

Azaleko erredurak: Gaur egungo egoera, terapia eskuragarriak eta etorkizuneko terapiak

Skin burns: Current status, accessible therapies and future therapies

Paula Ugarte, Manoli Igartua, Rosa María Hernández, Edorta Santos-Vizcaíno*

Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU)

LABURPENA: Azala gizakion organorik handiena da, eta bertako lesioak, hala nola erredurak, gizartean geroz eta garrantzia handiagoa hartzen ari dira. Erredurak hainbat kausaren ondorio izan daitezke, eta, oro har, lesio horietan azaleko geruzak —epidermisa, dermisa eta/edo hipodermisa— kaltetuko dira; zenbait kasutan baita beste-lako organo batzuk ere. Lesioak arinak badira, tratamendu berezirik gabe sendatuko dira. Baina, larriak diren kasuan —lan honetan aztertuko diren—, tratamendua eraginkorra izan dadin terapia berezietara jo beharra dago. Gaur egun, erredura larriak tratatu eta azalaren egitura berreskuratzeko, merkatuan hainbat terapia daude: injertoak, eta ordezko dermikoak, oinarri zelularrekoak zein oinarri zelularrik gabekoak. Guztiek erreduren tratamendurako duten erabilgarritasuna frogatu den arren, oraindik guztiek hobekuntzarako tarteak dutela ere ondorioztatuta da. Hori horrela, terapia horietan oinarritutako berrikuntzak eta terapia edo teknologia berriak aztertzen ari dira; adibidez, ingeniariaritzaren genetikoak, 3D bioinprimaketa, nano partikuletan oinarritutako teknologia eta zelula amesmenkimaletan (MSC) oinarritutako terapiak. Hori dela-eta, lan honetan merkatuan dauden terapien ekinntza mekanismoak zein diren, bakoitza zer kasutan erabil daitezkeen eta bakoitzak zer abantaila eta desabantaila dituen azalduko da. Desabantaila horiek —prezioa, eraginkortasuna eta produktzioa batez ere— hobetzeko jarraitutako pausoak eta ikerkuntzan dauden terapiak ere aztertuta dira. Terapia berri horiei buruzko ikerketak urriak dira, eta eronkak ugariak. Hala ere, uste da ikerkuntza berriak erredura larriak tratatzeko eraginkorrak izango direla.

HITZ GAKOAK: Erredurak, etiopatologia, fisiopatologia, epidemiologia, terapiak, tratamenduak, zeluletan oinarritutako, matrize estra zelularra, injertoak.

ABSTRACT: *The skin is the largest organ of the human being and local lesions such as burns are becoming increasingly important in society. Burns can be caused by various causes and, in general, these injuries will damage the superficial layers, epidermis, dermis and/or hypodermis, and in some cases also other organs. If the lesions are mild, they will heal without special treatment. However, in the case of severe injuries, which will be studied in this paper, it is necessary to resort to special therapies for the treatment to be effective. Currently, to treat burns and restore skin structure, there are several therapies on the market, such as grafts and dermal substitutes, both cell-based and non-cell-based. Although all of them have been shown to be useful for the treatment of burns, it has also been concluded that they all still have room for improvement. Thus, innovations based on these therapies and new therapies or technologies such as genetic engineering, 3D bioprinting, nanoparticle-based technologies and mesenchymal stem cell (MSC)-based therapies are under study. Therefore, this paper explains the mechanisms of action of the different therapies on the market, the cases in which each one can be used and their advantages and disadvantages. The steps taken to improve these disadvantages, especially price, efficiency and production, and the therapies under investigation have also been analyzed. Research on these new therapies is scarce and the challenges are numerous. However, the new research is expected to be effective in treating burns.*

KEYWORDS: Burns, ethiopathology, physiopathology, epidemiology, therapies, treatment, cell-based, acellular matrix, graft.

* **Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Edorta Santos-Vizcaíno. Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila, Unibertsitate Ibilbidea, 7 (01006 Vitoria-Gasteiz). – edorta.santos@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0001-7064-4563

Nola aipatu/How to cite: Ugarte, Paula; Igartua, Manoli; Hernández, Rosa María; Santos-Vizcaíno, Edorta (2024). «Azaleko erredurak: Gaur egungo egoera, terapia eskuragarriak eta etorkizuneko terapiak». *Ekaia*, 46, 2024, 183-203. (https://doi.org/10.1387/ekaia.24905).

Jasotze-data: 2023, ekainak 13; Onartze-data: 2024, martxoak 26.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Erredurak azalean edo bestelako ehunetan sor daitezkeen lesioak dira. Lesio horien ondorioz, azal zein ehunetako zelula batzuk edo guztiak hiltzen dira [1]. Erredura larrienen kasuan —lesioaren sakonera eta tamainaren arabera—, epidermisa ez ezik dermisa eta bestelako egitura batzuk ere kaltetu daitezke [2].

Erredura larrienen ondorioz martxan jartzen diren erantzun immunea eta hantura prozesuak gehiegizkoak badira, akats multiorganikoa ager daiteke. Akats horrek erikortasuna eta heriotza eragin ditzake [3, 4]. Osasunaren Mundu Erakundearen arabera, mundu osoan urtero 11 mila milioi erredura gertatzen dira; horietatik 180.000 heriotza eragin ditzaketen lesio larriak izanik [1, 2, 5].

Mundu mailan laugarren trauma ohikoena dira erredurak, prebalentzia handiagoa izanik garapen bideko edo garatu gabeko herrialdeetan [6]. Halako herrialdeetan, erreduren ondoriozko umeen heriotza-tasa herrialde garatuetan baino 7 aldiz handiagoa da. Eta biztanleria osoaren heriotza-tasa, berriz, 3 aldiz handiagoa da garapen bideko edo garatu gabeko herrialdeetan [1, 2, 5].

Erredurek sortzen duten inpaktu ekonomikoari buruz literatura gutxi dagoen arren, ospitaleratze luzeak, desgaitasunak eta heriotzak direla-eta kostu altua eragin dezakete. Lesio horien prebentzioak eta tratamenduak urtero, gutxi gorabehera, 2 mila milioi dolarreko gastua ekar lezake [7]. Erredurek, gainera, kalte mentalak ere eragin ditzakete. Beraz, zeharkako kostuak ere kontuan hartu behar dira, hala nola soldaten galera, lesioen eta kalte multiorganikoen zaintza luzea, trauma emozionala eta familia-baliabideen konpromisoak [1].

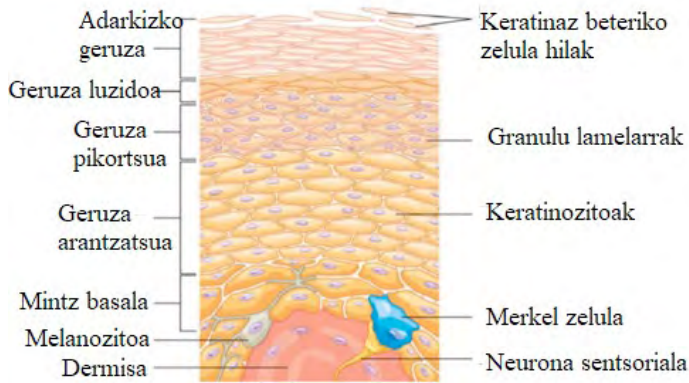
Erredura larri eta sakonen tratamendua erronka handia da, pazientearen ongizatea zaintzea eta lesioa sendatzea ez baita lan makala. Gaur egun, horretarako hainbat tratamendu daude, injertoak txertatzea, zelulak dituzten eta ez dituzten matrize estrazelularrak (ECM) erabiltzea, etab. Bestalde, erredura larrien tratamendurako beste terapia eta teknologia batzuk ere aztergai daude, 3D bioinprimaketak eta zelula mesenkimalen erabilera, besteak beste. Tratamendu horiek, hobekuntzarako tartea duten arren, etorkizun batean erreduren ondoriozko erikortasun- eta heriotza-tasak murriztuko dituztela uste da.

Lan honetan, azaleko erredura larri eta sakonen etiologia, fisiopatologia eta lesio horien aurka gaur egun eskuragarri dauden terapiak ezagutuz eta etorkizunerako terapien aurrerapausoak aztertuko dira.

2. LARRUAZALAREN EGITURA

Larruazala gizakiok dugun organorik handiena da, eta, batez ere, urez osatuta dago. Larruazalean egitura makroskopikoa eta mikroskopikoa des-

berdindu daitezke. Makroskopikoari dagokionez, ildoak eta tolesturak daude. Mikroskopikoan, berriz, bi geruza nabarmenduko dira: epidermisa eta dermisa. Bestalde, larruzalpeko ehunaren gainean hipodermisa dago, larruzalaren mugikortasunaz arduratuko dena.

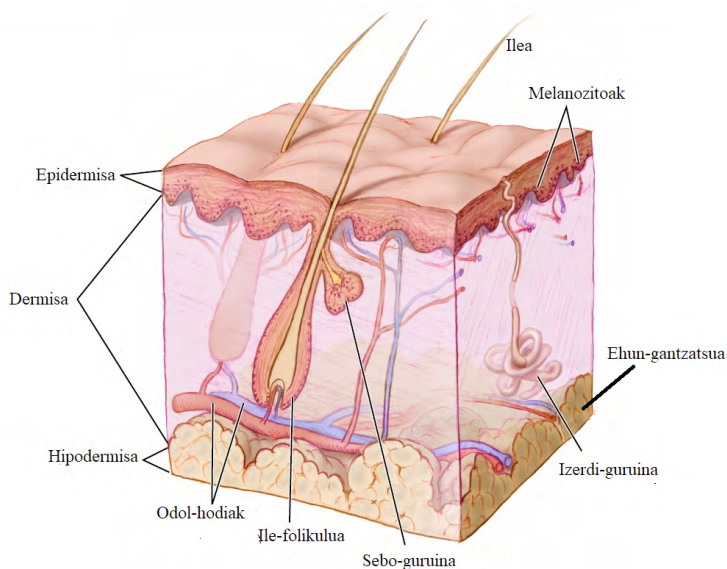


1. irudia (moldatua). Epidermisaren egitura: geruzak eta zelulak. [8]

Epidermisak bost geruza ditu 1. irudian ikus daitekeen gisan: mintz basala, geruza arantzatsua, geruza pikortsua, geruza luzidoa eta adarkizko geruza hurrenez hurren.

Epidermisaren funtzio nagusiak keratina ekoiztea, kanpoko substantzien aurkako babesa ematea, pigmentua ekoiztea, termoerregulazioa, metabolismoa, xurgapena eta homeostasia mantentzea dira. Horiek gauzatzeko lau zelula nagusi ditu: keratinozitoak, melanozitoak, Merkel zelulak —ukimenarekin erlazionatutakoak— eta Langerhans zelulak —epidermiseko makrofagoak—.

Mintz basalean, batez ere, melanozitoak eta keratinozitoak daude. Azken horiek etengabe berrituko dira. Hantxe gertatuko da keratinozitoen heltzeko lehenengo pausoa —mitosia—. Geruza arantzatsuan, desmosoma —zelulen arteko lotura bereziak— ugari daude. Geruza pikortsuan, keratohialina duten granulu basofiloak aurki daitezke, eta, gainera, hantxe gertatuko da keratinozitoen heltze prozesuko bigarren urratsa; zelulen heriotza eta nukleoaren galera. Nukleoa galdu duten zelula horiei korneozito deitzen zaie. Geruza luzidoa azala lodiagoa den lekuetan soilik agertuko da. Azkenik, kanpoko ingurunearekin kontaktuan, adarkizko geruza dago. Korneozitoz osatuta dago, eta gutxi gorabehera 28. egunean zelula horiek deskamazioz galtzen dira [9]. Hesi funtzioa duen larruzalpeko lehenengo egitura da, berak mugatzen baitu kanpoko patogenoen sarrera eta berak saihesten baitu ur eta elektrolitoen galera.



2. irudia (moldatua): Larruazaleko egitura: Dermiseko larruazal-eranskinak eta odol-hodiak [10].

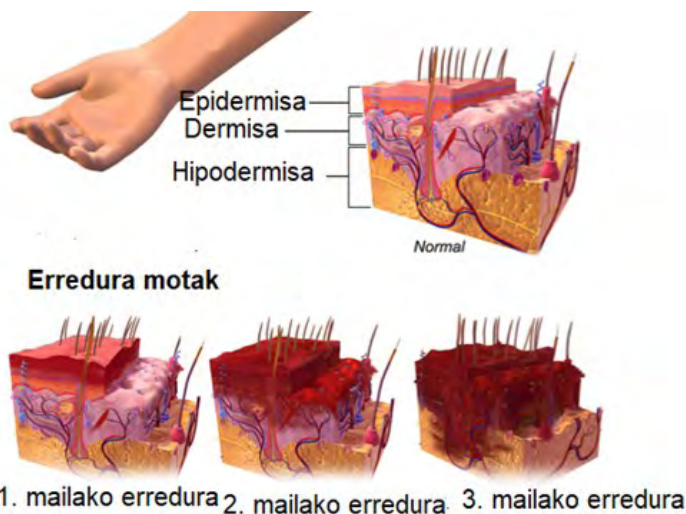
Dermisari dagokionez, berriz, ehun elastiko eta sendoa da. Proteina-zuntzen elkarketa batez —kolagenoa, elastina eta erretikulina— eta oinarriko substantzia amorfo batez —mukopolisakaridoak, azido hialuronikoa eta kondroitin sulfatoa— osatuta dago. Hori dela-eta, hidratazio altua du. Zelula nagusiak fibroblastoak, mastozitoak, makrofagoak, linfuzitoak eta melanozitoak dira. Gainera, atal horretan larruazal-eranskinak —ile-folikulua, sebo-guruinak eta izerdi-guruinak— eta odol-hodiak daude, 2. irudian ikus daitekeen moduan [9].

Hipodermisa, aipatu bezala, larruazalpeko ehunaren gainean dago, eta azalari tolesteko gaitasuna eta mugikortasuna eskaintzen dizkio [9]. Bestalde, hor dauden ehun gantzatsu, adipozito eta sebo-guruinen eraginez, larruazala isolatu eta beroa mantentzen laguntzen du [11].

3. ERREDURAK

Erredurak azaleko lesioak dira, eta, oro har, kausa nagusiak beroa, produktu kimikoak, elektrizitatea eta eguzki erradiazioa dira [12]. Erreduraren sakoneraren eta azaleraren (*total body surface area*, TBSA) arabera, maila eta gradu askotako erredurak daude. Kasurik larrienek, tratatzen ez badira, infekzioak eta bestelako kalte multiorganikoak sor ditzakete.

Sakoneraren arabera, lehenengo mailako erreduarak, bigarren mailakoak eta hirugarren mailakoak daude. Lehenengo mailakoak, epidermisekoak edo gainazalekoak, oro har, 4-5 egunean sendatuko dira. Bigarren mailakoak bi taldetan sailka daitezke: gainazaleko eta lodiera partzialekoak (*superficial partial-thickness*, SPT) eta sakonak eta lodiera partzialekoak (*deep partial-thickness*, DPT). DPT-ak SPT-ak baino larriagoak dira; zirkulazioan eragiten dute, eta, ondorioz, infekzio arriskua dago. Azkenik, hirugarren mailako erreduarak (*full thickness*, FT) daude. Azken horiek larruzala sakonera guztian zehar kaltetuko dute. **3. irudian** ikus daitezke gradu desberdinetako erreduren eragina [3, 7, 13].



3. irudia (moldatua): Larruzal osasuntsua, eta geruzak erredurea mota desberdinen ondorioz kaltetuta [14].

Baina, bestalde, aipatu bezala, erreduarak TBSA-ren arabera ere sailka daitezke. Sailkapen horren arabera, erreduarak larriak, moderatuak edo arinak dira. **1. taulan** jaso da irizpide horren araberako sailkapena.

1. taula. Erreduren kokapenaren, larritasunaren eta sakoneraren araberako sailkapena [7]

ERREDURAK	
ARINAK	<ul style="list-style-type: none"> — 1. mailako erredurak — SPT erredurak + TBSA < % 15 eta < % 10 haurretan — DPT erredurak + TBSA < % 2 — 3. mailako erredurak + TBSA < % 2
MODERATUAK	<ul style="list-style-type: none"> — 2. mailako erredurak + TBSA % 10-20 — 3. mailako erredurak + TBSA < % 10
LARRIAK/KRITIKOAK	<ul style="list-style-type: none"> — 2. edo 3. mailako erredurak + TBSA > % 20, edozein adinetan edo TBSA > % 10, 50 urtetik gorako eta 10 urtetik beherako pertsonetan — Gune kritikoetako —oinak, eskuak, aurpegia, genitalak, lepoa eta/edo inflexio-guneak— erredurak — Arnas aparatuko erredurak — Erredura elektriko eta kimikoak — Ehun bigunetako erredurak

Erredura larriek kalte lokalak zein sistemikoak eragin ditzakete; eta kasu horretan, azaleko beste lesio batzuekin alderatuz, kaltea ez da behala konponduko. Erredurek eragindako kalte lokalei dagokienez, larruazaleko geruzetan eta barnerago dauden ehunetan nekrosi koagulatzailea sortuko da [15, 16]. Era horretako lesio bat agertzean, larruazala hiru ataletan bana daiteke. Koagulazio gunea, kalte larriak pairatzen dituen atala da, ehunek jasandako kalteak itzulezinak baitira. Gune horren kanpoaldean iskemia gunea dago, eta hor batez ere odol-perfusioaren jaitsiera gertatzen da. Gune horretan tratamendua eraginkorra bada, hango zelulak babestu daitezke eta zauria konpon daiteke, baina fase hori oso aurreratua badago, zelulen nekrosia sor daiteke. Hildako ehunen eraginez hantura bitartekariak askatuko dira, basodilatazioa eragin, eta, ondorioz, larruazalaren iragazkortasuna areagotu eta edema sortuko dute. Edema sortzen den gune horri hiperemia edo hantura gune deritzo, eta larruazalaren % 25 baino gehiago betetzen duten erreduren kasuan kalte sistemikoak eragin ditzake.

Kalte sistemikoei dagokienez, berriz, hasieran hantura prozesu bat gertatuko da erreduren ondoriozko zauriak konpontzeko. Baina baliteke prozesu hori gehiegizkoa izatea, eta, beraz, bai lesio gunean bai inguruko organoetan aldaketak atzeman daitezke, eta ondorioz akats multiorganikoa eta heriotza eragin ditzake. Horri erreduren ondoriozko *shocka* deritzo [17, 18, 19].

Shock horretan zehar hiru fase nagusi azter daitezke. Hasieran, lesio gunean basodilatazioa gertatuko da, eta, ondorioz, hantura bitartekariak

—TNF- α , IL-1 eta IL-6, GM-CSF [20], etab.— askatuko dira. Bitartekari horiek kalte larriak eragingo dituzte; kasurik larrienean heriotza ere eragin dezakete.

Jarraian, kapilarren iragazkortasuna areagotu eta edema, *shock* hipobolemikoa eta bihotz-gutxiegitasuna agertuko dira. Fase horri intoxikazio fase edo fase hipobolemiko deritza. Kalte horien eraginez, ez da ez oxigeno, ez odol, ez nutriente nahikoa iritsiko organoetara. Gainera, ehunetan sortzen diren hondakinak ere ezin izango dira kanporatu. Horrek iskemia, hipoxia eta, ondorioz, akats multiorganikoa eta heriotza eragin ditzake [18, 19].

Azkenik, infekzio fasea dago. Fase horretan, larruazalaren babes funtzioak kaltetuta daudenez, gure sistema immunea ez da gai izango mikroorganismo horiek ezagutu eta haien kontra egiteko.

4. TERAPIAK

Erredurek eragiten duten kaltea dela-eta, garrantzitsua da erreduren aurkako hasierako zaintza ahalik eta azkarren hastea. Erreduren kontrako tratamenduen helburu nagusiak pazientearen biziraupena bermatzea eta or-bainen sorrera murriztea dira [21].

Erredura larrienen kasuan, bestalde, koagulopatiaren prebentzioa, tronboembolismorako profilaxia, elikadura osagarria hartzea —errekuperazio azkarragoa bermatzeko, heriotza tasa baxuagoa lortzeko eta muskulu galera ekiditeko— eta infekzioen prebentzioa ere oso garrantzitsuak dira [22,23]. Infekzioek eragindako sepsia erreduren ondoriozko heriotzaren kausarik ohikoena da. Beraz, erreduren aurkako terapia gehienetan antibioterapia erabiliko da. Sepsia ekiditeko hasierako infekzioa saihestea garrantzitsua da, eta, horretarako, batez ere antibiotiko lokalak erabiltzen dira. Antibiotiko lokalen artean, zilarrezko konposatuak —Acticoat®, Mepilex Ag®, Aquacel Ag® aposituak, sulfadiazina zilarrezko krema, zilar nitratozko soluzioa, etab.— aipa daitezke [24, 25]. Halakoen bitartez, beraz, mikroorganismoek eragindako infekzioak saihestu eta ondorioz sepsi eta heriotza-tasak murrizten dira [24]. Baina konposatu horiek eragin zitotoxikoa izan dezaketela ere gogoan izan behar da [25]. Bestalde, kasu konkretu batzuetan antibiotiko sistemikoak erabil daitezke; sulfanilamidak eta zefalosporinak batez ere [26].

4.1. Azaleko injertoak

Azaleko injertoak ordeko terapia mota bat dira. Larruazalak bere hesi eta babes funtzioak galdu dituen erabiltzen dira, esate baterako, erredura larrienen tratamenduan. Gorputzeko gune bateko azala —osasuntsu da goena— beste gune batean —kaltetutako gunean— jartzean oinarritzen da. Azal osasuntsua lortzeko erabilitako iturriaren arabera, eta injerto horrek dituen geruzen eta horien sakoneraren arabera injerto desberdinak daude [27].

Azal osasuntsua lortzeko erabilitako iturriaren arabera hiru motatako injertoak bereiz daitezke: autograft, allograft eta xenograft. Autograft-en kasuan, azal osasuntsua erredura jasan duen pertsonaren beraren azala izango da. Kasu batzuetan epidermis guztia edo dermisaren gainazalaren herena soilik txertatuko da (hau da, STG erabiliko da), TBSA baxua denean. Beste kasu batzuetan, berriz, epidermisa eta dermisa osorik txertatuko dira. Kasu horietan, FTG erabiliko da, eta, batez ere, gune kritikoko —1. taula— erreduretan.

Gaur egun autograft deituriko horiek dira gehien erabiltzen diren ordezko terapiak, beren abantailengatik: ezaugarri fisiologiko normalak, erabateko biobateragarritasuna (% 100), erosotasuna, pertsonaren bizi-raupenaren bermea, itxura estetikoaren mantenua, kaltetutako organoaren funtzionaltasunaren berreskurapena, hantura fasearen bukaeraren azkartzea eta baskularizazio hobearren bermea [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34].

Hala ere, era horretako injertoen desabantailak ere aipatzekoak dira. Esate baterako, azal osasuntsuaren eskuragarritasuna mugatuta dago, eta, beraz, injertoak ezin dira TBSA oso altua duten erreduretan erabili. Gainera, nahiko garestiak izan ohi dira. STG injertoetan, bestalde, hematoma arriskua, injertoa galtzeko arriskua eta erredura guztia ez sendatzeko arriskua ditugu. Azaleko injerto horien eraginez, azala kendu den gunea —gune emailea— ere kaltetu daiteke, narritadura, infekzioa, gehiegizko mina, orbaintzea, pruritoa eta hipo edo hiperpigmentazioa eraginda, eta horiek tratzea ere beharrezkoa izaten da askotan [35,36].

Allograft injertoei dagokienez, behin-behineko terapia gisa erabiliko dira, autograft injertoen aurretik. Kasu horretan azal osasuntsua hildako pertsona baten azaletik lortuko da. Hildako pertsonaren azala kaltetutako gunean jarriko da, apositu bat balitz bezala. Injerto horien bidez, keratinizitoen hazkuntza bermatu eta, ondorioz, azalaren birsorkuntza egokia lortuko da. Injerto horiek, era berean, mina eta infekzio arriskua murriztu, eta, beraz, pazientearen egoera psikologikoa hobetuko dute. Gainera, erreduraren ondorioz agertutako elektrolito eta proteina galera saihestu, eta lesio gune mugikortasuna bermatuko dute. Baina allograft injertoetan, zenbait arazo ager daitezke: giza immunoeskasiaren birusa (GIB) eta hepatitis pairatzeko arrisku handiagoa, odolaren hornidura mugatua eta erreakzio immunologiko eta hipersentikortasuneko erreakzio gehiago. Bestalde, etikaren ikuspuntutik —erlijio eta etnia batzuetan— ere ez omen da guztiz zuzena allograft injertoen erabilera [37].

Azaleko injertoekikoak amaitzeko, xenograft injertoak aipatuko dira, eta horiek ere, allograft injertoen antzera, behin-behineko terapia gisa erabiltzen dira. Baina, kasu honetan, animalien azala erabiliko da, eskuragarritasun handiagoa bermatuz. Hala ere, erreakzio immunologiko eta hipersentikortasun erreakzio gehiago eragingo dituzte; baita gaixotasun zoonotikoen agerpena ere: entzefalitis eta txerrien errotabirusa, esate baterako. Halakoe-

kin baskularizazio arazo gehiago agertu eta zelulen heriotza gehiago sor daitezke. Orain arte gehien erabili den azala txerriena izan da, bideragarritasun errazagatik eta gizakien azalarekiko dituen antzekotasunengatik. Dena den, etorkizunean arrainen azala erabiltzea proposatu da, ikerketa batzuetan ikusi baita berrepitelizaziorako denbora murriztu eta mina gutxitzen dela; gainera, txerrien azala baino merkeagoa izango dela espero da. Beraz, batez ere garatu gabeko herrialdeetan aukera egokia litzatekeela uste da, oraindik ikerketa gehiago beharrezkoak diren arren [29, 37, 38, 39, 40].

4.2. Oinarri zelularrik gabeko ordezeko dermikoak

Gaur-gaurkoz oraindik erredu larrien tratamendurako urrezko patroia autografit injertoak diren arren, eskuragarritasun mugatua dela-eta, eta allo- edo xenografit injertoek ere erabiltzerako orduan arazoak ekar ditzaketenez, erreduarak tratatzeko aukera berrietara jo da. Adibidez, oinarri zelularrik gabeko ordezeko dermikoak eta oinarri zelularreko terapiak. Aukera horiek soilik 1. taulan larrizat edo kritikotzat sailkatu diren erreduretan erabiliko dira [41, 42].

Oro har, oinarri zelularrik gabeko ordezeko dermikoak lortzeko ECM erabiltzen da. Matrize hori erreduretan kaltetuta egongo da, eta, beraz, osasuntsu dagoen ECMA imitatuko duten biomaterialekin —ordezko dermikoekin— ordezkutzen da. Biomaterial horiek naturalak edo sintetikoak izan daitezke, eta ehunen birsorkuntza eta desberdintzapena sustatuko dituzte [43].

Era berean, ordezeko dermiko horiek ordezkutzen dituzten geruzen araber bi mailatan sailkatzen dira: dermisa ordezkutzen dutenak eta bi geruzak ordezkutzen dituztenak [44,45].

4.2.1. Dermisa ordezkutzen dutenak

Hemen, esate baterako, merkatuan dagoen ALLODERM[®] [46] aipa daiteke, kolagenoz —ordezko dermiko naturala— eratuta dagoena.

4.2.2. Epidermisa eta dermisa ordezkutzen dituztenak

Kasu honetan, kolagenoaz gain epidermisa imitatuko duen silikonazko geruza batez osatuta egongo dira. Merkatuan aukera desberdinak daude: INTEGRA[®] [47], BIOBRANE[®] eta HYALOMATRIX[®] esate baterako.

Bestalde, ikerketa batzuetan ikusi da aipatutako oinarri zelularrik gabeko ordezeko dermikoak aberasteko hazkuntza-faktoreak gehitu daitezkeela, abantaila gehiago lortuko baitira: angiogenesi eta baskularizazio hobea, besteak beste [48,49]. Merkatuan dauden produktuen artean, esate baterako, OASIS[®] aipa daiteke.

Dena den, hazkuntza-faktoreen erabilera mugatuta dago; erdibizitza motza dutelako, ezegonkorak direlako eta garestiak direlako. Arazo ho-

riei aurre egiteko hazkuntza-faktoreen askapen luzatua faboratu da. Horretarako, adibidez, aurrerago aipatuko diren nano partikulak erabili dira [45].

Oinarri zelularrik gabeko ordezeko dermikoak, bestalde, injertoekin aipatu bezala, jatorriaren arabera ere sailka daitezke: gizakietatik eratorritakoak —allo— eta animalietatik eratorritakoak —xeno—. Oro har, bai allo zein xeno dermikoek zelulen —keratinozito eta fibroblasto— proliferazioa faboratu eta, ondorioz, ehunetako birsorkuntza eta birbaskularizazio egoia eragiten dituzte. Bestalde, bi dermikoek elastina eta kolageno mailak areagotu eta orbainen kalitatea —propietate estetikoak— hobetzen dituzte. Dena den, biek desabantaila batzuk ere badituzte: tratamendu luzea, prezio altua, infekzio eta gaixotasunen transmisiorako arriskua, hipopigmentazioa eta larruazaleko eranskinen gabezia, besteak beste [41,43].

Laburbilduz, beraz, kasu bakoitzean zein hobetsiko den argi egon ez arren, oinarri zelularrik gabeko ordezeko dermikoak erredura larri eta sakoneren tratamendurako egokiak dira [43]. Aurrez aipatutako abantailaz gain, aise eskuratu eta lesioa jasan eta berehala aplikatu daitezkeelako, infekzio eta erikortasun arriskua murriztuz [44, 50, 51].

4.3. Oinarri zelularreko terapiak

Atal honetan, berriz, oinarri zelularreko terapiak aztertuko dira. Zelulak lortzeko, aurreko kasuetan bezala, iturri desberdinak erabiltzen dira: norberaren zelulak, bizirik dagoen beste pertsona baten zelulak etab. Oro har, aurreko ataletan aipatutako abantaila eta desabantaila berdinak izango dituzte [52].

Oinarri zelularreko terapien artean aipatzekoak dira ingeniartzita biologikoz ekoiztutako azalaren baliokide biziak BeLSE-ak. Horretarako, azal osasuntsutik zelula batzuk —keratinozito eta/edo fibroblastoak— isolatu eta aurreko atalean aipatutako ECM moduko euskarrietan txertatuko dira, 3 dimentsioko egitura bat lortzeko. Egitura hori, kaltetutako gunean jarriz —aposituen antzera—, azal osasuntsuaren 3D egitura imitatzea lortuko da. Gainera, hazkuntza-faktore eta zelulen garraioa faboratuko da, kaltetutako azalaren birsorkuntza bermatuz [52]. Bestalde, beste zelula batzuen erabilerare ere aztertzen ari dira, zelula ama-mesenkimalena hain zuzen [53].

Oro har, BeLSE-ek azal naturalaren antzekoak izan behar dute, bai estrukturaliki bai funtzionaliki. Berehala erabiltzeko prestatuak daude, eta, gainera, horiekin pazienteak ehuna onartzea eta sendaketarako gune egoki bat lortu nahi da. BeLSE-ak duten geruza kopuruaren arabera eta egitura anatomikoaren arabera sailka daitezke [53].

4.3.1. *Epidermiskoak —keratinozitoak—*

Keratinozitoak epidermisko zelulak dira, eta zenbait bitartekari askatuko dituzte. Bitartekari horien bidez azala birsortu, eta zauria sendatuko da [54].

Azal osasuntsuan, keratinozitoak arazorik gabe heltzen dira, baina azaleko lesioen bat dagoenean, erredurak kasu, prozesu hori kaltetuta egongo da, eta aipatutako funtzioak betetzea eragotziko da. Beraz, erreduren tratamenduan keratinozitoetan oinarritutako terapia aukera ona dela uste da. Gaur egun gehien erabiltzen den terapia zelularra da. Gainera, zelula horiek aise isola eta haz daitezke zelula kultiboetan [54,55]. Keratinozitoek, baina, kasu batzuetan hipopigmentazioa eragiten dute, eta hori saihesteko, keratinozitoez gain, melanozitoak ere txertatu behar dira ECMan [56].

Ikerketa batzuetan ikusi denez, erreduren ondoriozko lesioak tratatzeko keratinozitoak, autologoak batez ere, eraginkorrak izango dira; sei aste eta urtebete bitartean azala erabat birsortu daiteke [57]. Aipatzekoak dira merkatuan dauden EPICEL® eta RECELL®, esate baterako.

4.3.2. *Dermiskoak —fibroblastoak—*

Keratinozitoekin batera gehien erabiltzen den terapia zelularra fibroblastoak dituen BeLSE-ena da. Fibroblastoak, keratinozitoak bezala, azaleko lesioak tratatzeko beharrezkoak dira, kasu honetan dermiseko lesioak tratatzeko. Fibroblastoek, alde batetik, ECMko proteina garrantzitsuenak —kolagenoa, elastina, biomolekulak, etab.— ekoizten dituzte. Bestalde, zelula horiek funtzio parakrinoa ere badute, hau da, hazkuntza-faktore eta interleukinak ekoiztu eta zauri gunera eramaten dituzte. BeLSE horiek erabiltzean, beraz, alde batetik azal berria eratuko da, eta, gainera, kaltetutako azal zatia ere konponduko da [54]. Merkatuan dauden aukeren artean, DERMAGRAFT® [58] eta TRANSCYTE® dira, adibidez, aipatzekoak [55].

4.3.3. *Konbinatuak —keratinozitoak + fibroblastoak—*

Abantailak lortzeko asmoz, keratinozitoak eta fibroblastoak dituzten terapiak ere badaude. Horiek FT erreduretan erabil daitezke. Azalaren birsorkuntza mekanismo baten baino gehiagoren bidez gertatuko da, eta, beraz, birsortzea azkarragoa izango da. Lehenengo fibroblastoen funtzioak berreskuratuko dira; jarraian, zauriaren oinarria konpontzen hasiko da, keratinozitoek migratu eta zauria estaltzeko. Terapia konbinatuen helburua, batik bat, oxigeno maila egokiak eta ehunetako onarpen egokia lortzea da. Merkatuan dauden aukeren artean APLIGRAF® [59] edo ORCEL® aipa daitezke [55, 60].

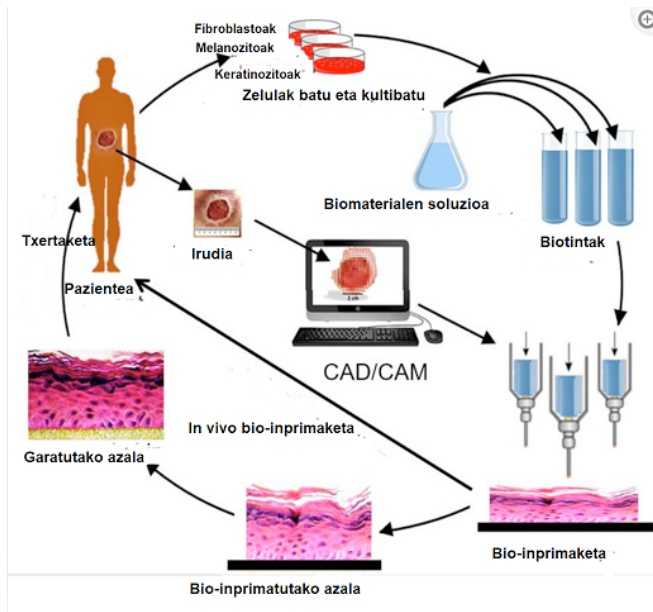
Aurreko guztia kontuan hartuta, zelulen erabilera erreduren tratamenduan eraginkorra izan daiteke, baina oinarri zelularreko terapiak, guztiek bezala, badute zer hobetu. Terapia horien erronka nagusiak aplikazioa eta produkzioa dira. Bestalde, ez dago garbi zenbat zelula behar diren terapia eraginkorra izateko [61].

4.4. Etorkizuneko terapiak

Oro har, etorkizuneko terapien helburuak hauek dira: zauriak azkarrago sendatzea, azalaren berezko hesi funtzioa berreskuratzea, infekzioen prebentzioa, mina murriztea, azalaren anatomiaren eta fisiologiaren erabateko heltzea lortzea eta epe luzerako itxura estetikoa hobetzea. Gainera, terapia berriekin prozesu automatizatu eta estandarizatu lortu nahi da, efizientzia handitu eta kostuak murriztuko dituen [62]. Etorkizunean erabili ahal izango diren zenbait metodo aztertzen ari dira; esate baterako, ingeniartza genetikoak, 3D bioinprimaketak, nano medikuntza/nano teknologia eta aurrez aipatutako MSCak.

Ingeniartza genetikoaren bitartez, batez ere beste terapiekin sor daitezkeen erreakzio immunologikoak murriztea lortu nahi da. Terapia horiei esker, zelula emaileen geneak aldatu, eta horrela T zelulen estimulazioa edo NKen lisia saihestuko da. Horretarako, zelulen bankuak erabiliko dira, edozein pazienterentzat eskuragarri egongo diren zelulak lortzeko. Baina, aldatetako ondo egiten ez badira, gene mutagenikoak era daitezke, eta, ondorioz, pazientearengan espero ez diren erreakzioak ager daitezke [62].

Oinarri zelularrik gabeko ordezkoko dermikoen zein terapia zelularren eragozpen nabarmenena baskularizazio eskasia da, eta hori konpontzeko 3D bioinprimaketak eratu dira [63]. Transplanterako gertu dauden azaleko ehunak lortzea da helburua. Horretarako, ordenagailu baten bitartez azalaren antzerakoak diren egiturak eratuko dira, **4. irudian** ikus daitezkeen prozesuari jarraituz [64].



4. irudia (moldatua). 3D bioinprimaketak lortzeko prozesua [65].

Teknologia aurreratu horrek aurrekoekin alderatuz zenbait abantaila ditu: estratifikazio zehatza ahalbidetzen du, azalaren sorkuntzarako propietate hobekak eskaintzen ditu berezko azalarekin duen antzekotasunagatik, eta baskularizazio sarea eratzeko potentziala dauka, hau da, odol-hodiak bio inprimatzea posible da. Horrela, oxigenoa zein elikagaiak barnatzea eta hondakinak kanporatzea lortuko da. Baina ezingo dira txertatu melanozito, sebo-guruin, gantz-guruin eta ile-folikuluak. Horiek txertatzeko aurre-rago aipatuko diren MSCak erabil daitezkeela uste da [66].

Kasu horietan erreduren larritasunaren eta sakoneraren arabera, epidermisa soilik, dermisa soilik edo geruza guztiak dauzkaten egiturak lor daitezke [67, 68].

Etorkizuneko terapiekin jarraituz, nano medikuntza eta/edo nano teknologia aipa daitezke. Erreduren tratamendurako nano egitura horien artean bereziki aipatzekoak dira nano partikulak (NP) eta nano zuntzak [69].

Hainbat nano partikula daude; erabilien artean, metalikoak, polimerikoak eta liposomak aipa daitezke. NP metalikoek ekintza antimikrobiano eta antiinflamatorioa dute. Baina eragiten duten toxikotasunagatik horien *in vivo* aplikazioa mugatuta dago [70].

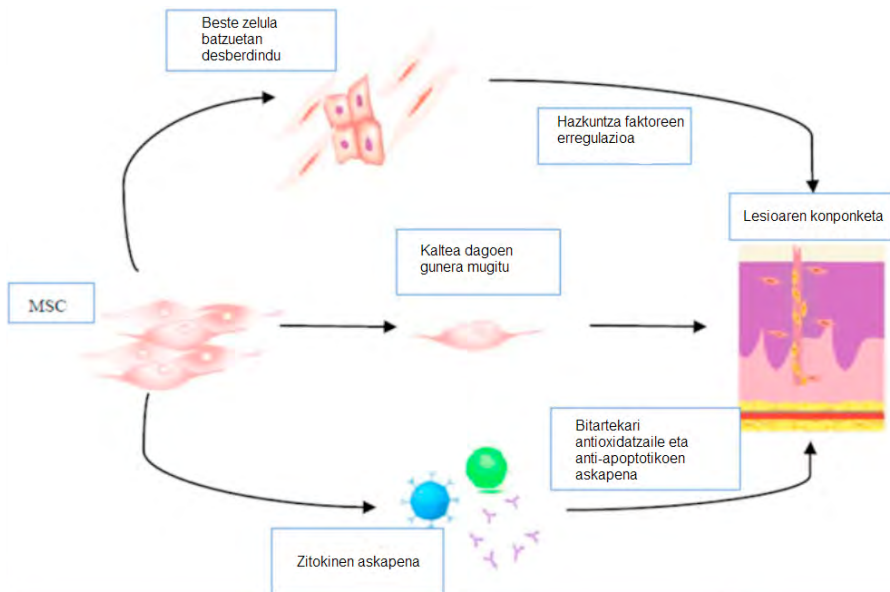
NP polimerikoak, oro har, bio bateragarriak eta biodegradagarriak dira, eta garraiatzaile funtzioa dute. Farmakoak NP polimerikoetan kapsulatu, disolbatu edo dispersatzan badira, farmakoaren erdibizitza luzatu eta printzipio aktiboaren askapen kontrolatua lortuko da [71]. Gainera, farmakoa zauri gunean aplikatzea bermatuko da, eragin lokala izan dezan. Farmakoez gain, hazkuntza-faktoreak ere kapsulatu daitezke. Horrela, hazkuntza-faktoreak babestu, askapen kontrolatua bermatu, eta fibroblasto eta keratinozitoen proliferazioa ahalbidetzen da [70, 71, 72, 73].

Liposomek, bestalde, NP polimerikoen antzera, garraiatzaile funtzioa dute, eta, beraz, bertan garraiatzen duten substantziaren arabera ekintza desberdina eragingo dute. Gainera, horien izaera anfipatikoari esker, farmako hidrofilo zein hidrofoboak garraia ditzakete.

Nano zuntzak aldiz, ECMrekiko duten antzekotasunagatik, azalaren zelulentzako behin-behineko euskarri gisa joka dezakete. Bestalde, nano zuntz horietan osagai bioaktiboak kapsulatu edo garraia daitezke [70]. NP polimerikoak nano egitura horiekin erabiliz gero efektu sinergikoa lortuko dela diote ikerketa batzuek [73].

Azkenik, etorkizuneko terapia gisa, oinarri zelularreko terapietan aipatutako MSCak aztertuko dira. MSC horiek duten ekintza immunomodulatzaileari eta birsorkuntzarako dituzten ezaugarriari esker, ez da harritzekoa erredurak bezalako azaleko lesioen tratamenduetan erabiltzea [53]. Zelula horiek hainbat ehunetatik lor daitezke: hezurra, ehun gantzatsua, zilbor-hestea, eta abar [74]. Gehienetan, MSCen helburua efektu parakrinao

lortzea da [53]. Era horretan, azalaren birsorkuntzarako beharrezkoak diren hazkuntza-faktoreak, zitokinak eta ECMko proteinak askatuko dituzte, **5. irudian** ikus daitekeen gisan [53, 74, 75, 76]. MSCak, batez ere, hantura, proliferazio eta heltze faseetan eragingo dutela uste da [77].



5. irudia (moldatua). Zelula mesenkimaletatik abiatuz lesioak konpontzeko pausoak [78].

5. ONDORIOAK ETA GOGOETAK

Aurreko guztia kontuan hartuz, begi-bistakoa da erredurek mundu mailan duten inpaktua eta horri aurre egiteko dauden ikerketak. Gaur-gaurkoz, orain dela urte batzuk bezala, erredura horietan lehenengo aukerako tratamendua autograft injertoak dira. Baina, batez ere, eskuragarritasun mugatua dela-eta, beste terapia eta aukera batzuk erabil daitezkeen aztertu da.

Oinarri zelularrik gabeko ordezko dermikoak eta oinarri zelularreko terapiak aipatutako desabantaila horri aurre egiteko erabil daitezkeen arren, horiek ez dute azala osotasunean ordezkatuko. Azken urteotan, ordezko terapietarako ahalik eta etekin handiena ateratzeko asmoz, ingeniariak genetikoan oinarritutako terapiak, 3D bioinprimaketak, nano partikulen bidezko teknikak eta MSCetan oinarritutako terapiak garatu dira.

Laburbilduz, erredura larrien aurkako terapia asko dauden arren, bat ere ez da % 100 eraginkorra. Hori dela-eta, uste da hainbat metodo elkartuz

efektu sinergiko bat lortuko dela. Gainera, erredura edo lesio bakoitzerako hobetsiko den terapia zein den ere ez dago garbi. Horri guztiari aurre egiteko beharrezkoa da terapia edo teknologia bakoitzarekin ikerketa gehiago egitea. Gainera, egindako ikerketa gehienak animalietan egindakoak dira. Beraz, entsegu klinikoan beharra egongo litzateke, segurtasuna eta eragin-kortasuna gizakietan ziurtatzeko.

Azkenik, aipatu bezala, ikerketa gehiago beharrezkoak diren arren, tratamendurako aukera desberdinekin egindako ikerketa eta lortutako emaitza itxaropentsuen eraginez etorkizun batean erredura larri gehienak tratatuko direla uste da, eta hala lesio horien ondorioz agertutako erikortasun eta heriotza-tasak murriztu.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Burns [Internet]. Who.int. 2018 [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns> (2023an eguneratuta).
- [2] FERDOWSI KHOROSHAHI, A., SOLEIMANI RAD, J., KHEIRJOU, R., REZA RANIKESH, M. eta ROSHANGER, L. 2019. «Skin Burns: Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches [Internet]». *Wounds*, **31**, 308-315.
- [3] JESCHKE, M.G., VAN BAAR, M.E., CHOUDRY, M.A., CHUNG, K.K., GIBRAN, N.S. eta LOGSETTY, S. 2020. «Burn injury». *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, 1-25.
- [4] Uptodate.com [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-classification-of-burn-injury> (2021ean eguneratuta).
- [5] SOMILLE, C., CAMBIASO-DANIEL, J., FORBES, A.A., WURZER, P., HUNDESHAGEN, G., BRANSKI, L.K., eta KAMOLZ, L.P. 2017. «Recent trends in burn epidemiology worldwide: a systematic review». *Burns [internet]*, **43**, 249-257.
- [6] CHENG, W., SHEN, C., ZHAO, D., ZHAN, H., TU, J., YUAN, Z., eta QIN, B. 2019. «The epidemiology and prognosis of patients with massive burns: A multicenter study of 2483 cases». *Burns [internet]*, **45**, 705-716.
- [7] JIMENEZ SERRANO, R. 2018. «Manejo de las quemaduras de primer y segundo grado en atención primaria». *Gerokomos*, **29**, 45-51.
- [8] File: 502 layers of epidermis.Jpg [Internet]. Wikimedia.org [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:502_Layers_of_epidermis.jpg. (2022an eguneratuta).
- [9] SALVADOR MARTINEZ, A. eta ESQUISABEL ALEGRIA, A. 2016. «Dermofarmazia osasuna kanpoaldetik zaintzea [Internet]». *Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatearen Argitalpen Zerbitzua*.
- [10] Wikipedia contributors. Piel [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia. [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Piel&oldid=158519399> (2022an eguneratuta).

- [11] ROCVILLE, P., eta BETHESDA. 2022. «Componentes de la piel [Internet]». National Library of Medicine: U.S. *Department of Health and Human Services National Institutes of Health*.
- [12] Stanford health care [Internet]. Stanfordhealthcare.org 2017 [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/skin-hair-and-nails/burns/types.html> (2022an eguneratua).
- [13] Burns [Internet]. Cleveland Clinic. [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/12063-burns>
- [14] First aid for burns. [Internet]. DoveMed. [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://www.dovemed.com/healthy-living/first-aid/burns/> (2018an eguneratua).
- [15] KADDOURA, I., ABU SITTAH, G., IBRAHIM, A., KARAMANOUKIAN, R. eta RAPAZIAN, N. 2017. «Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns». *Annals of burns and Fire Disasters*, **30**, 95.
- [16] Edu.co. [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://repositorio.ecr.edu.co/veda/OVAS/rehabilitacion/fisiopatologia/necrosis.html#:~:text=%2DNECROSIS%20COAGULATIVA%3A%20Ocorre%20cuando%20cuando,de%20producci%C3%B3n%3A%20Desnaturalizaci%C3%B3n%20de%20prote%C3%ADnas>.
- [17] MCCANN, C., WATSON, A., eta BARNES, D. 2022. «Major burns: Part 1. Epidemiology, pathophysiology and initial management». *BJA education*, **22**, 94-103.
- [18] KARTAL, S.P. eta BAYRAMBURLER, D. 2018. «Hot topics in burn injuries [Internet]». *BoD-Books on Demand*.
- [19] NIELSON, C.B., DUETHMAN, N.C., HOWARD, J.M., MONCURE, M. eta WOOD, J.G. 2017. «Burns pathophysiology of systemic complications and current management». *Journal of Burn Care & Research*, **38**, 469-481.
- [20] Diccionario del cancer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gm-csf>
- [21] VIGANI, A. eta CULLER, C.A. 2017. «Systemic and local management of burn wounds». *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, **47**, 1149-1163.
- [22] CHEN, L.R., YANG, B.S., CHANG, C.N., YU, C.M. eta CHEN, K.H. 2018. «Additional vitamin and mineral support for patients with severe burns: A nationwide experience from a catastrophic color-dust explosion event in Taiwan». *Nutrients*, **10**, 1782.
- [23] UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-deep-burns?topicRef=819&source=see_link (2022an eguneratua).
- [24] LIU, H.F., ZHANG, F. eta LINEAWEAVER, W.C. 2017. «History and advancement of burn treatments». *Annals of plastic surgery*, **78**, S2-S8.
- [25] MIRANDA ALTAMIRANO, A. 2020. «Uso de apósitos en quemaduras». *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, **46**, 31-38.

- [26] Profilaxis antibi6tica en el paciente quemado [Internet]. Guiaprioam.com. [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://www.guiaprioam.com/indice/antiseptia-y-antibioticos-topicos-profilacticos-en-gran-quemado/>
- [27] WATSON, S. Burn scars: Treatment and more [Internet]. Healthline. 2023 [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://www.healthline.com/health/burn-scars#types>
- [28] ORYAN, A., ALEMZADEH, E. eta MOSHIRI, A. 2017. «Burns wound healing: present concepts, treatment strategies and future directions». *Journal of wound care*, **26**, 5-19.
- [29] KOHLHAUSER, M., LUZE, H., NISCHWITZ, S.P. eta KAMOLZ, L.P. 2021. «Historical Evolution of Skin Grafting-A journey through time». *Medicina*, **57**, 348.
- [30] Homograft vs. Allograft-what's the difference? [Internet]. Askdifference.com. [kontsulta: 2022ko maiatzak 31]. Eskuragarri: <https://www.askdifference.com/homograft-vs-allograft/>
- [31] BRAZA, M.E. eta FAHRENKOPF, M.P. 2019. «Split-thickness skin grafts».
- [32] QUINTERO, E.C., MACHADO, J.F.E. eta ROBLES, R.A.D. 2018. «Meek micrografting histroy, indications, technique, physiology and experienc: a review article». *Journal of wound care*, **27**, S12-S18.
- [33] NOURELDIN, M.A., SAID, T.A., MAKEEN, K. eta KADRY, H.M. 2021. «Comparative study between skin micrografting (Meek technique) and meshed skin grafts in pediatric burns». *Burns*, **48**, 1632-1644.
- [34] SINGH, M., NUUTILA, K., COLLINS, K.C. eta HUANG, A. 2017. «Evolution of skin grafting for treatment of burns: Reverdin pinch grafting to Tanner mesh grafting beyond». *Burns*, **43**, 1149-1154.
- [35] SINHA, S., SCREINER, A.J., BIERNASKIE, J., NICKERSON, D. eta GABRIEL, V.A. 2017. «Treating pain on skin graft donor sites: review and clinical recommendations». *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **83**, 954-964.
- [36] LEGEMATE, C.M., OOMS, P.J., TROMMEL, N., MIDDELKOOP, E., VAN BAAR, M.E., GOEI, H. eta VAN DER VIES, C.H. 2021. «Patient-reported scar quality of donor –sites following split-skin grafting in burn patients: Long-term results of a prospective cohort study». *Burns*, **47**, 515-521.
- [37] WANG, C., ZHANG, F. eta LINEAWEAVER, W.C. 2020. «Clinical applications of allograft skin in burn care». *Annals of plastic surgery*, **84**, S158-S160.
- [38] YAMAMOTO, T., IWASE, H., KING, T.W., HARA, H. eta COOPER, D.K. 2018. «Skin xeno transplantation: Historical review and clinical potential». *Burns*, **44**, 1738-1749.
- [39] HALLER, H.L., BLOME-EBERWEIN, S.E., BRANSKI, L.K., CARSON, J.S., CROMBIE, R.E., HICKERSON, W.L. eta WOLF, S.E. 2021. «Porcine xenograft and epidermal fully synthethic skin substitutes in the treatment of partial-thickness burns: A literature review». *Medicina*, **57**, 432.
- [40] PETRIE, K., COX, C.T., BECKER, B.C. eta MACKAY, B.J. 2022. «Clinical applications of acellular dermal matrices: A review». *Engineered Regeneration*, **1**, 95-101.

- [41] FIAKOS, G., KUANG, Z. eta LO, E. 2020. «Improved skin regeneration with acellular fish skin grafts». *Scars, Burns & Healing*, 8, 20595131211038313.
- [42] GURBUZ, K., DEMIR, M. eta DAS, K. 2020. «The use of dermal substitute in deep burns of functiona/mobile anatomic areas at acute phase after early excision and subsequent skin autografting: dermal substitute prevents functional limitations». *Journal of Burn Care & Research*, 41, 1079-1083.
- [43] GOODARZI, P., FALAHZADEH, K., NEMATIZADEH, M., FARAZANDEH, P., PAYAB, M., LARIJANI, B. eta ARJMANDA, B. 2018. «Tissue engineered skin substitutes». *Cell Biology and Translational Medicine*, 3, 143-188.
- [44] DIXIT, S., BAGANIZI, D.R., SAHU, R., DOSUNMU, E., CHAUDHARI, A., VIG, K. eta DENNIS, V.A. 2017. «Immunological challenges associated with artificial skin grafts: available solutions and stem cells in future design of synthetic skin». *Journal of biological engineering*, 11, 1-23.
- [45] CHOCARRO-WRONA, C., LOPEZ-RUIZ, E., PERAN, M., GALVEZ-MARTIN, P. eta MARCHAL, J.A. 2019. «Therapeutic strategies for skin regeneration based on biomedical substitutes». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33, 484-496.
- [46] NASHIK CS. «Collagen Dressing in first degree burns» | Dr Kiran Nerkar | Plastic Surgeon Nashik [Internet]. Youtube; 2021 [kontsulta: 2024ko otsailak 29]. Eskuragarri: https://www.youtube.com/watch?v=wAce4ZHZI&ab_channel=CosmeticSurgeryNashik
- [47] ALEAMED. «Integra meshed dermal regeneration template 3d animation» en [Internet]. Youtube; 2022. [kontsulta: 2024ko otsailak 29]. Eskuragarri: https://www.youtube.com/watch?v=c0RalcW0BbI&ab_channel=Aleamed
- [48] PARAMASIVAM, T., MAITI, S.K., PALAKKARA, S., MOHAN, D., MANJUNTHACHAR, H.V., KARTHIK, K. eta KUMAR, N. 2021. «Effect of PDGF-B Gene-Activated Acellular Matrix and Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Full Thickness Skin Burn Wound in Rat Model». *Tissue Engineering and Regenerating Medicine*, 18, 235-251.
- [49] DIAS, T., MACHADO, K., KOCHLA, K.R.A., CUNCHA, R., CARDOSO, M.A., SIMEONI, R.B. eta FRANCISCO, J.C. 2020. «Acellular Amniotic Membrane Patch Regeneration for Burn Injury: The Future for Wound Healing». *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 12, 409.
- [50] LEI, H., ZHU, C. Eta FAN, D. 2020. «Optimization of human-like collagen composite polysaccharide hydrogel dressing preparation using response surface for burn repair». *Carbohydrate polymers*, 239, 116249.
- [51] MAAROF, M., MH BURS, M.F., LOKANATHAN, Y., BT HJ IDRUS, R., RAJABA, N.F. eta CHOWDRURY, S.R. 2019. «Safety and efficacy of dermal fibroblast conditioned medium (DFCM) fortified collagen hydrogel as acellular 3D skin patch». *Drug delivery and translational research*, 9, 144-161.
- [52] URCIUOLO, FL., CASALE, C., IMPARATO, G. eta NETTI, P.A. 2019. «Bioengineered skin substitutes: the role of extracellular matrix and vascularization in the healing of deep wounds». *Journal of clinical medicine*, 8, 2083.

- [53] LAS HERAS, K., IGARTUA, M., SANTOS-VIZCAÍNO, E. eta HERNANDEZ, R.M. 2022. «Cell-based dressings: a journey through chronic wound management». *Biomaterials advances*, 212738.
- [54] LI, Z. eta MAITZ, P. 2018. «Cell therapy for severe burn wound healing». *Burns & trauma*, 6.
- [55] SHIPICHKA, A., BUTNARU, D., BEZRUKOV, E.A., SUKHANOV, R.B., ATALA, A., BURDUKOVSKII, V. eta TIMASHEV, P. 2019. «Skin tissue regeneration for burn injury». *Stem cell research & therapy*, **10**, 1-16.
- [56] TER HORST, B., CHOUHAN, G., MOIMEN, N.S. eta GROVER, L.M. 2018. «Advances in keratinocyte delivery in burn wound care». *Advanced drug delivery reviews*, **123**, 18-32.
- [57] NANBA, D. 2019. «Human keratinocyte stem cells: From cell biology to cell therapy». *Journal of dermatological science*, **96**, 66-72.
- [58] Wound Care Education Institute. «Dermagraft». [Internet]. Youtube; 2011. [kontsulta: 2024ko otsailak 29]. Eskuragarri: https://www.youtube.com/watch?v=81XCnYxMC5s&ab_channel=WoundCareEducationInstitute
- [59] HMP. «Apligraf Mechanism of Action» 2021.mp4 [Internet]. Vimeo; 2022. [kontsulta: 2024ko otsailak 29]. Eskuragarri: <https://vimeo.com/725387928>
- [60] DOMASZEWSKA-SZOSTEK, A.P., KRZYANOWSKA, M.O., CZARNECKA, A.M. eta SIEMIONOW, M. 2021. «Local treatment of burns with cell-based therapies tested in clinical studies». *Journal of clinical medicine*, **10**, 396.
- [61] FRANCIS, E., KEARNEY, L. eta CLOVER, J. 2019. «The effects of stem cells on burn wounds: a review». *International Journal of Burns*, **9**, 1.
- [62] JARRIGE, M., FRANK, E., HERARDOT, E., MARTINEAU, S., DARLE, A., BENABIDES, M. eta BEN M'BAREK, K. 2021. «The future of regenerative medicine: cell therapy using pluripotent stem cells and acellular therapies based on extracellular vesicles». *Cells*, **10**, 240.
- [63] MIYAZAKI, H., TSUNOI, Y., AKAGI, T., SATO, S., AKASHI, M. eta SAITOH, D. 2019. «A novel strategy to engineer pre-vascularized 3-dimensional skin substitutes to achieve efficient, functional engraftment». *Scientific Reports*, **9**, 7797.
- [64] KOGELENBERG, S.V., YUE, Z., DINORO, J.N., BAKER, C.S. eta WALLACE, G.G. 2018. «Three-dimensional printing and cell therapy for wound repair». *Advances in wound care*, **7**, 145-156.
- [65] AUGUSTINE, R. 2018. «Skin bioprinting: a novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks». *Progress in biomaterials*, **7**, 77-92.
- [66] HE, P., ZHAO, J., ZHANG, J., LI, B., GOU, Z., GOU, M. eta LI, X. 2018. «Bio-printing of skin constructs for wound healing». *Burns & trauma*, 6.
- [67] JAVAID, M. eta HALEEM, A. 2021. «3D bioprinting applications for the printing of skin: A brief study». *Sensors International*, **2**, 100123.
- [68] JOVIC, T.H., COMBELLACK, E.J., JESSOP, Z.M. eta WHITAKER, I.S. 2020. «3D Bioprinting and the Future of Surgery». *Frontiers in surgery*, **7**, 609836.

- [69] JAHROMI, M.A.M., ZANGABAD, P.S., BASRI, S.M.M., ZANGABAD, K.S., GHAMARYPOUR, A., AREF, A.R. eta HAMBLIN, M.R. 2018. «Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing». *Advanced drug delivery reviews*, **123**, 33-64.
- [70] HUANG, R., HU, J., QIAN, W., CHEN, L. eta ZHANG, D. 2021. «Recent advances in nanotherapeutics for the treatment of burn wounds». *Burns & trauma*, **9**.
- [71] KUSHWAHA, A., GOSWAMI, L. eta KIM, B.S. 2022. «Nanomaterial based therapy for wound healing». *Nanomaterials*, **12**, 618.
- [72] ABAZARI, M., GHAFFARI, A., RASHIDZADEH, H., MOMENI BADELEH, S. eta MALEKI, Y. 2020. «Current status and future outlook of nanobased systems for burn wound management». *Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **108**, 1934-1952.
- [73] SOUTO, E.B., RIBERIO, A.F., FERREIRA, M.I., TEIXEIRA, M.C., SHIMOJO, A.A., SORIANO, J.L. eta SANTINI A. 2020. «New nanotechnologies for the treatment and repair of skin burns infections». *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 393.
- [74] HUANG, Y.Z., GOU, M., DA, L.C., ZHANG, W.Q. eta XIE, H.Q. 2020. «Mesenchymal stem cells for chronic wound healing: current status of preclinical and clinical studies». *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **26**, 555-570.
- [75] STONE, I.I.R., NATESAN, S., KOWALCZEWSKI, C.J., MANGUM, L.H., CLAY, N.E., CLOHESSY, R.M. eta CHRISTY, R.J. 2018. «Mesenchymal stem cell therapy of acute thermal burns: a systematic review of the effect on inflammation and wound healing». *Burns*, **47**, 270-294.
- [76] RANGATCHEW, F., VESTER-GLOWINSKI, P., RASMUSSEN, B.S., HAASTRUP, E., MUNTHE-FOG, L., TALMAN, M.L. eta HOLMGAARD, R. 2021. «Mesenchymal stem cell therapy of acute thermal burns: a systematic review of the effect on inflammation and wound healing». *Burns*, **47**, 270-294.
- [77] WANG, M., XU, X., LEI, X., TAN, J. eta XIE, H. 2021. «Mesenchymal stem cell-based therapy for burn wound healing». *Burns & trauma*, **9**.
- [78] ELLOSO, M., KAMBLI, A., AJAZ, A., VAN DE KAMP, A. eta JESCHKE, M.G. 2020. «Burns in the Elderly Potential Role of Stem Cells». *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 4604.

GLOSARIOA

BeLSE *Bioengineered living skin equivalents*; Ingeniaritza biologikoz ekoiztutako azalaren baliokide biziak

bFGF *Fibroblast growth factor*; Fibroblastoen hazkuntza faktorea

BPSs *Biopolymeric porous scaffolds*; Aldamio porotsu bio polimerikoak

DPT *Deep partial-thickness*; Erredura sakon eta lodiera partzialekoak

ECM *Extracellular matrix*; Matriz estrapelularra

ENMs	<i>Electrospun nanofiber meshes</i> ; Nano zuntz elektrohilduzko sareak
FT	<i>Full thickness</i> ; Sakonera guztian eragiten duten erredurak
FTG	<i>Full-thickness grafts</i> ; Larruazala sakonera guztian ordezkatzan duten injertoak
GAG	Glukosaminoglikanoak
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> ; Granulozito eta makrofagoen aktibazio faktorea
IL	Interleukina,
MSC	<i>Mesenchymal stem cells</i> ; zelula ama-mesenkimalak
NK	<i>Natural killer</i>
NP	Nano partikulak
PEG	Polietilenglikola
PLGA	azido poli(laktiko-ko-glikolikoa)
SPT	<i>Superficial partial-thickness</i> ; Gainazaleko eta lodiera partzialeko erredurak
STG	<i>Split-thickness grafts</i> ; Lodiera partzialeko injertoak
TBSA	<i>Total body surface area</i> ; erredura batek larruazalean betetzen duen azalera
TGF-β1	<i>Transforming growth factor beta</i> ; Beta hazkuntza-faktore eraldatzailea
TNF-α	Tumore nekrosi faktore alfa

