

## 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)

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

**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 hauetan azaleko geruzak—epidermisa, dermisa eta/edo hipodermisa— kaltetuko dira; zenbait kasutan baita bestelako organo batzuk ere. Lesioak arinak badira, tratamendu berezi gabe sendatuko dira. Baina, larriak diren kasuan —lan honetan aztertuko direnak— tratamendua eraginkorra izan dadin terapia berezietara jo beharra dago. Gaur egun, erredura larriak tratatu eta azalaren egitura berreskuratzeko, merkatuan hainbat terapia daude: injertoak, eta ordeko dermikoak, bai oinarri zelularrekoak zein oinarri zelularrik gabekoak. Guztiekin erreduren tratamendurako erabilgarritasuna frogatu den arren, oraindik guztiek hobekuntzarako tarte da dutela ere ondorioztatu da. Hori horrela, terapia horietan oinarritutako berrikuntzak eta terapia edo teknologia berriak aztertzen ari dira, adibidez, injeniaritza genetikoak, 3D bio-inprimaketa, nano-partikuletan oinarritutako teknologia eta zelula ama-mesenkimalak (MSC) oinarritutako terapiak. Hori dela-eta, lan honetan merkatuan dauden terapia desberdinen ekintza mekanismoak, bakoitza zein kasutan erabili daitekeen eta dituzten abantailak eta desabantailak azalduko dira. Desabantaila horiek —prezioa, eraginkortasuna eta produkzioa batez ere— hobetzeko jarraitutako pausoak eta ikerkuntzan dauden terapiak ere aztertu dira. Terapia berri hauen ikerketak urriak dira, eta erronkak ugariak dira. Hala ere, uste da ikerkuntza berriak erredura larriak tratatzeko eraginkorrak izango direla.

1

\***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:** (Adibidea:) Ugarte, Paula; Igartua, Manoli; Hernández, Rosa María; Santos-Vizcaíno, Edorta (2023). «Azaleko erredurak: Gaur egungo egoera, terapia eskuragarriak eta etorkizuneko terapiak». Ekaia, 46, 2023 XX. (https://doi.org/10.1387/ekaia.22848)

Jasoa: ekainak 13, 2023; Onartua: martxoak 26, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2024 UPV/EHU



HITZ GAKOAK: Erredurak, etiopatologia, fisiopatologia, epidemiologia, terapiak, tratamenduak, zeluletan oinarritutako, matrice 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.*

## 1. SARRERA

Erredurak azalean edo bestelako ehunetan sor daitezkeen lesioak dira. Lesio horien ondorioz, azal zein ehunetako zelula batzuk edo guztiak hil egiten 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 honek, erikortasuna eta heriotza eragin ditzake [3,4]. Munduko Osasun Erakundearen arabera, mundu mailan urtero 11 mila milioi erredura agertzen dira; horietatik 180.000 heriotza eragin dezaketen lesio larriak izanik [1,2,5].

Mundu mailan laugarren trauma ohikoenak dira erredurak, prebalentzia handiagoa izanik garapen bideko edo garatu gabeko herrialdeetan [6]. Aipatutako herrialde hauetan, 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, sortzen duten ospitalizazio luzeak, desgaitasunak eta heriotzak direla-eta kostu altua suposa dezakete. Gutxi gorabehera, lesio horien prebentzioak eta tratamenduak urtero 2 mila milioi dolarreko gastua suposa dezake [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].

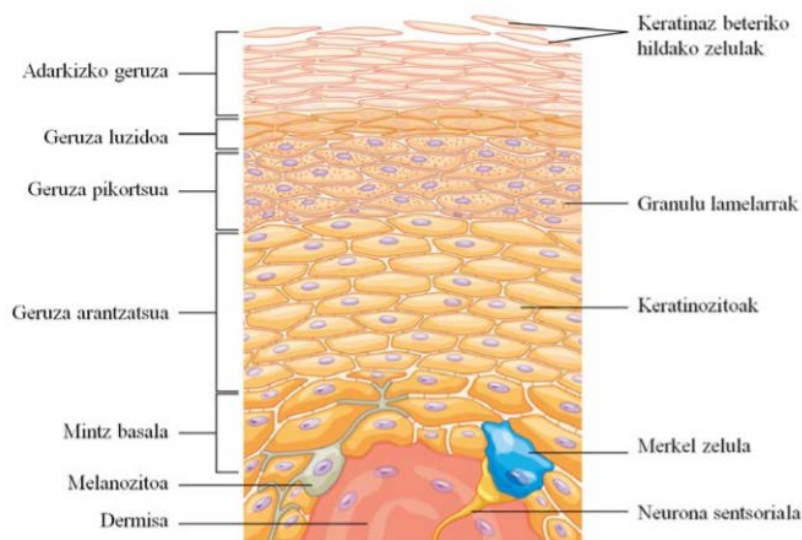
Erredura larri eta sakonen tratamendua erronka handia da, pazientearen ongizatea eta lesioa sendatzea ez baita lan makala. Gaur egun horretarako hainbat tratamendu daude, injertoak txertatzea, zelulak dituen zein zelularik gabeko matrize estrazelularren (ECM) erabilera etab. Bestalde, erredura larrien tratamendurako beste terapia eta teknologia batzuk ere aztergai daude, 3D bio-inprimaketak 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 ezagutarazi 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 desberdinu daitezke. Makroskopikoari dagokionez, ildoak eta tolesturak daude. Mikroskopikoan, berriz, bi geruza nabarmenduko dira: epidermisa eta dermisa. Bestalde, larruazalpeko ehunaren gainean hipodermisa egongo da, larruazalaren mugikortasunaz arduratuko dena.

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



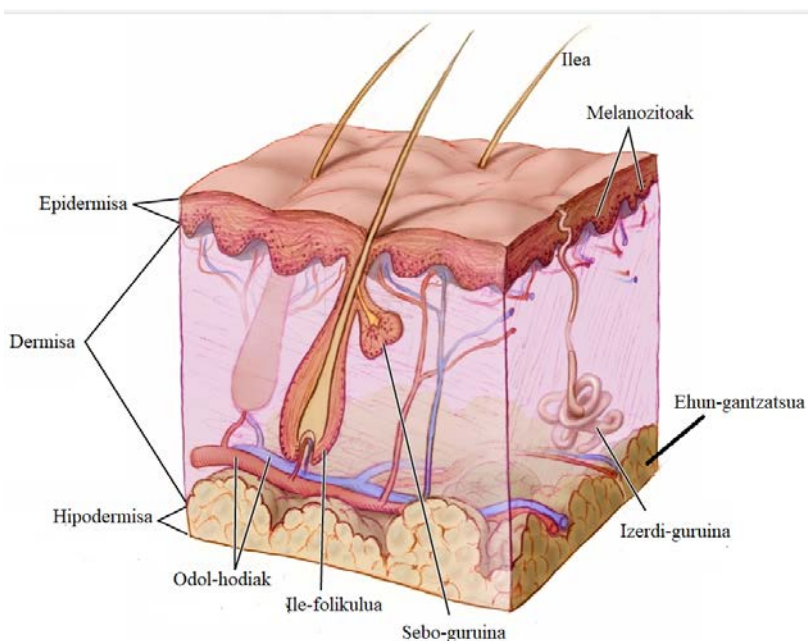
**Irudia 1:** (moldatua) Epidermisaren egitura: geruzak eta zelulak. [8]

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. Bertan emango 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, bertan emango da keratinozitoen heltze prozesuko bigarren urratsa; zelulen heriotza eta nukleoaren galera. Nukleoa galdu duten zelula hauei korneozito deitzen zaie. Geruza luzidoa azala lodiagoa den lekuetan soilik agertuko da. Azkenik, kanpo

ingurunearekin kontaktuan, adarkizko geruza dago. Korneozitoz osatuta dago, eta gutxi gorabehera 28. egunean zelula horiek deskamazioz galtzen dira [9]. Hesi funtzioa duen larruazaleko lehenengo egitura da, berak mugatzen baitu kanpo patogenoen sarrera eta berak saihesten du ur eta elektrolitoen galera.

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



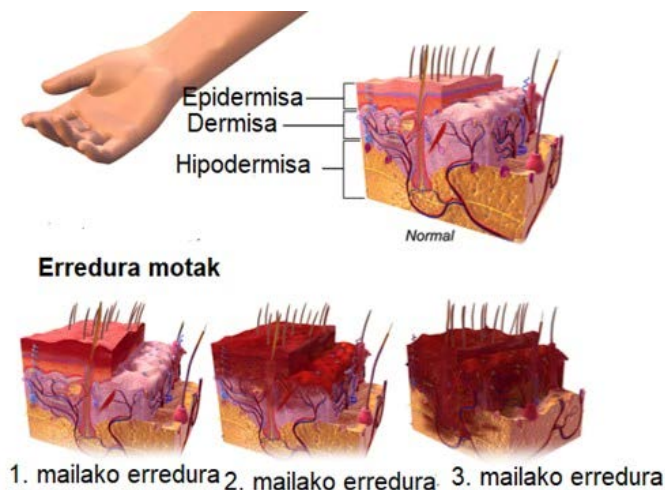
**Irudia 2:** (moldatua) Larruazaleko egitura: Dermiseko larruazal-eranskinak eta odol-hodiak [10].

Hipodermisa, aipatu bezala, larruazalpeko ehunaren gainean dago, eta azalari tolesteko gaitasuna eta mugikortasuna eskaintzen dizkio [9]. Bestalde, hemen dauden ehun-adipotsu, 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 larriek, tratatzen ez badira, infekzioak eta bestelako kalte multiorganikoa sor ditzakete.

Sakoneraren arabera, lehenengo mailako erredurak, bigarren mailakoak eta hirugarren mailakoak daude. Lehenengo mailakoak, epidermisekoak edo gainazalekoak, oro har, 4-5 egunetan 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 erredurak (*full thickness*, FT) daude. Azken horiek larruazala sakonera guztian zehar kaltetuko dute. **3. irudian** ikus daiteke gradu desberdinetako erreduren eragina [3,7,13].



**Irudia 3:** (moldatua) Larruazal osasuntsua eta geruzak erredura mota desberdinen ondorioz kaltetuta [14].

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

**Taula 1:** Erreduren kokapenaren, larritasunaren eta sakoneraren arabera sailkapena [7].

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

Erredura larrienean, kalte lokala zein sistemikoa eragin dezakete; eta kasu honetan azaleko beste lesio batzuekin alderatuz, kaltea ez da berehala konponduko. Erredurek eragindako kalte lokalei dagokienez, larruazaleko geruzetan eta barnerago dauden ehunetan nekrosi koagulazaila 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 kanpoaldea iskemia gunea dago, eta hor batez ere, odol-perfusioaren jaitsiera ematen da. Gune horretan tratamendua eraginkorra bada bertako zelulak babestu daitezke eta zauria konpondu daiteke, baina fase hau oso aurreratua bada zelulen nekrosia sor daiteke. Hildako ehunen eraginez hantura bitartekariak askatuko dira, basodilatazioa eragin eta, ondorioz, larruazalaren iragazkortasuna areagotu eta edema sortuko dute. Edema ematen den azken gune horri hiperemia edo hantura gunea deritzo, eta larruazalaren % 25a baino gehiago betetzen duten erreduren kasuan kalte sistemikoak eragin ditzake.

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

Shock horretan zehar hiru fase nagusi azter daitezke. Hasieran, lesio gunean basodilatazioa emango da eta, ondorioz, hantura bitartekariak —TNF- $\alpha$ , IL-1 eta IL-6, GM-CSF [20] etab.— askatuko dira. Bitartekari hauek kalte larriak eragingo dituzte; kasurik larrienean heriotza ere eragin dezakete.

Jarraian, kapilarren iragazkortasuna areagotu eta edema, shock hipobolemikoa eta bihotz-gutxiegitasuna agertuko dira. Fase honi intoxikazio fasea edo fase hipobolemikoa deritzo. 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 beraien 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 orbainen sorrera murriztea dira [21].

Erredura larrienen kasuan bestalde, koagulopatiaren prebentzioa, tronbo-embolismorako profilaxia, elikadura osagarriak 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 zilarreko krema, zilar nitratozko soluzioa etab.— aipa daitezke [24,25]. Hauen eraginez beraz, mikroorganismoek eragindako infekzioak saihestu eta ondorioz sepsi eta heriotza-tasak murrizten dira [24]. Baina, konposatu hauek eragin zitotoxikoa izan dezaketela ere gogoan izan behar da [25]. Bestalde, kasu konkretu batzuetan antibiotiko sistemikoak erabili daitezke; sulfanilamidak eta zefalosporinak batez ere [26].

##### **4.1. Azaleko injertoak**

Azaleko injertoak ordezeko terapia mota bat dira. Larruazalak bere barrera eta babes funtzioak galdu dituen erabiltzen dira, esate baterako, erredura larrienen tratamenduan. Gorputzeko gune bateko



azala —osasuntsu dagoena— 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 pertsona beraren azala izango da. Kasu batzuetan epidermis guztia eta dermisaren gainazaleko herena soilik txertatuko dira; 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 hauek dira gehien erabiltzen diren ordezeko terapiak dituzten abantailengatik: ezaugarri fisiologiko normalak, erabateko bio-bateragarritasuna (% 100), erositotasuna, pertsonaren biziraupenaren 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, 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 daude. Azaleko injerto horien eraginez, azala kendu den gunea —gune emailea— ere kaltetu daiteke; narritadura, infekzioa, gehiegizko mina, orbaintzea, pruritoa eta hipo edo hiperpigmentazioa eraginez eta horiek tratatzea ere beharrezkoa izaten da askotan [35,36].

Allograft injertoei dagokienez, behin-behineko terapia gisa erabiliko dira, autograft injertoen aurretik. Kasu horietan azal osasuntsua hildako pertsona baten azaletik lortuko da. Hildako pertsonaren azala kaltetutako gunean jarriko da, apositu bat balitz bezala. Injerto horien eraginez, keratinozitoen hazkuntza bermatu eta, ondorioz, azalaren birsorkuntza egokia emango 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 guneko mugikortasuna bermatuko dute. Baina allograft injertoetan, zenbait arazo ager daitezke: giza immunoeskasiaren birusa (GIB) eta hepatitisa pairatzeko arrisku handiagoa, odolaren hornidura mugatua eta erreakzio immunologiko eta hipersentikortasun erreakzio gehiago. Bestalde, etika ikuspuntutik —erlijio eta etnia batzuetan— ere ez omen da guztiz zuzena allograft injertoen erabilera [37].

Azaleko injertoekin amaitzeko, xenograft injertoak aipatuko dira, eta hauek 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: entzefalitisa eta txerrien errotabirusa, esate baterako. Hauekin baskularizazio arazo gehiago agertu eta zelulen heriotza gehiago sor daitezke. Orain arte gehien erabili den azala txerriena izan da, bideragarritasun erraza 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 erredura larrien tratamendurako gold-standar-a autograft injertoak diren arren, eskuragarritasun mugatua dela-eta, eta allo- edo xenograft injertoek ere erabiltzerako orduan arazoak ekar ditzaketenez, erredurak 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 ECM-a imitatuko duten biomaterialekin —ordezeko dermikoekin— ordezkutzen da. Biomaterial horiek naturalak edo sintetikoak izan daitezke, eta ehunen birsorkuntza eta desberdintzapena faboratuko dute [43].

Era berean, ordezeko dermiko horiek ordezkutzen dituzten geruzen arabera 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 —ordezeko dermiko naturala— eratuta dagoena.

##### 4.2.2. *Epidermisa eta dermisa ordezkutzen diuztenak*

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, ez-egonkorrak direlako eta garestiak direlako. Arazo horiei 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 bir-baskularizazio egokia eragiten dute. Bestalde, bi dermikoek elastina eta kolageno mailak areagotu eta orbainen kalitatea —propietate estetikoak— hobetzen dituzte. Dena den baina, 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 sakonen tratamendurako egokiak dira [43]. Aurrez aipatutako abantailaz gain, samur 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 ingeniarietza 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

dimentsiotako egitura bat lortuz. Egitura hori, kaltetutako gunean jarritz—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 erabilera ere aztertzen ari dira, zelula ama-mesenkimalena hain zuzen [53].

Oro har, BeLSE-ek azal naturalarekiko antzekoak izan behar dute, bai egituralki eta baita funtzionalki ere. Berehala erabiltzeko prestatuak daude eta gainera, horiekin pazientearen ehunarekiko onarpena eta sendaketarako gune egoki bat lortu nahi da. BeLSE-ak duten geruza kopuruaren arabera eta egitura anatomikoaren arabera sailka daitezke [53].

#### 4.3.1. *Epidermisekoak —keratinozitoak—:*

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

Azal osasuntsuan, keratinozitoak arazorik gabe heltzen dira, baina azaleko lesioren 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 samur isolatu eta hazi daitezke zelula kultiboetan [54,55]. Keratinozitoek, baina, kasu batzuetan hipopigmentazioa eragiten dute, eta hori saihesteko, keratinozitoez gain, melanozitoak ere txertatu behar dira ECM-an [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. *Dermisekoak —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, ECM-ko proteina garrantzitsuenak —kolagenoa, elastina, bio-molekulak etab.— ekoizten dituzte. Bestalde, zelula horiek funtzio parakrinoa ere badute, hau da, hazkuntza-faktore eta interleukinak ekoiztu eta zauri gunera eramaten dituzte. BeLSE horiek erabiltzerakoan 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 lortu asmoz, keratinozitoak eta fibroblastoak dituzten terapiak ere badaude. Horiek FT erreduretan erabili daitezke. Azalaren birsorkuntza mekanismo ezberdinen eraginez emango da eta, beraz, birsortzea azkarragoa izango da. Lehenengo fibroblastoen funtzioak berreskuratuko dira, jarraian, zauriaren oinarria konpontzen hasiko da keratinozitoek migratu eta zauriaren estalketa eman ahal izateko. Terapia konbinatuen helburuak, batik bat, oxigeno maila egokiak eta ehunetako onarpen egokia lortzea dira. Merkatuan dauden aukeren artean [APLIGRAF®](#) [59] edo [ORCEL®](#) aipa daitezke [55,60].

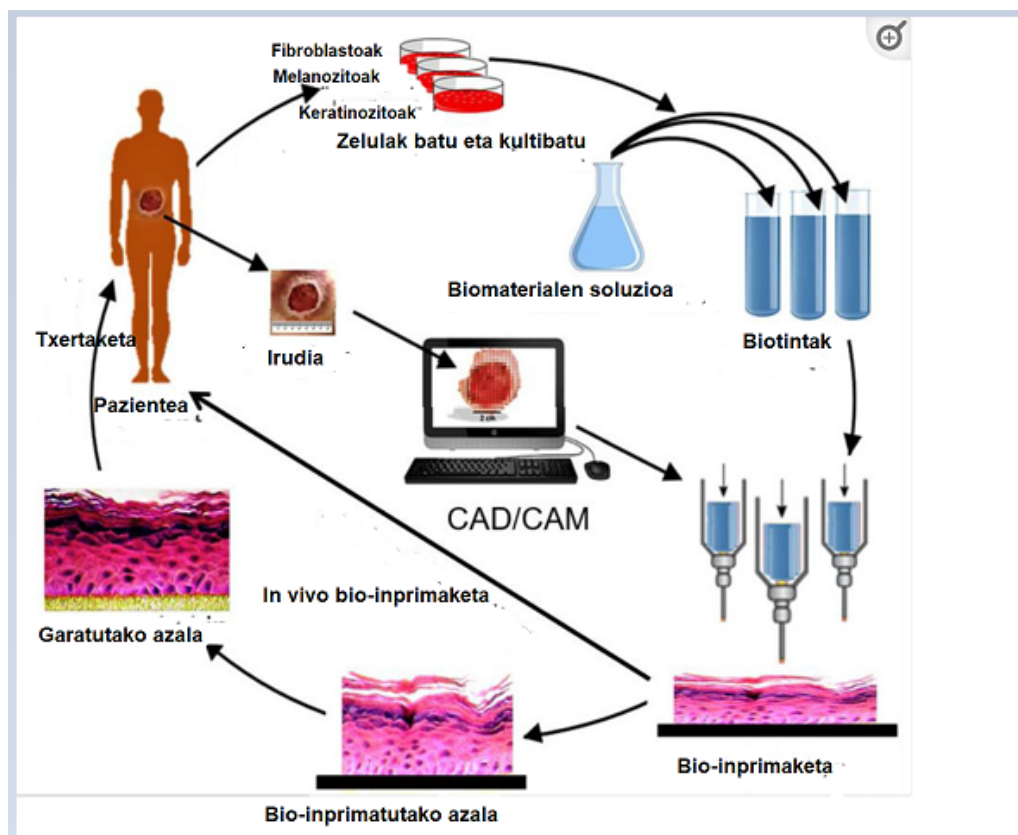
Aurreko guztia kontuan hartuta, zelulen erabilera erreduren tratamenduan eraginkorra izan daiteke, baina oinarri zelularreko terapiak, guztiek bezala, badute zer hobetu. Terapia horien erronka nagusienak aplikazioa eta produkzioa dira. Bestalde, ez dago garbi zenbat zelula behar diren terapia eraginkorra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

#### 4.4. Etorkizuneko terapiak

Oro har, etorkizuneko terapien helburuak zaurien sendaketa azkarrago bat lortzea, azalaren berezko barrera funtzioa berreskuratzea, infekzioen prebentzioa, mina murriztea, azalaren anatomia eta fisiologiaren erabateko heldzea lortzea eta epe luzerako itxura estetikoa hobetzea dira. Gainera, terapia berriekin prozesu automatizatu eta estandarizatua lortu nahi da, efizientzia handitu eta kostua murriztuko dituen [62]. Etorkizunean erabili ahal izango diren zenbait metodo aztertzen ari dira, esate baterako, ingeniarietza genetikoak, 3D bio-inprimaketak, nano-medikuntza/nano-teknologia eta aurrez aipatutako MSC-ak.

Ingeniarietza genetikoaren eraginez batez ere, beste terapiekin sor daitezkeen erreakzio immunologikoak murriztea lortu nahi da. Terapia horien eraginez zelula emaileen geneak aldatu eta horrela T zelulen estimulazioa edo NK-en lisia saihestuko da. Horretarako, zelulen bankuak erabiliko dira; edozein pazienterentzako eskuragarri egongo diren zelulak lortzeko. Baina, aldaketak ondo egiten ez badira, gene mutagenikoak eratu daitezke, eta ondorioz, pazientearengan espero ez diren erreakzioak ager daitezke [62].

Oinarri zelularrik gabeko ordezkari dermikoaren zein terapia zelularren eragozpen nabarmenena baskularizazio eskasia da eta hau konpontzeko 3D bio-inprimaketak eratu dira [63]. Transplanterako gertu dauden azaleko ehunak lortzea da helburua. Horretarako ordenagailu baten eraginez azalaren antzerakoak diren egiturak eratuko dira, **4. irudian** ikus daitezkeen prozesua jarraituz [64].



**Irudia 4:** (moldatua) 3D bio-inprimaketak lortzeko prozesua [65].

Teknologia aurreratu horrek aurrekoekin alderatuz zenbait abantaila ditu: estratifikazio zehatza baimentzen du, azalaren sorkuntzarako propietate hobek eskaintzen ditu berezko azalarekin dituen antzekotasunagatik eta baskularizazio sarea eratzeko potentziala dauka, hau da, odol-hodiak bio-inprimatzea posible da. Horrela, bai oxigeno zein elikagaiak barneratu eta hondakinak kanporatzea lortuko da. Baina, melanozito, sebo-guruin, gantz-guruin eta ile-folikuluak ezingo dira txertatu. Horiek txertatzeko aurrerago aipatuko diren MSC-ak erabil daitezkeela uste da [66].

Kasu hauetan erreduren larritasun eta sakoneraren arabera, epidermisa soilik, dermisa soilik edo geruza guztiak daramatzaten 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].

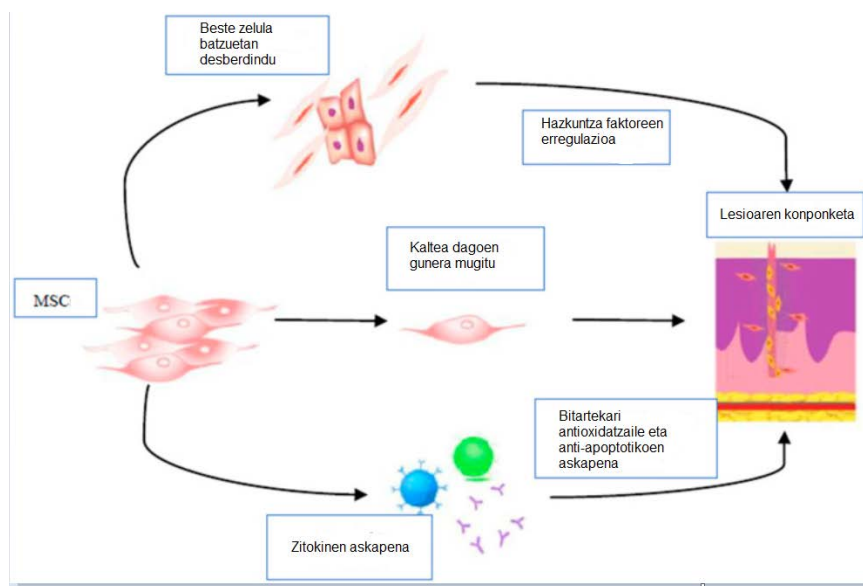
Hainbat nano-partikula daude, erabilien artean metalikoak, polimerikoak eta liposomak aipa daitezke. NP metalikoek ekintza antimikrobiano eta antiinflamatorioa dute. Baina, eragiten duten toxikotasunagatik horien *in vivo* aplikazioa mugatuta dago [70].

NP polimerikoak oro har, bio-bateragarriak eta bio-degradagarriak dira eta, garraiatzaile funtzioa dute. Farmakoak NP polimerikotan kapsularatu, disolbatu edo dispersatzen 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 kapsularatu daitezke, horrela, hazkuntza-faktoreak babestuz, askapen kontrolatua bermatuz eta fibroblasto eta keratinozitoen proliferazioa baimenduz [70,71,72,73].

Liposomak bestalde, NP polimerikoen antzera, garraiatzaile funtzioa dute eta beraz bertan garraiatzen duten substantziaren arabera ekintza desberdina eragingo dute. Gainera, hauen izaera anfipatikoari esker, farmako hidrofilo zein hidrofoboak garraiatu dezakete.

Nano-zuntzak aldiz, ECM-rekiko duten antzekotasunagatik, azalaren zelulentzako behin-behineko euskarri gisa joka dezakete. Bestalde, nano-zuntz horietan osagai bio-aktiboak kapsularatu edo garraiatu daitezke [70]. NP polimerikoak nano-egitura hauekin erabiliz gero, efektu sinergikoa lortuko dela diote ikerketa batzuek [73].

Azkenik, etorkizuneko terapia gisa, oinarri zelularreko terapietan aipatutako MSC-ak aztertuko dira. MSC horiek duten ekintza immunomodulatzaileraren eta birsorkuntzarako duten ezaugarriari esker, ez da harritzekoa erredurak bezalako azaleko lesioen tratamenduetan erabiltzea [53]. Zelula horiek hainbat ehunetatik lortu daitezke: hezurra, ehun-adipotsua, zilbor-hestea etab [74]. Gehienetan, MSC-en helburua efektu parakrinoa lortzea da [53]. Era honetan, azalaren birsorkuntzarako beharrezkoak diren hazkuntza-faktoreak, zitokinak eta ECM-ko proteinak askatuko dituzte, **5. irudian** ikus daitekeen gisan [53,74,75,76]. MSC-ak, batez ere, hantura, proliferazio eta heldze faseetan eragingo dutela uste da [77].



**Irudia 5:** (moldatua) Zelula mesenkimalatik abiatuz lesioak konpontzeko ematen diren 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 erabili daitezkeen aztertu da.

Oinarri zelularrik gabeko ordezko dermikoak eta oinarri zelularreko terapiak aipatutako desabantaila horri aurre egiteko erabili daitezkeen arren, horiek ez dute azala osotasunean ordezkatuko. Azken urteotan, ordezko terapiari ahalik eta etekin handiena atera asmoz, ingeniariaritzaren genetikoan oinarritutako terapiak, 3D bio-inprimaketak, nano-partikulen bidezko teknikak eta MSC-tan oinarritutako terapiak garatu dira.

Laburbilduz, erredura larrien aurkako terapia asko dauden arren, bat ere ez da % 100ean 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. Guzti horri aurre egiteko beharrezkoa da terapia edo teknologia bakoitzarekin ikerketa gehiago egitea. Gainera, egindako ikerketa gehienak animalietan egindakoak dira, beraz, entsegu klinikoaren beharra egongo litzateke, segurtasuna eta eraginkortasuna 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, lesio hauen ondorioz agertutako erikortasun eta heriotzatasak murriztuz.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1]. Burns [Internet]. Who.int. 2018 [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. 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 [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-and-classification-of-burn-injury> (2021ean eguneratua).
- [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 [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. Eskuragarri: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:502\\_Layers\\_of\\_epidermis.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:502_Layers_of_epidermis.jpg). (2022an eguneratua).
- [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. [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. 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]. Standfordhealthcare.org 2017 [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. Eskuragarri: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/skin-hair-and-nails/burns/types.html> (2022an eguneratua).
- [13] Burns [Internet]. Cleveland Clinic. [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. Eskuragarri: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/12063-burns>
- [14] First aid for burns. [Internet]. DoveMed. [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. 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. [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. Eskuragarri: <https://repositorio.ecr.edu.co/roda/OVAS/rehabilitacion/fisiopatologia/necrosis.html#:~:text=%2DNECROSIS%20COAGULATIVA%3A%20Ocurre%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 BAYRAMBGURLER, 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 [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. 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. [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. Eskuragarri: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-deep-burns?topicRef=819&source=see\\_link](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 antibiótica en el paciente quemado [Internet]. Guiaprioam.com. [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. 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 [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. 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. [2022ko maiatzak 31 kontsultatuta]. 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 history, indications, technique, physiology and experience: 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., GOEL, 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 synthetic 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 [2024ko otsailak 29 kontsultatuta]. Eskuragarri: [https://www.youtube.com/watch?v=-wmAce4ZHZI&ab\\_channel=CosmeticSurgeryNashik](https://www.youtube.com/watch?v=-wmAce4ZHZI&ab_channel=CosmeticSurgeryNashik)
- [47] Aleamed. «Integra meshed dermal regeneration template 3d animation» en [Internet]. Youtube; 2022. [2024ko otsailak 29 kontsultatuta]. Eskuragarri: [https://www.youtube.com/watch?v=c0RalcW0BBI&ab\\_channel=Aleamed](https://www.youtube.com/watch?v=c0RalcW0BBI&ab_channel=Aleamed)
- [48] PARAMASIVAM, T., MAITI, S.K., PALAKKARA, S., MOHAN, D., MANJUNTHAACHAR, 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. [2024ko otsailak 29 kontsultatuta]. Eskuragarri: [https://www.youtube.com/watch?v=81XCnYxMC5s&ab\\_channel=WoundCareEducationInstitute](https://www.youtube.com/watch?v=81XCnYxMC5s&ab_channel=WoundCareEducationInstitute)
- [59] HMP. «Apligraf Mechanism of Action» 2021.mp4 [Internet]. Vimeo; 2022. [2024ko otsailak 29 kontsultatuta]. 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] KOGELNBERG, S.V., YUE, Z., DINORO, J.N., BAKER, C.S. eta WALLACE, G.G. 2018. «Three-dimensional printing and cell therapy for wound reappear». *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. «Bioprinting 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., SORIOANO, 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.