی قوی - تقویت مهاجرت سلولی و اتصال شکاف	نانوالیاف کامپوزیتی	پلی (وینیلیدین فلوراید)، نانوذرات اکسید روی و کیتوسان

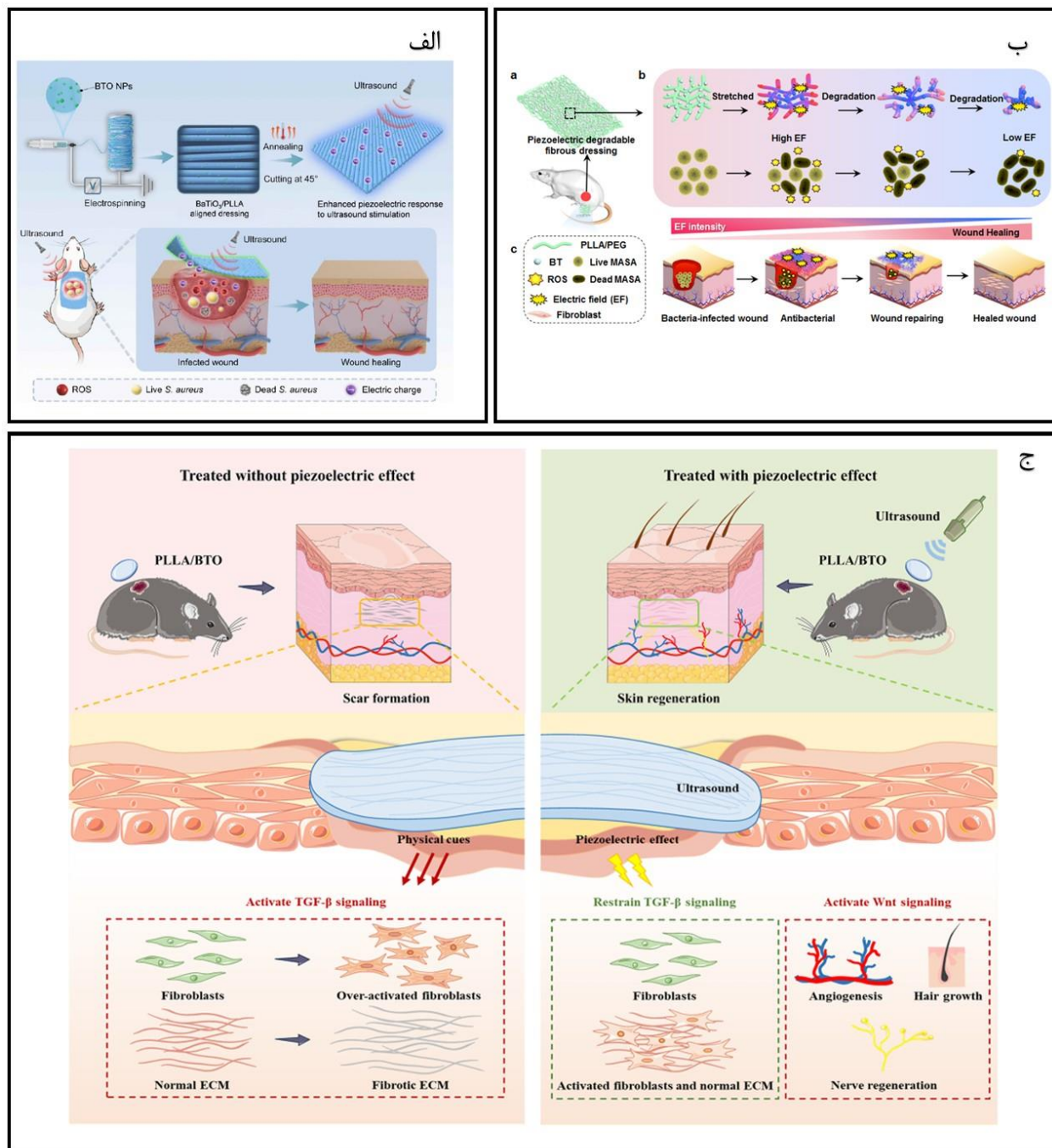
۵.۲.۲. پلی (ال-لاکتیک) اسید

پلی (ال-لاکتیک) اسید، یک پلیمر زیست تخریب پذیر با خواص مکانیکی عالی همراه با خاصیت پیژوالکتریک دارای ضریب ۵-۱۰ pC/N است. این ویژگی ها در کنار قابلیت کاربرد این پلیمر پیژوالکتریک در مهندسی بافت و دارورسانی، توجه متخصصان را به خود معطوف کرده است. داربست پلی (ال-لاکتیک) اسید با ساختاری متخلخل به دلیل انتشار سلول ها و انتقال مواد مغذی، پتانسیل چشم گیری در محیط برون تنی و درون تنی برای بازسازی عصبی و کاربردهای زیست پزشکی ارائه نموده است [۱۱۵-۱۱۲].

یکی از کاربردهای پلی (ال-لاکتیک) اسید در حوزه زیست پزشکی، بهره مندی از آن به عنوان زخم پوش می باشد. در همین راستا، وو و همکاران سامانه ای پیشنهاد کردند که در آن، با طراحی الیاف پیژوالکتریک بر پایه پلی (ال-لاکتیک) اسید همراه با تحریک فراصوت کنترل شده، روش درمانی برای بهبود کارآمد زخم های عفونی در مدل آزمایشگاهی ارائه نمودند. این زخم پوش الیافی که با استفاده از روش الکتروریسی و از ترکیب باریم تیتانات دوپ شده با پلی (ال-لاکتیک) اسید آماده شده است در اثر ساختار هم تراز و بلورینگی بالا، خواص پیژوالکتریک بهبود یافته ای نشان داد که از طریق تبدیل انرژی فراصوت به انرژی های مکانیکی و الکتریکی و با تولید گونه های فعال اکسیژن، به اثربخشی ضدباکتریایی عالی دست یافت (شکل ۱۰-الف). میزان مرگ استافیلوکوکوس اورئوس و اشریشیا کلی در اثر تحریک اولتراسوند بدون نیاز به بارگذاری دارو، حدود ۹۰ درصد و نرخ بسته شدن زخم نیز در عرض ۱۰ روز، ۹۵ درصد گزارش شد. از طرف دیگر، این زخم پوش همچنین منجر به کاهش التهاب و افزایش بازسازی اپیتلیال و رگزایی هم گردید [۱۱۶].

لیو و همکاران نیز زخم پوشی پیژوالکتریک و زیست تخریب پذیر با خواص ضدباکتریایی با استفاده از الیاف کامپوزیتی پلی (ال-لاکتیک اسید)، پلی (اتیلن گلیکول) و باریم تیتانات تتراگونال طراحی کردند. در مرحله اولیه درمان، خاصیت پیژوالکتریک کامپوزیت میدان الکتریکی مؤثری را برای از بین بردن باکتری ها ایجاد کرد (شکل ۱۰-ب). با تخریب کامپوزیت، خاصیت پیژوالکتریک به صورت دینامیکی و به تدریج کاهش یافت و در نتیجه، سیگنال های الکتریکی نسبتاً کمتری برای بهبود زخم پدید آمد. آزمایش های درون تنی نشان داد که زخم پوش الیافی منجر به بهبودی ۹۱ درصدی در روز هفتم و بهبودی کامل زخم با اپیدرم سالم پس از ۱۴ روز شد [۱۱۷]. ژانگ و همکاران نیز به منظور بررسی تأثیر خواص فیزیکی زخم پوش ها بر بهبود زخم، با استفاده از پلی (ال-لاکتیک) اسید و باریم تیتانات الکتروریسی شده، زخم پوشی پیژوالکتریک تهیه کردند (شکل ۱۰-ج). در ابتدا، این زخم پوش باعث افزایش فیبروز و مانع از عملکرد بازسازی شد. با این حال، پس از تحریک اثر پیژوالکتریک با استفاده از اولتراسوند، فنوتیپ فیبروز معکوس گردید و منجر به بهبود زخم بدون ایجاد اسکار شد [۱۱۸]. علاوه بر نمونه های پیش تر ذکر شده، زخم پوش های پیژوالکتریک دیگری نیز مورد گزارش

قرار گرفته‌اند، به عنوان مثال، پلی(هیدروکسی بوتیرات-کووالرات) و پلی(ال-لاکتیک) اسید ضمن برخورداری از خاصیت پیزوالکتریک، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری بالایی از خود نشان دادند [۱۱۹،۶۴].



شکل ۱۰. تصاویر شماتیک

الف) طراحی، ساخت و نحوه عملکرد زخم‌پوش الیافی الکتروپرسی شده متشکل از باریم تیتانات دوپ شده با پلی(لاکتیک اسید) [۱۱۶]

ب) عملکرد زخم‌پوش پیزوالکتریک الیاف کامپوزیتی پلی(ال-لاکتیک اسید)، پلی(اتیلن گلیکول) و باریم‌تیتانات [۱۱۷]

ج) چگونگی ساخت و نحوه کاشتن و عملکرد زخم‌پوش نانوکامپوزیتی الکترورسی شده پیزوالکتریک با استفاده از پلی(ال-لاکتیک اسید) و باریم‌تیتانات [۱۱۸]

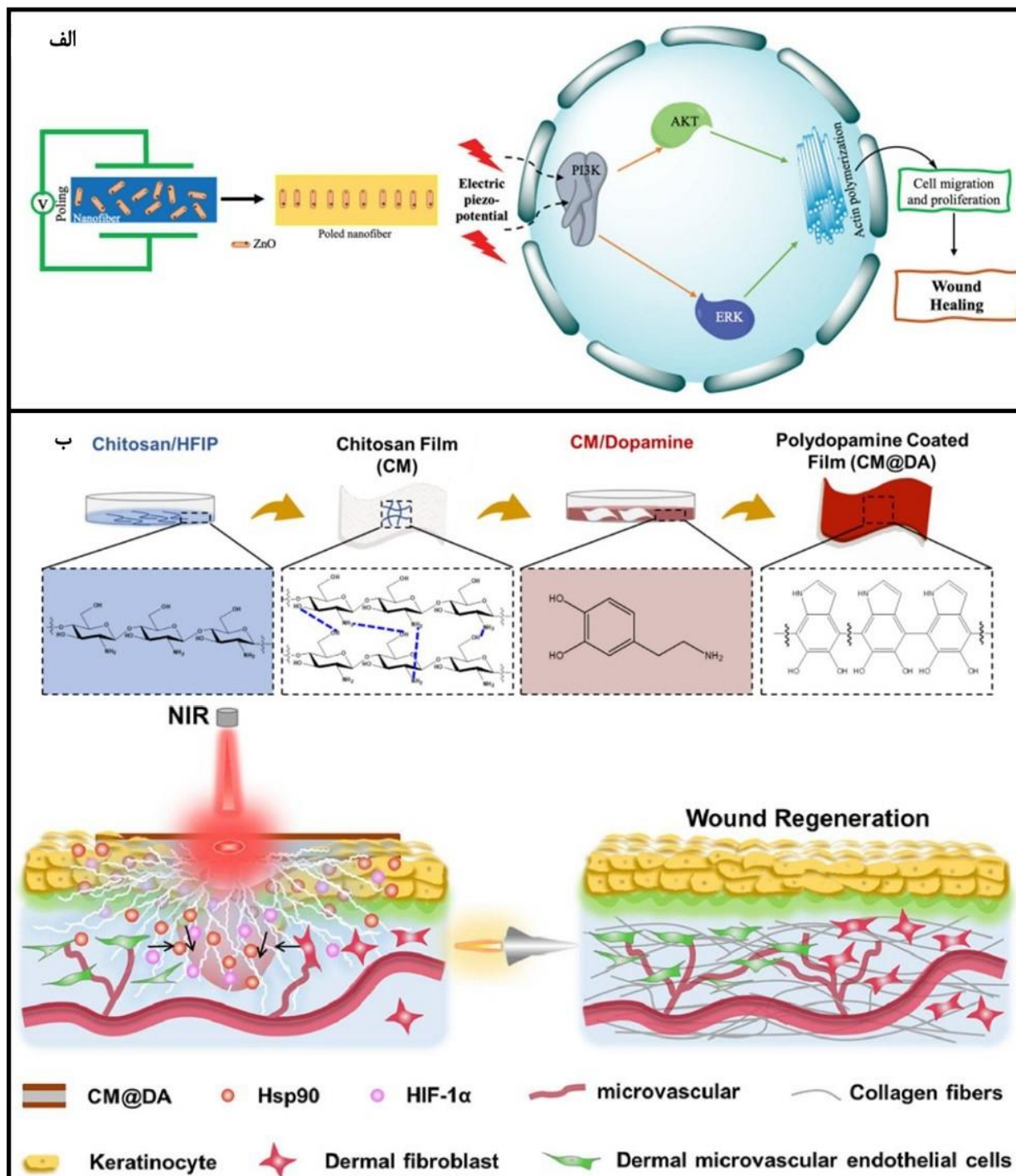
۵.۲.۳. پلیمرهای زیستی

پلیمرهای طبیعی یا زیستی، به دلیل تخریب‌پذیری و سمیت پایین، برای کاربردهای زیست‌پزشکی بسیار مطلوب‌اند. علاوه بر این، آنها چسبندگی و پاسخ سلولی مناسبی ارائه می‌نمایند و قادر به تقلید از بافت‌های طبیعی هستند [۱۲۰]. یکی از ملاحظات مهم در مورد پلیمرهای زیستی، احتمال از دست‌دادن خواص بیولوژیکی در طی فرآیند فرمولاسیون یا امکان ایجاد بیماری در بدن میزبان است. از این رو، اعمال تغییرات شیمیایی و فیزیکی برای رفع این مشکلات ضروری می‌باشد [۱۲۱]. در ادامه با توجه به اهداف این مقاله، به برخی از پلیمرهای طبیعی پیزوالکتریک اشاره می‌شود.

سلولز، به عنوان فراوان‌ترین بیوپلیمر یا پلیمر زیستی روی زمین دارای خاصیت پیزوالکتریک است [۱۲۲]. زیست‌سازگاری عالی، استحکام کششی و توانایی تقلید از محیط زیستی، سلولز را برای کاربردهای زیست‌پزشکی جذاب می‌کند، با این حال، اندازه کوچک منافذ و تشکیل شبکه متمرکز الیاف در این ماده می‌تواند نفوذ سلولی را کاهش دهد هرچندکه به کمک پروژن‌ها قابل برطرف شدن می‌باشد. همچنین سلولز قابلیت افزایش چسبندگی سلولی در سلول‌های غضروفی، استئوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ماهیچه صاف را دربردارد [۱۲۳-۱۲۵]. در پژوهشی توسط قوش و همکاران، زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک بر پایه نانوالیاف الکترورسی شده سلولز استات/اکسید روی (شکل ۱۱-الف)، تولید و ارزیابی شدند. آن‌ها مشاهده کردند که این کامپوزیت، بستری مناسب (به عنوان پوشش و ماتریکس خارج سلولی) برای رشد و حمایت از بافت فراهم می‌آورد. اکسید روی و سلولز استات، با افزایش خواص مکانیکی، ایجاد خاصیت پیزوالکتریک، ثبات دمایی و زیست‌سازگاری به صورت مجموعه‌ای متخلخل و تخریب‌پذیر، گزینه‌ای مناسب برای زخم‌پوش‌های نسل جدید می‌باشد [۱۲۶].

کیتوسان، بیوپلیمری حاصل از استیل‌زدایی کیتین، ماده پیزوالکتریک دیگری با ضریب پیزوالکتریک $0.2-1.5$ pC/N است که دارای هزینه تولید پایین و زیست‌سازگار می‌باشد [۱۲۷، ۱۲۸]. به علت خاصیت پیزوالکتریک ضعیف، کیتوسان عمدتاً در ساخت داربست‌های مهندسی بافت به عنوان یک ماده پیزوالکتریک به کار نمی‌رود، بلکه بیشتر به خاطر زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری مطلوبش مورد استفاده قرار می‌گیرد و به همین دلیل معمولاً با سایر مواد زیستی ترکیب می‌شود [۱۲۹]. در برخی از مطالعات نشان داده شده است که استفاده از این ماده در ساخت حسگرهای زیست‌تخریب‌پذیر، خاصیت پیزوالکتریک این حسگرها را افزایش می‌دهد که این امر، یک عامل تأثیرگذار در نحوه عملکرد آن‌ها به شمار می‌رود [۱۳۰]. بر اساس خاصیت پیزوالکتریک کیتوسان، چن و همکاران، یک فیلم با عملکرد دوگانه؛ پیزوالکتریک و فتوترمال از کیتوسان آغشته به محلول دوپامین برای بهبود زخم تهیه کردند (شکل ۱۱-ب). بررسی‌ها نشان داد که سطح فتوترمال با ازدیاد غلظت دوپامین افزایش می‌یابد و آزمایش‌های درون‌تنی مؤید بهبود زخم در اثر حضور این ماده بود [۱۳۱].

جمع‌بندی ترکیبات و نحوه عملکرد زخم‌پوش‌های پلیمری پیزوالکتریک در جدول ۳ گزارش شده است.



شکل ۱۱. تصاویر شماتیک

الف) نحوه عملکرد زخم‌پوش متشکل از نانوالیاف سلولزاستات و اکسید روی الکترورسی شده [۱۲۶]

ب) غشای با عملکرد دوگانه؛ پیزوالکتریک و فوتوترمال حاصل از فیلم کیتوسان پوشش داده شده با پلی دوپامین [۱۳۱]

جدول ۳. زخم‌پوش‌های پیژوالکتریک پلیمری و چگونگی عملکرد آن‌ها در آزمایشات برون‌تنی و درون‌تنی

ماده پیژوالکتریک	ضریب پیژوالکتریک (pC/N)	ترکیب نمونه	نوع کامپوزیت	نتایج آزمون برون‌تنی	نتایج آزمون درون‌تنی	مرجع
پلی(ال - لاکتیک اسید)	۵ - ۱۰	باریم‌تیتانات دوپ‌شده روی پلی(لاکتیک اسید)	الیاف کامپوزیتی	- تولید گونه‌های فعال اکسیژن - باکتری‌کشی عالی	- نرخ بهبود بالا - کاهش التهاب - افزایش اپیتلیال‌شدن مجدد - رگ‌زایی	[۱۱۶]
		پلی(ال-لاکتیک اسید)، پلی(اتیلن گلیکول) و باریم‌تیتانات	نانوالیاف کامپوزیتی	- از بین بردن باکتری‌ها	- افزایش نرخ بهبود زخم	[۱۱۷]
		پلی(ال-لاکتیک اسید) و باریم‌تیتانات	الیاف نانو کامپوزیتی	- خواص ضدباکتریایی بالا	- در ابتدا افزایش فیبروز و سپس فنوتیپ فیبروز معکوس و در نتیجه، بهبود محل زخم	[۱۱۸]
پلیمرهای زیستی	۰.۱ - ۲.۵	سلولزاستات و اکسید روی	نانوالیاف کامپوزیتی	- تقویت چسبندگی، تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها	-	[۱۲۶]
		کیتوسان آغشته به محلول دوپامین	فیلم کامپوزیتی	- مهاجرت فیبروبلاست‌ها	- افزایش کلاژن - رگ‌زایی	[۱۳۱]

۶. چالش‌ها و رویکردها

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در توسعه زخم‌پوش‌های پیژوالکتریک و نتایج امیدبخش حاصل از مطالعات سلولی و حیوانی، انتقال این فناوری نوظهور به عرصه بالینی همچنان با مجموعه‌ای از چالش‌های بنیادین همراه است. تحقیقات موجود عمدتاً در مرحله پیش‌بالینی قرار دارند و شامل طراحی مواد، آزمون‌های برون‌تنی و مدل‌های حیوانی می‌شوند. عدم ورود به مرحله کارآزمایی بالینی به‌علت دلایلی همچون ضرورت بهینه‌سازی ویژگی‌های مواد از نظر سازگاری زیستی، عملکرد پیژوالکتریک و رفتار مکانیکی مناسب پوست انسان و البته نبود استاندارد مشخص برای پارامترهای تحریک مکانیکی و الکتریکی که بتوانند سیگنالی کنترل‌پذیر و ایمن تولید کنند می‌باشد. علاوه بر این، ایمنی، پایداری بلندمدت و مقیاس‌پذیری تولید هنوز به‌طور کامل تأیید نشده و محدودیت‌های مقرراتی نیز نیازمند ارزیابی‌های جامع‌تر پیش از ورود به مطالعات انسانی هستند. بنابراین، پانسمان‌های پیژوالکتریک همچنان در رده فناوری‌های نوظهورند که برای ورود به کارآزمایی‌های بالینی به تحقیقات گسترده‌تری برای اثبات ایمنی و کارآمدی نیاز دارند [۲۰]. با این حال، در سال‌های اخیر مطالعات متعددی درباره تأثیر تحریک الکتریکی بر روند ترمیم زخم در انسان انجام شده است. این مطالعات که عمدتاً روی زخم‌های مزمن و مقاوم به درمان مانند زخم پای دیابتی، زخم‌های ناشی از نارسایی وریدی، زخم‌های ایسکمیک و زخم‌های فشاری متمرکز بوده‌اند، نشان داده‌اند که به‌کارگیری تحریک الکتریکی در کنار مراقبت استاندارد زخم می‌تواند به‌طور قابل توجهی نرخ ترمیم و درصد زخم‌های بسته‌شده را افزایش دهد. برای نمونه، در یک مطالعه بالینی روی بیماران مبتلا به

زخم پای دیابتی، گروه دریافت کننده تحریک الکتریکی طی چهار هفته حدود ۲۲ درصد کاهش سطح زخم را تجربه کردند، در حالی که در گروه کنترل تغییر چشم گیری مشاهده نشد. اگرچه کیفیت و طراحی این مطالعات متفاوت است اما مجموع شواهد مؤید آن است که تحریک الکتریکی قادر است سرعت بسته شدن زخم و نتایج درمانی را بهبود بخشد [۱۳۳، ۱۳۲]. با توجه به این شواهد، ایده توسعه پانسمان های پیزوالکتریک خودتوان که بتوانند بدون نیاز به منبع انرژی خارجی تحریک الکتریکی مداوم فراهم کنند، رویکردی بسیار امیدبخش به شمار می آید. چنین پانسمان هایی می توانند مزایای اثبات شده تحریک الکتریکی را با سهولت استفاده، پذیرش بهتر بیمار و سازگاری بالاتر با مدیریت زخم های مزمن ترکیب کنند و مسیر جدیدی برای بهبود روش های مراقبت از زخم در آینده ارائه دهند. از طرف دیگر لازم است خاطرنشان گردد که اختلاف عملکرد زیستی مواد پیزوالکتریک به طور مستقیم از تفاوت در ضریب پیزوالکتریک آن ها ناشی می شود؛ برای مثال، اکسید روی با ضریب پیزوالکتریک حدود ۱۰ pC/N تنها قادر است تحت شرایط اولتراسوند یا تحریک مکانیکی، میدان الکتریکی نسبتاً ضعیفی تولید کند. در نتیجه، میزان تولید گونه های فعال اکسیژن در آن محدود بوده و کارآمدی ضدباکتریایی آن معمولاً حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است و در این حالت، سرعت ترمیم زخم در مدل های حیوانی نیز در حدود ۸۵ درصد در روز دوازدهم باقی می ماند [۸۵]. در ترکیب های تقویت شده با موادی مانند نقره و اکسید روی، این میزان تا حدودی بهبود یافته و به راندمان ضدباکتریایی ۹۵ تا ۹۷ درصد و بسته شدن زخم حدود ۹۵ تا ۹۸ درصد ارتقا می یابد؛ هرچند که، عملکرد آن ها همچنان به سطح سامانه های مبتنی بر باریم تیتانات نمی رسد [۸۷]. در مقابل، باریم تیتانات با ضریب پیزوالکتریک ۱۵۰ تا ۲۰۰ pC/N؛ یعنی حدود ۱۵ تا ۲۰ برابر بزرگ تر از اکسید روی، تحت سونوگرافی میدان الکتریکی بسیار قوی تری ایجاد می کند. این میدان قوی تر موجب جدایش مؤثرتر الکترون-حفره، تولید بیشتر گونه های فعال اکسیژن و درنهایت، عملکرد ضدباکتریایی و ترمیمی بسیار بالاتر می شود. به عنوان نمونه، در هیدروژل های حاوی باریم تیتانات، بقای باکتری استفیلوکوکوس اورئوس پس از ۱۰ دقیقه تابش اولتراسوند تنها ۳.۴ درصد گزارش شده است (بیش از ۹۶ درصد نابودی)، و زخم پوش های مبتنی بر این ماده در مدل حیوانی به حدود ۹۲.۶ درصد ترمیم زخم در روز چهاردهم رسیده اند [۷۷]. ترکیبات هیبریدی مانند نقره - باریم تیتانات یا طلا - باریم تیتانات حتی عملکرد قوی تری نشان می دهند. این مواد علاوه بر ضریب پیزوالکتریک بالا، از رسانایی الکترونی بهتر نیز برخوردارند که موجب افزایش شدت میدان داخلی، بهبود مهاجرت حامل های بار و تولید بیشتر گونه های فعال اکسیژن می شود. به همین دلیل، نمونه های نقره - باریم تیتانات در محیط های عفونی به راندمان ضدباکتریایی ۹۹ تا ۹۹.۹ درصد و ترمیم زخم نزدیک به ۹۹ درصد در روز دوازدهم رسیده اند؛ در حالی که اکسید روی تحت شرایط مشابه قادر به ارائه چنین عملکردی نیست. تفاوت در رفتار سلولی نیز همین الگو را دنبال می کند: اکسید روی تنها تحریک ملایمی در فیبروبلاست ها و کراتینوسیت ها ایجاد می نماید، اما باریم تیتانات علاوه بر تحریک الکتریکی مؤثر، از طریق تولید کنترل شده گونه های فعال اکسیژن هم التهاب را کاهش می دهد، هم باکتری ها را از بین می برد و هم بستری مناسب تر برای تکثیر و مهاجرت سلولی فراهم می سازد [۷۴، ۷۲]، فلذا بر اساس داده های کمی گزارش شده در مقالات، می توان نتیجه گرفت که با افزایش ضریب پیزوالکتریک، شدت میدان الکتریکی، میزان تولید گونه های فعال اکسیژن، قدرت ضدباکتریایی و سرعت ترمیم زخم نیز به طور چشم گیری افزایش می یابد. این اختلاف عملکرد در مقایسه میان اکسید روی و باریم تیتانات تقریباً معادل ۱.۵ تا ۲ برابر در سرعت ترمیم زخم و ۲ تا ۵ برابر در قدرت ضدباکتریایی برآورد می شود.

با وجود این مزایا، یکی از مهم ترین چالش های احصاشده در توسعه و ارزیابی سامانه های پیزوالکتریک، عدم قطعیت در مقدار واقعی میدان الکتریکی تولید شده و نبود استانداردهای قابل اعتماد برای اندازه گیری، مقایسه و پیش بینی رفتار الکتریکی مواد در محیط مرطوب و پیچیده زخم است. تفاوت قابل ملاحظه ضرایب پیزوالکتریک میان مواد؛ مثلاً گستره ۱۵۰ تا ۲۰۰ pC/N در باریم تیتانات در مقایسه با محدوده ۱۰ تا ۱۵ pC/N در اکسید روی، می تواند خروجی الکتریکی و در نتیجه مهاجرت فیبروبلاست ها، تکثیر

کراتینوسیت‌ها و بازآرایی ماتریکس خارج سلولی را تحت تأثیر قرار دهد، هرچند که، شدت میدان واقعی تنها به ضریب پیزوالکتریک وابسته نیست، بلکه عواملی نظیر مقدار نیروی مکانیکی، الگوی تنش، ساختار بستر، درجه پلاریزاسیون، ضخامت لایه‌ها، شرایط رطوبتی زخم و حتی روش آزمون نیز نقش تعیین‌کننده‌ای به‌عهده دارند. این پیچیدگی‌ها مقایسه مستقیم کارآیی مواد مختلف را دشوار می‌سازد ضمن اینکه بر ضرورت استانداردسازی پروتکل‌های ارزیابی و توسعه ابزارهای اندازه‌گیری کوچک‌مقیاس برای پایش لحظه‌ای میدان الکتریکی تأکید می‌کند. ترکیب این داده‌ها با مدل‌سازی عددی می‌تواند به پیش‌بینی پذیرش رفتار سیستم و ایجاد معیارهای مقایسه‌پذیر کمک نماید. چالش دیگر به ماهیت خودتوان این سامانه‌ها بازمی‌گردد. زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک با هدف رفع نیاز از تجهیزات تحریک الکتریکی تعبیه‌شده در خارج از بدن طراحی شده‌اند، اما تحریک میدان الکتریکی آن‌ها به نیروی مکانیکی عضو وابسته است؛ بنابراین در نواحی کم‌تحرک بدن ممکن است میدان کافی برای تحریک مؤثر تولید نشود. از سوی دیگر، شدت و الگوی نیروهای طبیعی بدن بسیار متغیر می‌باشد و این امر کنترل خروجی الکتریکی را دشوار می‌کند. توسعه سامانه‌های چندلایه، ساختارهای توزیع‌کننده میدان و طراحی سیستم‌های خودتنظیم که براساس شرایط زخم، خروجی سامانه را تنظیم می‌کنند، از راه‌کارهای مهم برای غلبه بر این محدودیت‌ها است.

معضلات زیست‌سازگاری و ایمنی نیز از چالش‌های کلیدی‌اند. برخی سرامیک‌های پیزوالکتریک با کارآیی بالا مانند PZT به دلیل وجود سرب در آنها امکان استفاده در کاربردهای زیستی را ندارند. حتی مواد زیست‌سازگارتر همچون اکسید روی، باریم‌تیتانات یا حتی نانوذرات نقره در صورت آزادسازی کنترل‌نشده اجزاء ترکیب می‌توانند منشاء و زمینه‌ساز استرس اکسیداتیو، التهاب یا اختلال در روند ترمیم باشند. استفاده از مواد بدون سرب، طراحی پوشش‌های محافظ نانومتری، کنترل رهایش یون‌ها، بهره‌گیری از نانو ساختارهای فعال‌شونده با محرک‌های خاص و توسعه مواد تجزیه‌پذیر با سرعت تخریب هم‌تراز با فرآیند ترمیم زخم، از رویکردهای قابل‌اتکا برای افزایش ایمنی و کارآمدی هستند. علاوه بر اینها، انجام مطالعات توزیع زیستی درازمدت برای تعیین سرنوشت مواد در بدن ضروری خواهد بود.

از دیدگاه مکانیکی نیز محدودیت‌هایی وجود دارد. از یک سو، سرامیک‌ها، شکننده و برای بهره‌برداری در بافت نرم چندان مناسب نیستند و از سوی دیگر، پلیمرهای انعطاف‌پذیر اغلب میدان الکتریکی کمتری تولید می‌کنند و ممکن است در محیط مرطوب نیز دچار افت عملکرد شوند. توسعه داربست‌های هیبریدی سرامیک-پلیمر، الیاف الکترورسی‌شده، هیدروژل‌های رسانا و ساختارهای چندلایه می‌تواند تعادل بهینه‌ای میان انعطاف‌پذیری و کارآیی الکتریکی ایجاد کند. به‌کارگیری تحریک کمکی مانند اولتراسوند نیز در افزایش خروجی الکتریکی مواد نرم مؤثر می‌باشد. البته ترکیب مواد پیزوالکتریک با مواد رسانا چالش‌هایی چون کنترل شدت تحریک، ایمنی الکتریکی و جلوگیری از تحریک بیش‌ازحد را هم دربردارد؛ از این رو طراحی سامانه‌های خودتنظیم اهمیت مضاعف می‌یابد. در مدیریت عفونت نیز وضعیت مشابهی گزارش می‌شود. گرچه بسیاری از مواد پیزوالکتریک تحت تحریک قادر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن و ایجاد اثرات ضد میکروبی هستند، اما وجود بیوفیلم‌ها و میکروارگانیسم‌های مقاوم در زخم‌های مزمن سبب می‌شود این اثرات به‌تنهایی کافی نباشند. ترکیب این مواد با نانوذرات ضدباکتری، پلی‌فنول‌ها، هیدروژل‌های رسانا یا لایه‌های کاتالیستی پایدار رویکردی چندوجهی برای کنترل عفونت و بهبود روند ترمیم فراهم می‌سازد.

در سطح مطالعات بالینی، هنوز هیچ زخم‌پوش پیزوالکتریکی وارد مرحله کارآزمایی انسانی نشده است. برای کم‌کردن فاصله میان فناوری آزمایشگاهی و کاربرد بالینی، ایجاد مدل‌های حیوانی پیشرفته‌تر که ویژگی‌های زخم‌های مزمن انسانی، به‌ویژه زخم‌های دیابتی و ایسکمیک را بهتر شبیه‌سازی کنند ضروری است. آغاز کارآزمایی‌های بالینی کوچک‌مقیاس، توسعه مسیرهای تولید صنعتی کم‌هزینه مانند چاپ سه‌بعدی و فرآیندهای رول‌به‌رول، و تدوین مسیرهای رگولاتوری مشخص‌تر می‌تواند مسیر تجاری‌سازی را ساده‌تر کند.

نهایتاً، ادغام زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک با حسگرهای زیستی و الگوریتم‌های هوش مصنوعی، امکان پایش پیوسته شاخص‌هایی مانند pH، دما، اکسیژن یا گلوکز و تنظیم خودکار شدت تحریک را فراهم می‌آورد. با تحقق این سطح از یکپارچگی، زخم‌پوش‌ها از حالت یک ابزار منفعل به یک سامانه درمانی پویا و هوشمند تبدیل می‌شوند و می‌توانند اثرگذاری بالینی قابل توجهی به همراه داشته باشند.

۷. جمع‌بندی

ترمیم مؤثر زخم، به دلیل تأثیرات گسترده بر رفاه حال بیماران و اجتناب از عوارض جانبی پرهزینه، بسیار حائز اهمیت است. در عین حال که زخم‌پوش‌ها باید به طور اختصاصی برای انواع جراحات طراحی شوند، تسریع فرآیند بهبودی، اولویت اصلی همه آن‌ها به شمار می‌رود. فرآیند ترمیم زخم با ترویج تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی از طریق تحریک الکتریکی شتاب می‌گیرد. به این ترتیب، مواد قابل حملی که قابلیت تولید الکتریسیته دارند و در زخم‌پوش‌ها به کار می‌روند راه‌کار نوینی را در بهبود زخم ارائه می‌دهند. زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک در سال‌های اخیر پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای داشته‌اند و راه‌حل‌های درمانی متعددی برای ترمیم زخم‌های مختلف پیشنهاد نموده‌اند. تحقیق حاضر، مروری جامع بر این دسته از زخم‌پوش‌هاست که از پیزوالکتریسیته برای تحریک الکتریکی بهبود زخم استفاده می‌کنند. دو رویکرد بنیادین در کاربرد این زخم‌پوش‌ها مشاهده می‌شود؛ رویکرد اول، تقویت ترمیم (مشمول بر تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی) از طریق تحریک الکتریکی و رویکرد دوم، استفاده از پیزوالکتریسیته یا سایر روش‌های ضدعفونی برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن جهت بهبود زخم‌های آلوده به باکتری است.

با وجود مزایای مشهود استفاده از اثر پیزوالکتریک در ایجاد تحریک الکتریکی برای زخم‌پوش‌ها، چالش‌های مهمی نیز وجود دارد که نیازمند بهبود است. یکی از این چالش‌ها، در نظر گرفتن موضع استفاده از زخم‌پوش بر روی بدن انسان در طراحی آن است. از آنجایی که تولید تحریک الکتریکی با استفاده از اثر پیزوالکتریک نیازمند حرکت مکانیکی برای تبدیل الکترومکانیکی است و این ویژگی ذاتی مواد پیزوالکتریک محسوب می‌شود لذا زخم‌هایی که در نواحی بی‌حرکت قرار دارند نمی‌توانند به طور مؤثری از این نوع زخم‌پوش‌ها برای تحریک الکتریکی بهره‌مند شوند. ثانیاً، بیشتر مواد با اثرات پیزوالکتریک برای زخم‌پوش‌ها، سرامیک‌های پیزوالکتریک و پلی(وینیلیدین فلوراید) و کوپلیمرهای آن هستند که در مواد پیزوالکتریک سنتزی امکان آلوده‌شدن محیط در اثر تولید ذرات خطرآفرین در طول فرآیند تولید و تخریب در موضع کاربرد بسیار محتمل است. مواد دیگری نیز اثرات پیزوالکتریک را نشان می‌دهند که البته مواد پیزوالکتریک طبیعی با زیست‌سازگاری مطلوب و زیست‌تخریب‌پذیری مناسب برای کاربردهای زیست‌پزشکی جذاب‌تر هستند فلذا، این مواد نسبت به دیگر مواد پیزوالکتریک برای این گونه کاربردها در محیط بیولوژیکی، سازگارتر، و پایدار و ایمن می‌باشند. با این وجود، مواد پیزوالکتریک طبیعی کماکان در زخم‌پوش‌ها به کار گرفته نمی‌شوند و جنبه‌های متنوع پتانسیل کاربردی آن‌ها هنوز به طور کامل مورد شناسایی و بهره‌برداری قرار نگرفته است.

افزون بر این، طراحی ایده‌آل زخم‌پوش‌ها مستلزم آن است که نیازهای ویژه انواع مختلف زخم را به دقت تأمین کرده و به شیوه‌ای هوشمندانه در جهت تحقق اهداف ترمیم زخم عمل نمایند. نظر به اینکه درمان هر نوع زخم، الزامات و ویژگی‌های منحصر به فرد خود را دارد عملکرد چندوجهی زخم‌پوش‌ها، شامل خواص ضدباکتریایی، قابلیت رهایش دارو و امکان پایش وضعیت زخم برای دستیابی به درمان دقیق و سریع، امری ضروری است که در نهایت می‌باید بر اساس میزان و مرحله پیشرفت بهبودی زخم، خدمات درمانی هوشمندانه و دقیقی را به منظور تسریع فرآیند ترمیم ارائه دهند. در حال حاضر، تحریک الکتریکی ارائه‌شده توسط مواد پیزوالکتریک به تنهایی پاسخگوی نیازهای متنوع فرآیند بهبود زخم نیست. در مقابل، کامپوزیت‌ها و هیدروژل‌های رسانا با ارائه عملکردهای گوناگون از جمله هموستاز، تسکین درد، خواص ضدباکتریایی و امکان نظارت بر زخم می‌توانند نقش مکمل را ایفا کنند.

بر این اساس، برخی از زخم‌پوش‌های پیزوالکتریک که پیش‌تر به آن‌ها اشاره شد از کامپوزیت‌ها و هیدروژل‌های رسانا در ساخت زخم‌پوش‌های چندلایه بهره می‌برند. در این ساختار، لایه رسانا می‌تواند در تعامل با لایه پیزوالکتریک، تحریک الکتریکی مورد نیاز زخم را فراهم آورده تا به عنوان یک لایه فعال در بهبود زخم عمل کند. گزارش‌های متعددی نشان می‌دهند که بیومواد رسانای بسیاری برای استفاده در زخم‌پوش‌ها مناسب هستند. همچنین، برخی از هیدروژل‌های رسانا که در سایر زمینه‌های زیست‌پزشکی مورد بهره‌برداری قرار می‌گیرند، دارای پتانسیل لازم برای تبدیل شدن به لایه‌های رسانا در زخم‌پوش‌ها می‌باشند. علاوه بر این می‌توانند برای تأمین و تضمین راحتی بیمار، نیاز زخم‌پوش‌ها به انعطاف‌پذیری، کشش و چسبندگی را نیز فراهم کنند.

این مرور با جمع‌بندی تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تلفیق مواد پیزوالکتریک با سایر بیومواد، به ویژه کامپوزیت‌ها و هیدروژل‌های رسانا، رویکردی امیدوارکننده در طراحی زخم‌پوش‌های نوین به شمار می‌رود. استفاده از موادی نظیر باریم‌تیتانات، اکسید روی و پلی(وینیلیدین فلوراید) به منظور تحریک الکتریکی و ترکیب آن‌ها با عوامل ضد میکروبی و تسریع‌کننده ترمیم، امکان ایجاد زخم‌پوش‌هایی با عملکرد چندگانه و سازگار با نیازهای مختلف زخم را فراهم می‌سازد. با توجه به پتانسیل بالای این فناوری در بهبود نتایج درمان و کاهش هزینه‌ها، تحقیقات آتی می‌تواند بر بهینه‌سازی مواد، طراحی ساختارها و ارزیابی بالینی این زخم‌پوش‌های هوشمند متمرکز شود و انتظار می‌رود که تحقیقات پیش‌رو در این زمینه، منجر به پیشرفت‌های چشم‌گیر و کاربردهای درمانی گسترده‌تر این نوع زخم‌پوش‌ها گردد و این فناوری‌ها بتوانند نقش بسزایی در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به انواع زخم ایفا نمایند.

۸- سپاسگزاری

این اثر تحت حمایت مادی بنیاد ملی علم ایران (INSF) برگرفته شده از طرح شماره (۴۰۴۲۹۱۰) انجام شده است.

۹- مراجع

- [1] A. Nourian Dehkordi, F. Mirahmadi Babaheydari, M. Chehelgerdi, and S. Raeisi Dehkordi, "Skin tissue engineering: Wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies," *Stem Cell Res. Ther.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–20, 2019, doi: 10.1186/s13287-019-1212-2.
- [2] B. S. Kim, G. Gao, J. Y. Kim, and D. Cho, "3D Cell Printing of Perfusable Vascularized Human Skin Equivalent Composed of Epidermis, Dermis, and Hypodermis for Better Structural Recapitulation of Native Skin," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 8, no. 7, p. 1801019, Oct. 2018, doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.201801019>.
- [3] I. Lavers, "Exploring skin anatomy, function and site-specific treatment options," *J. Aesthetic Nurs.*, vol. 6, no. 4, pp. 172–180, 2017, doi: 10.12968/joan.2017.6.4.172.
- [4] Y. Gilaberte, L. Prieto-Torres, I. Pastushenko, and Á. Juaranz, *Anatomy and Function of the Skin*. Elsevier Inc., 2016. doi: 10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X.
- [5] M. Zhao, "Electrical fields in wound healing—An overriding signal that directs cell migration," *Seminars in Cell & Developmental Biology*, vol. 20, no. 6, pp. 674–682, Aug. 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.12.009>.
- [6] G. P. Schatten, *Current Topics in Developmental Biology*. Academic Press, 2003.
- [7] C. Korupalli et al., "Conductive Materials for Healing Wounds: Their Incorporation in Electroactive Wound Dressings, Characterization, and Perspectives," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 10, no. 6, p. 2001384, Mar. 2021, doi: 10.1002/adhm.202001384.
- [8] A. Guo et al., "Effects of Physiological Electric Fields on Migration of Human Dermal Fibroblasts," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 130, no. 9, pp. 2320–2327, Sep. 2010, doi: 10.1038/jid.2010.96.
- [9] X. Zhao, B. Guo, H. Wu, Y. Liang, and P. X. Ma, "Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing," *Nature Communications*, vol. 9, p. 2784, Jul. 2018, doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04998-9>.

- [10] M. Zhao *et al.*, “Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase- γ and PTEN,” *Nature*, vol. 442, no. 7101, pp. 457–460, Jul. 2006, doi: 10.1038/nature04925.
- [11] S. Khorshidi and A. Karkhaneh, “Hydrogel/fiber conductive scaffold for bone tissue engineering,” *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 106, no. 3, pp. 718–724, Nov. 2017, doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36282>.
- [12] M.-C. Chen, Y.-C. Sun, and Y.-H. Chen, “Electrically conductive nanofibers with highly oriented structures and their potential application in skeletal muscle tissue engineering,” *Acta Biomater.*, vol. 9, no. 3, pp. 5562–5572, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.actbio.2012.10.024.
- [13] P. Zarrintaj *et al.*, “Conductive biomaterials as nerve conduits: Recent advances and future challenges,” *Applied Materials Today*, vol. 20, p. 100784, Sep. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100784>.
G1GQmxDNhzFijWmNd1k035QRCWuQxEUd99_PE035NMMDKoLeZsJQeFqxqKf8kc
- [14] C. Ribeiro, V. Sencadas, D. M. Correia, and S. Lanceros-Méndez, “Piezoelectric polymers as biomaterials for tissue engineering applications,” *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 136, pp. 46–55, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.08.043.
- [15] A. Najjari *et al.*, “Smart piezoelectric biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: a review,” *Biomed. Eng. Biomed. Tech.*, vol. 67, no. 2, pp. 71–88, Apr. 2022, doi: 10.1515/bmt-2021-0265.
- [16] G. L. Sulik, H. K. Soong, P. C. T. Chang, W. C. Parkinson, S. G. Elner, and V. M. Elner, “Effects of steady electric fields on human retinal pigment epithelial cell orientation and migration in culture,” *Acta Ophthalmologica*, vol. 70, no. 1, pp. 115–122, Feb. 1992, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1992.tb02102.x>.
- [17] J. Pu, C. D. McCaig, L. Cao, Z. Zhao, J. E. Segall, and M. Zhao, “EGF receptor signalling is essential for electric-field-directed migration of breast cancer cells,” *Journal of Cell Science*, vol. 120, no. 19, pp. 3395–3403, Oct. 2007, doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.002774>.
- [18] K. Kohata *et al.*, “Enhancement of fracture healing by electrical stimulation in the comminuted intraarticular fracture of distal radius,” *Bio-Medical Materials and Engineering*, vol. 23, no. 6, pp. 485–493, 2013, doi: <https://doi.org/10.3233/bme-130774>.
- [19] K. Kapat, Q. T. H. Shubhra, M. Zhou, and S. Leeuwenburgh, “Piezoelectric Nano-Biomaterials for Biomedicine and Tissue Regeneration,” *Advanced Functional Materials*, vol. 30, no. 44, p. 1909045, Feb. 2020, doi: <https://doi.org/10.1002/adfm.201909045>.
- [20] J. Dai *et al.*, “Piezoelectric dressings for advanced wound healing,” *J. Mater. Chem. B*, vol. 12, no. 8, pp. 1973–1990, 2024, doi: 10.1039/D3TB02492J.
- [21] John Tan Nguyen and W. Cheng, “A Review on Epidermal Nanogenerators: Recent Progress of the Future Self-Powered Skins,” *Small structures*, vol. 3, no. 8, May 2022, doi: <https://doi.org/10.1002/ssr.202200034>.
- [22] K. S. Ramadan, D. Sameoto, and S. Evoy, “A review of piezoelectric polymers as functional materials for electromechanical transducers,” *Smart Materials and Structures*, vol. 23, no. 3, p. 033001, Jan. 2014, doi: <https://doi.org/10.1088/0964-1726/23/3/033001>.
- [23] Z. L. Wang *et al.*, “Lateral nanowire/nanobelt based nanogenerators, piezotronics and piezo-phototronics,” *Mater. Sci. Eng. R Rep.*, vol. 70, no. 3, pp. 320–329, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.mser.2010.06.015.
- [24] E. S. Chambers and M. Vukmanovic-Stejic, “Skin barrier immunity and ageing,” *Immunology*, vol. 160, no. 2, pp. 116–125, Dec. 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13152>.
- [25] W. Peng *et al.*, “Recent progress of collagen, chitosan, alginate and other hydrogels in skin repair and wound dressing applications,” *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 208, pp. 400–408, May 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.002>.
- [26] E. M. Tottoli, R. Dorati, I. Genta, E. Chiesa, S. Pisani, and B. Conti, “Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration,” *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 8, p. 735, Aug. 2020, doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>.
- [27] T. Li, M. Sun, and S. Wu, “State-of-the-Art Review of Electrospun Gelatin-Based Nanofiber Dressings for Wound Healing Applications,” *Nanomaterials*, vol. 12, no. 5, p. 784, Feb. 2022, doi: <https://doi.org/10.3390/nano12050784>.
- [28] Y. Liang, J. He, and B. Guo, “Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing,” *ACS Nano*, vol. 15, no. 8, pp. 12687–12722, Aug. 2021, doi: 10.1021/acsnano.1c04206.
- [29] O. Castaño, S. Pérez-Amodio, C. Navarro-Requena, M. Á. Mateos-Timoneda, and E. Engel, “Instructive microenvironments in skin wound healing: Biomaterials as signal releasing platforms,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 129, pp. 95–117, Apr. 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.03.012>.

- [30] K. Las Heras, M. Igartua, E. Santos-Vizcaino, and R. M. Hernandez, "Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions," *Journal of Controlled Release*, vol. 328, pp. 532–550, Dec. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.039>.
- [31] Y. J. Cheah, M. R. Buyong, and M. H. Mohd Yunus, "Wound Healing with Electrical Stimulation Technologies: A Review," *Polymers*, vol. 13, no. 21, p. 3790, Nov. 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/polym13213790>.
- [32] F. Lin *et al.*, "Lymphocyte Electrotaxis In Vitro and In Vivo1," *J. Immunol.*, vol. 181, no. 4, pp. 2465–2471, Aug. 2008, doi: [10.4049/jimmunol.181.4.2465](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2465).
- [33] J. I. Hoare, A. M. Rajnicek, C. D. McCaig, R. N. Barker, and H. M. Wilson, "Electric fields are novel determinants of human macrophage functions," *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 99, no. 6, pp. 1141–1151, Dec. 2015, doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.3a0815-390r>.
- [34] K. Wang *et al.*, "A Platform to Study the Effects of Electrical Stimulation on Immune Cell Activation During Wound Healing," *Advanced biosystems*, vol. 3, no. 10, pp. 1900106–1900106, Aug. 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/adbi.201900106>.
- [35] B. Dalisson and J. Barralet, "Bioinorganics and Wound Healing," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 8, no. 18, p. 1900764, Aug. 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.201900764>.
- [36] X. Ren *et al.*, "Keratinocyte electrotaxis induced by physiological pulsed direct current electric fields," *Bioelectrochemistry*, vol. 127, pp. 113–124, Jun. 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2019.02.001>.
- [37] M. Rouabhia, H. J. Park, A. Abedin-Do, Y. Douville, M. Méthot, and Z. Zhang, "Electrical stimulation promotes the proliferation of human keratinocytes, increases the production of keratin 5 and 14, and increases the phosphorylation of ERK1/2 and p38 MAP kinases," *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, vol. 14, no. 7, pp. 909–919, May 2020, doi: <https://doi.org/10.1002/term.3040>.
- [38] E. Konstantinou, Z. Zagoriti, A. Pyriochou, and K. Poulas, "Microcurrent Stimulation Triggers MAPK Signaling and TGF- β 1 Release in Fibroblast and Osteoblast-Like Cell Lines," *Cells*, vol. 9, no. 9, p. 1924, Aug. 2020, doi: <https://doi.org/10.3390/cells9091924>.
- [39] M. Zhao, "Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors," *Journal of Cell Science*, vol. 117, no. 3, pp. 397–405, Dec. 2003, doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.00868>.
- [40] S. Schreml, R. M. Szeimies, L. Prantl, S. Karrer, M. Landthaler, and P. Babilas, "Oxygen in acute and chronic wound healing," *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 2, pp. 257–268, Apr. 2010, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09804.x>.
- [41] P. Olczyk, L. Mencner, and K. Komosinska-Vashev, "The Role of the Extracellular Matrix Components in Cutaneous Wound Healing," *BioMed Research International*, vol. 2014, pp. 1–8, 2014, doi: <https://doi.org/10.1155/2014/747584>.
- [42] M. Rouabhia, H. Park, S. Meng, H. Derbali, and Z. Zhang, "Electrical Stimulation Promotes Wound Healing by Enhancing Dermal Fibroblast Activity and Promoting Myofibroblast Transdifferentiation," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 8, p. e71660, Aug. 2013, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071660>.
- [43] D. S. WEISS, W. H. EAGLSTEIN, and V. FALANGA, "Exogenous Electric Current Can Reduce the Formation of Hypertrophic Scars," *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*, vol. 15, no. 12, pp. 1272–1276, Dec. 1989, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03146.x>.
- [44] I. S. Foulds and A. T. Barker, "Human skin battery potentials and their possible role in wound healing," *Br. J. Dermatol.*, vol. 109, no. 5, pp. 515–522, 1983, doi: [10.1111/j.1365-2133.1983.tb07673.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1983.tb07673.x).
- [45] P. L. Farber, F. C. Isoldi, and L. M. Ferreira, "Electric Factors in Wound Healing," *Advances in Wound Care*, Oct. 2020, doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1114>.
- [46] A. T. Barker, L. F. Jaffe, and J. W. Vanable, "The glabrous epidermis of cavies contains a powerful battery," *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 242, no. 3, pp. R358–R366, Mar. 1982, doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1982.242.3.r358>.
- [47] C. Chen, X. Bai, Y. Ding, and I.-S. Lee, "Electrical stimulation as a novel tool for regulating cell behavior in tissue engineering," *Biomaterials Research*, vol. 23, no. 1, Dec. 2019, doi: <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0176-8>.
- [48] J. Hunckler and A. de Mel, "A current affair: electrotherapy in wound healing," *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, vol. Volume 10, pp. 179–194, Apr. 2017, doi: <https://doi.org/10.2147/jmdh.s127207>.
- [49] J. Milne, A. Swift, J. Smith, and R. Martin, "Electrical stimulation for pain reduction in hard-to-heal wound healing," *Journal of Wound Care*, vol. 30, no. 7, pp. 568–580, Jul. 2021, doi: <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.7.568>.

- [50] R. Luo, J. Dai, J. Zhang, and Z. Li, "Accelerated Skin Wound Healing by Electrical Stimulation," *Advanced Healthcare Materials*, vol. 10, no. 16, p. 2100557, May 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.202100557>.
- [51] L. C. Kloth, "Electrical Stimulation Technologies for Wound Healing," *Advances in Wound Care*, vol. 3, no. 2, pp. 81–90, Feb. 2014, doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0459>.
- [52] F. R. Fan, W. Tang, and Z. L. Wang, "Flexible Nanogenerators for Energy Harvesting and Self-Powered Electronics," *Advanced Materials*, vol. 28, no. 22, pp. 4283–4305, Jan. 2016, doi: <https://doi.org/10.1002/adma.201504299>.
- [53] Z. L. Wang, G. Zhu, Y. Yang, S. Wang, and C. Pan, "Progress in nanogenerators for portable electronics," *Mater. Today*, vol. 15, no. 12, pp. 532–543, Dec. 2012, doi: [10.1016/S1369-7021\(13\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(13)70011-7).
- [54] H. Ryu and S. Kim, "Emerging Pyroelectric Nanogenerators to Convert Thermal Energy into Electrical Energy," *Small*, vol. 17, no. 9, p. 1903469, Nov. 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/sml.201903469>.
- [55] I. Smalley, T. Min, X. Bian, Y.-Z. Dong, P. Zhang, and Y. Wen, "Rational Design of Intelligent and Multifunctional Dressing to Promote Acute/Chronic Wound Healing," vol. 5, no. 9, pp. 4055–4085, Aug. 2022, doi: <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00500>.
- [56] R. Dong and B. Guo, "Smart wound dressings for wound healing," *Nano Today*, vol. 41, p. 101290, Dec. 2021, doi: [10.1016/j.nantod.2021.101290](https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290).
- [57] S. M. Lee *et al.*, "Physical, morphological, and wound healing properties of a polyurethane foam-film dressing," *Biomaterials Research*, vol. 20, no. 1, Jun. 2016, doi: <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0063-5>.
- [58] R. C. Op 't Veld, X. F. Walboomers, J. A. Jansen, and F. A. D. T. G. Wagener, "Design Considerations for Hydrogel Wound Dressings: Strategic and Molecular Advances," *Tissue Engineering Part B: Reviews*, vol. 26, no. 3, pp. 230–248, Jun. 2020, doi: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2019.0281>.
- [59] C. Khouri, S. Kotzki, M. Roustit, S. Blaise, F. Gueyffier, and J.-L. Cracowski, "Hierarchical evaluation of electrical stimulation protocols for chronic wound healing: An effect size meta-analysis," *Wound Repair and Regeneration*, vol. 25, no. 5, pp. 883–891, Sep. 2017, doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12594>.
- [60] S. B. Rajendran, K. Challen, K. L. Wright, and J. G. Hardy, "Electrical Stimulation to Enhance Wound Healing," *Journal of Functional Biomaterials*, vol. 12, no. 2, p. 40, Jun. 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/jfb12020040>.
- [61] X. Jia, G. Jin, T. Ye, and Y. Chen, "Tunable underwater sound absorption via piezoelectric materials with local resonators," *Int. J. Mech. Sci.*, vol. 285, p. 109812, Jan. 2025, doi: [10.1016/j.ijmecsci.2024.109812](https://doi.org/10.1016/j.ijmecsci.2024.109812).
- [62] Y. Chen, X. Zhang, and C. Lu, "Flexible piezoelectric materials and strain sensors for wearable electronics and artificial intelligence applications," Oct. 2024, doi: [10.1039/D4SC05166A](https://doi.org/10.1039/D4SC05166A).
- [63] X. Pan, Y. Wu, Y. Wang, G. Zhou, and H. Cai, "Mechanical energy harvesting based on the piezoelectric materials: Recent advances and future perspectives," *Chem. Eng. J.*, vol. 497, p. 154249, Oct. 2024, doi: [10.1016/j.cej.2024.154249](https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.154249).
- [64] J. Jacob, N. More, K. Kalia, and G. Kapusetti, "Piezoelectric smart biomaterials for bone and cartilage tissue engineering," *Inflamm. Regen.*, vol. 38, no. 1, p. 2, Dec. 2018, doi: [10.1186/s41232-018-0059-8](https://doi.org/10.1186/s41232-018-0059-8).
- [65] "(PDF) Development of ceramic-controlled piezoelectric devices for biomedical applications," in *ResearchGate*. doi: [10.1016/B978-0-08-102203-0.00002-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102203-0.00002-0).
- [66] Ayda Bouhamed *et al.*, "A Comprehensive Review of Strategies toward Efficient Flexible Piezoelectric Polymer Composites Based on BaTiO₃ for Next-Generation Energy Harvesting," *Energies*, vol. 17, no. 16, pp. 4066–4066, Aug. 2024, doi: <https://doi.org/10.3390/en17164066>.
- [67] S. Esmaeili, M. H. Ehsani, D. Toghraie, and S. Saber-Samandari, "The investigation of piezoelectric features of lead-free barium titanate ceramic materials at different initial temperatures in the tetragonal phase using molecular dynamics simulation," *Results Phys.*, vol. 63, p. 107851, Aug. 2024, doi: [10.1016/j.rinp.2024.107851](https://doi.org/10.1016/j.rinp.2024.107851).
- [68] A. Sood *et al.*, "Physicochemical, electrochemical, and biological characterization of field assisted gold nanocluster-coated barium titanate nanoparticles for biomedical applications", doi: [10.1039/D3TB01928D](https://doi.org/10.1039/D3TB01928D).
- [69] H. Kordbacheh, A. A. Katbab, M. Aghvami-Panah, and N. Haghighipour, "Piezoelectric scaffold based on polycaprolactone/thermoplastic polyurethane/barium titanate/cellulose nanocrystal for bone tissue engineering," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 288, p. 138681, Feb. 2025, doi: [10.1016/j.ijbiomac.2024.138681](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138681).
- [70] C. A. L. Bassett and R. O. Becker, "Generation of Electric Potentials by Bone in Response to Mechanical Stress," *Science*, vol. 137, no. 3535, pp. 1063–1064, Sep. 1962, doi: <https://doi.org/10.1126/science.137.3535.1063>.
- [71] E. Lipiec, J. Kowalska, A. Wiecheć, P. M. Zieliński, W. M. Kwiatek, and M. Iwaniec, "Infrared Spectroscopy in Molecular Study of the Piezoelectric Effect in Pig's Shin Bone," *Acta Phys. Pol. A*, vol. 121, no. 2, pp. 539–542, Feb. 2012, doi: [10.12693/APhysPolA.121.539](https://doi.org/10.12693/APhysPolA.121.539).

- [72] M. Wu *et al.*, "Piezoelectric nanocomposites for sonodynamic bacterial elimination and wound healing," *Nano Today*, vol. 37, p. 101104, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.nantod.2021.101104.
- [73] Q. Xu *et al.*, "Piezoelectric film promotes skin wound healing with enhanced collagen deposition and vessels regeneration via upregulation of PI3K/AKT," *Nano Res.*, vol. 17, no. 8, pp. 7461–7478, Aug. 2024, doi: 10.1007/s12274-024-6717-z.
- [74] Y. Chen *et al.*, "3D-printed piezocatalytic hydrogels for effective antibacterial treatment of infected wounds," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 268, p. 131637, May 2024, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131637.
- [75] Y. Wei, Q. Yu, Y. Zhan, H. Wu, and Q. Sun, "Piezoelectric hydrogels for accelerating healing of diverse wound types," *Biomater. Sci.*, vol. 13, no. 3, pp. 568–586, 2025, doi: 10.1039/D4BM01347F.
- [76] D. Liu *et al.*, "Ultrasound-triggered piezocatalytic composite hydrogels for promoting bacterial-infected wound healing," *Bioact. Mater.*, vol. 24, pp. 96–111, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.11.023.
- [77] W. Xu *et al.*, "Ultrasmall BaTiO₃ Nanoparticle-Based Piezoelectric Adhesive Bandage for Ultrasound-Driven, Drug-Free Antibacterial Wound Healing," *Nano Lett.*, Nov. 2025, doi: 10.1021/acs.nanolett.5c04796.
- [78] K. S. Srikanth, A. Wazeer, P. Mathiyalagan, S. Vidya, K. Rajput, and H. S. Kushwaha, "25 - Piezoelectric properties of ZnO," in *Nanostructured Zinc Oxide*, K. Awasthi, Ed., in *Metal Oxides*, Elsevier, 2021, pp. 717–736. doi: 10.1016/B978-0-12-818900-9.00024-3.
- [79] J. P. O'Connor, D. Kanjilal, M. Teitelbaum, S. S. Lin, and J. A. Cottrell, "Zinc as a Therapeutic Agent in Bone Regeneration," *Materials*, vol. 13, no. 10, Art. no. 10, May 2020, doi: 10.3390/ma13102211.
- [80] S. Kishi and M. Yamaguchi, "Inhibitory effect of zinc compounds on osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 48, no. 6, pp. 1225–1230, Sep. 1994, doi: 10.1016/0006-2952(94)90160-0.
- [81] A. Sirelkhatim *et al.*, "Review on Zinc Oxide Nanoparticles: Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism," *Nano-Micro Letters*, vol. 7, no. 3, pp. 219–242, Apr. 2015, doi: <https://doi.org/10.1007/s40820-015-0040-x>.
- [82] S. Norozi, M. Ghollasi, A. Salimi, R. Halabian, and M. Shahrousvad, "Mesenchymal stem cells osteogenic differentiation by ZnO nanoparticles and polyurethane bimodal foam nanocomposites," *Cell Tissue Bank.*, vol. 25, no. 1, Art. no. 1, Apr. 2023, doi: 10.1007/s10561-023-10090-4.
- [83] R. Ghelich, R. Mehdinavaz Aghdam, F. S. Torknik, and M. R. Jahannama, "Low Temperature Carbothermal Reduction Synthesis of ZrC Nanofibers via Cyclized Electrospun PVP/Zr(OPr)₄ Hybrid," *International Journal of Applied Ceramic Technology*, vol. 13, no. 2, pp. 352–358, Sep. 2015, doi: <https://doi.org/10.1111/ijac.12475>.
- [84] J. W. Rasmussen, E. Martinez, P. Louka, and D. G. Wingett, "Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications," *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 7, no. 9, pp. 1063–1077, Aug. 2010, doi: <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.502560>.
- [85] S. H. Bhang *et al.*, "Zinc Oxide Nanorod-Based Piezoelectric Dermal Patch for Wound Healing," *Adv. Funct. Mater.*, vol. 27, no. 1, p. 1603497, Jan. 2017, doi: 10.1002/adfm.201603497.
- [86] X. Wang *et al.*, "Ultrasound-responsive microfibers promoted infected wound healing with neuro-vascularization by segmented sonodynamic therapy and electrical stimulation," *Biomaterials*, vol. 313, p. 122803, Feb. 2025, doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122803.
- [87] X. Ju *et al.*, "Dual-function polyionic liquid piezoelectric hydrogel: Combining antibacterial activity and electrical stimulation for infected wound treatment," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 700, p. 138317, Dec. 2025, doi: 10.1016/j.jcis.2025.138317.
- [88] N. C. Carville *et al.*, "Biocompatibility of ferroelectric lithium niobate and the influence of polarization charge on osteoblast proliferation and function," *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, vol. 103, no. 8, pp. 2540–2548, Dec. 2014, doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35390>.
- [89] R. Chen *et al.*, "Sodium alginate based piezoelectric hydrogel for promoting healing of infected wounds at movable parts," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 285, p. 138287, Jan. 2025, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.138287.
- [90] F. Wang *et al.*, "An ultrasound-responsive hydrogel with piezoelectric-enhanced electrokinetic effect accelerates neurovascular regeneration for diabetic wound healing," *Mater. Today*, vol. 84, pp. 48–64, May 2025, doi: 10.1016/j.mattod.2025.02.003.
- [91] A. Nain *et al.*, "Progress in the development of piezoelectric biomaterials for tissue remodeling," *Biomaterials*, pp. 122528–122528, Mar. 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122528>.

- [92] W. Sun *et al.*, "Scaffold-Based Poly(Vinylidene Fluoride) and Its Copolymers: Materials, Fabrication Methods, Applications, and Perspectives," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 10, no. 5, pp. 2805–2826, Apr. 2024, doi: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01989>.
- [93] W. Sun *et al.*, "Scaffold-Based Poly(Vinylidene Fluoride) and Its Copolymers: Materials, Fabrication Methods, Applications, and Perspectives," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 10, no. 5, pp. 2805–2826, Apr. 2024, doi: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01989>.
- [94] F. FotouhiArdakani, M. Mohammadi, and S. Mashayekhan, "ZnO-incorporated polyvinylidene fluoride/poly(ϵ -caprolactone) nanocomposite scaffold with controlled release of dexamethasone for bone tissue engineering," *Applied Physics A*, vol. 128, no. 8, Jul. 2022, doi: <https://doi.org/10.1007/s00339-022-05762-z>.
- [95] C.-F. Jeffrey Kuo *et al.*, "In vivo degradation study of polyvinylidene fluoride/polybutylene succinate/modified organic montmorillonite nanocomposite films implanted in the gastrointestinal tract," *Polymer Degradation and Stability*, vol. 172, p. 109058, Feb. 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2019.109058>.
- [96] A. M. Abd El-Aziz and M. Afifi, "Influence the β -PVDF phase on structural and elastic properties of PVDF/PLZT composites," *Mater. Sci. Eng. B*, vol. 301, p. 117152, Mar. 2024, doi: [10.1016/j.mseb.2023.117152](https://doi.org/10.1016/j.mseb.2023.117152).
- [97] X. Hu, M. You, N. Yi, X. Zhang, and Y. Xiang, "Frontiers | Enhanced Piezoelectric Coefficient of PVDF-TrFE Films via In Situ Polarization", doi: [10.3389/fenrg.2021.621540](https://doi.org/10.3389/fenrg.2021.621540).
- [98] J. A. 1 Westphal *et al.*, "Innervation of an Ultrasound-Mediated PVDF-TrFE Scaffold for Skin-Tissue Engineering," *ProQuest*, p. 2, 2024, doi: <https://doi.org/10.3390/biomimetics9010002>.
- [99] O. Gryshkov *et al.*, "PVDF and P(VDF-TrFE) Electrospun Scaffolds for Nerve Graft Engineering: A Comparative Study on Piezoelectric and Structural Properties, and In Vitro Biocompatibility," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 21, Art. no. 21, Oct. 2021, doi: [10.3390/ijms222111373](https://doi.org/10.3390/ijms222111373).
- [100] H.-F. Guo *et al.*, "Piezoelectric PU/PVDF electrospun scaffolds for wound healing applications," *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 96, pp. 29–36, Aug. 2012, doi: [10.1016/j.colsurfb.2012.03.014](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.03.014).
- [101] J. Ren *et al.*, "Piezoelectric dual network dressing with adaptive electrical stimulation for diabetic infected wound repair via antibacterial, antioxidant, anti-inflammation, and angiogenesis," *Chem. Eng. J.*, vol. 491, p. 151801, Jul. 2024, doi: [10.1016/j.cej.2024.151801](https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.151801).
- [102] T. Liu *et al.*, "Micro-Electro Nanofibrous Dressings Based on PVDF-AgNPs as Wound Healing Materials to Promote Healing in Active Areas," *Int. J. Nanomedicine*, vol. Volume 20, pp. 771–789, Jan. 2025, doi: [10.2147/IJN.S506489](https://doi.org/10.2147/IJN.S506489).
- [103] A. Wang *et al.*, "Piezoelectric nanofibrous scaffolds as in vivo energy harvesters for modifying fibroblast alignment and proliferation in wound healing," *Nano Energy*, vol. 43, pp. 63–71, Jan. 2018, doi: [10.1016/j.nanoen.2017.11.023](https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2017.11.023).
- [104] L. Wu *et al.*, "Recent advances in the preparation of PVDF-based piezoelectric materials," *Nanotechnology Reviews*, vol. 11, no. 1, pp. 1386–1407, Jan. 2022, doi: <https://doi.org/10.1515/ntrev-2022-0082>.
- [105] R. Augustine *et al.*, "Electrospun poly(vinylidene fluoride-trifluoroethylene)/zinc oxide nanocomposite tissue engineering scaffolds with enhanced cell adhesion and blood vessel formation," *Nano Res.*, vol. 10, no. 10, Art. no. 10, May 2017, doi: [10.1007/s12274-017-1549-8](https://doi.org/10.1007/s12274-017-1549-8).
- [106] X. Shi, Y. Chen, Y. Zhao, M. Ye, S. Zhang, and S. Gong, "Ultrasound-activable piezoelectric membranes for accelerating wound healing", doi: [10.1039/D1BM01062J](https://doi.org/10.1039/D1BM01062J).
- [107] L. Wang *et al.*, "A Biocompatible Self-Powered Piezoelectric Poly(vinyl alcohol)-Based Hydrogel for Diabetic Wound Repair," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 14, no. 41, pp. 46273–46289, Oct. 2022, doi: [10.1021/acsami.2c13026](https://doi.org/10.1021/acsami.2c13026).
- [108] T. Lu *et al.*, "Self-powered chitosan/graphene oxide hydrogel band-aids with bioadhesion for promoting infected wounds healing," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 283, p. 137374, Dec. 2024, doi: [10.1016/j.ijbiomac.2024.137374](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.137374).
- [109] Y. Zhang *et al.*, "A healing promoting wound dressing with tailor-made antibacterial potency employing piezocatalytic processes in multi-functional nanocomposites," *Nanoscale*, vol. 14, no. 7, pp. 2649–2659, 2022, doi: [10.1039/D1NR07386A](https://doi.org/10.1039/D1NR07386A).
- [110] Z. Zhang *et al.*, "LIPUS Responsive Dopamine-Modified PVDF Piezoelectric Nanofiber Membrane for Full-Thickness Skin Wound Healing," *Int. J. Nanomedicine*, vol. Volume 20, pp. 5693–5707, May 2025, doi: [10.2147/IJN.S496921](https://doi.org/10.2147/IJN.S496921).

- [111] C. Zou et al., “ZnO@PVDF/CS Piezoelectric Nanofibrous Membrane Promotes the Healing of Infected Wounds Stimulated by Low-Intensity Pulsed Ultrasound,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, p. acsami.5c22922, Nov. 2025, doi: 10.1021/acsami.5c22922.
- [112] Fukada, “Recent developments of polar piezoelectric polymers,” *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation*, vol. 13, no. 5, pp. 1110–1119, Oct. 2006, doi: <https://doi.org/10.1109/tdei.2006.247839>.
- [113] M. Polak, K. Berniak, P. K. Szewczyk, J. E. Karbowniczek, M. M. Marzec, and U. Stachewicz, “PLLA scaffolds with controlled surface potential and piezoelectricity for enhancing cell adhesion in tissue engineering,” *Appl. Surf. Sci.*, vol. 621, p. 156835, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.apsusc.2023.156835.
- [114] Y. Zou, J. Qin, Z. Huang, G. Yin, X. Pu, and D. He, “Fabrication of Aligned Conducting PPy-PLLA Fiber Films and Their Electrically Controlled Guidance and Orientation for Neurites,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 8, no. 20, pp. 12576–12582, May 2016, doi: <https://doi.org/10.1021/acsami.6b00957>.
- [115] J. Tian, F. Jiang, Q. Zeng, M. PourhosseiniAsl, C. Han, and K. Ren, “Biocompatible Piezoelectric Polymer Poly(Lactic Acid)-Based Stethoscope for Wearable Health Monitoring Devices,” *IEEE Sens. J.*, vol. 23, no. 6, pp. 6264–6271, Mar. 2023, doi: 10.1109/JSEN.2023.3240120.
- [116] L. Wu et al., “BaTiO₃ Doping Enhances Ultrasound-Driven Piezoelectric Bactericidal Effects of Fibrous Poly(L-Lactic Acid) Dressings to Accelerate Septic Wound Healing,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 16, no. 49, pp. 67477–67490, Dec. 2024, doi: 10.1021/acsami.4c17407.
- [117] Q. Liu et al., “Self-powered biodegradable piezoelectric fibrous composites as antibacterial and wound healing dressings,” *Appl. Mater. Today*, vol. 37, p. 102120, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.apmt.2024.102120.
- [118] C. Zhang et al., “Piezoelectric nanocomposite electrospun dressings: Tailoring mechanics for scar-free wound recovery,” *Biomater. Adv.*, vol. 167, p. 214119, Feb. 2025, doi: 10.1016/j.bioadv.2024.214119.
- [119] E. Fukada, “New Piezoelectric Polymers,” *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 37, no. Part 1, No. 5B, pp. 2775–2780, May 1998, doi: <https://doi.org/10.1143/jjap.37.2775>.
- [120] D. Puppi, F. Chiellini, A. M. Piras, and E. Chiellini, “Polymeric materials for bone and cartilage repair,” *Progress in Polymer Science*, vol. 35, no. 4, pp. 403–440, Apr. 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.01.006>.
- [121] A. Di Martino, M. Sittinger, and M. V. Risbud, “Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering,” *Biomaterials*, vol. 26, no. 30, pp. 5983–5990, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.03.016.
- [122] S. Rajala et al., “Cellulose Nanofibril Film as a Piezoelectric Sensor Material,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 8, no. 24, pp. 15607–15614, Jun. 2016, doi: 10.1021/acsami.6b03597.
- [123] M. Zaborowska, A. Bodin, H. Bäckdahl, J. Popp, A. Goldstein, and P. Gatenholm, “Microporous bacterial cellulose as a potential scaffold for bone regeneration,” *Acta Biomater.*, vol. 6, no. 7, pp. 2540–2547, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.actbio.2010.01.004.
- [124] A. Mehrabi et al., “Evaluation of inherent properties of the carboxymethyl cellulose (CMC) for potential application in tissue engineering focusing on bone regeneration,” *Polym. Adv. Technol.*, vol. 35, no. 1, p. e6258, 2024, doi: 10.1002/pat.6258.
- [125] Slila Chayanun, Anahita Ahmadi Soufivand, J. Faber, S. Budday, Boonrat Lohwongwatana, and A. R. Boccaccini, “Reinforcing Tissue-Engineered Cartilage: Nanofibrillated Cellulose Enhances Mechanical Properties of Alginate Dialdehyde–Gelatin Hydrogel,” *Advanced Engineering Materials*, vol. 26, no. 4, Aug. 2023, doi: <https://doi.org/10.1002/adem.202300641>.
- [126] S. Ghosh, S. Vaidya, N. More, R. Velyutham, and G. Kapusetti, “Piezoelectric-based bioactive zinc oxide-cellulose acetate electrospun mats for efficient wound healing: an in vitro insight,” *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1245343, Sep. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1245343.
- [127] E. Fukada, “History and recent progress in piezoelectric polymers,” *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 47, no. 6, pp. 1277–1290, Nov. 2000, doi: 10.1109/58.883516.
- [128] A. Hänninen, E. Sarlin, I. Lyyra, T. Salpavaara, M. Kellomäki, and S. Tuukkanen, “Nanocellulose and chitosan based films as low cost, green piezoelectric materials,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 202, pp. 418–424, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.carbpol.2018.09.001.
- [129] E. Prokhorov et al., “Chitosan-BaTiO₃ nanostructured piezopolymer for tissue engineering,” *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 196, p. 111296, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111296.
- [130] S. Banerjee, S. W. Ali, and S. N. Naik, “Chitin and Chitosan—Foremost Hybrid Piezoelectric Materials for Energy Harvesting Applications,” in *Hybrid Materials for Piezoelectric Energy Harvesting and Conversion*, John Wiley & Sons, Ltd, 2024, pp. 301–319. doi: 10.1002/9781394150373.ch12.

- [131] Y. Chen *et al.*, "Piezoelectric and photothermal dual functional film for enhanced dermal wound regeneration via upregulation of Hsp90 and HIF-1 α ," *Appl. Mater. Today*, vol. 20, p. 100756, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.apmt.2020.100756.
- [132] Zulbaran-Rojas, Alejandro *et al.* "Home-Based Electrical Stimulation to Accelerate Wound Healing-A Double-Blinded Randomized Control Trial." *Journal of diabetes science and technology* vol. 17,1 (2023): 15-24. doi:10.1177/19322968211035128
- [133] Kloth, Luther C. "Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials." *The international journal of lower extremity wounds* vol. 4,1 (2005): 23-44. doi:10.1177/1534734605275733