

## Υποκατάστατα Δέρματος

### Skin Substitutes

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μετά την ανακάλυψη του πρώτου τεχνητού δέρματος το 1969, η επιστήμη και τεχνολογία της επούλωσης των τραυμάτων και ελκών προχώρησε με πολύ γρήγορους ρυθμούς. Το αυξανόμενο ενδιαφέρον για την καλύτερη αντιμετώπιση των εκτεταμένων εγκαυμάτων και των χρόνιων ελκών, σε συνδυασμό με τις νέες εφαρμογές των βιο-υλικών και της μηχανικής ιστών, έδωσαν ώθηση για την ανάπτυξη μιας μεγάλης γκάμας νέων υλικών, όπως είναι τα υποκατάστατα δέρματος. Πρόκειται για μοσχεύματα ή δερματικά επιθέματα τα οποία μπορούν να έχουν βιολογική, συνθετική ή βιοσυνθετική προέλευση και προορίζονται για την προσωρινή ή μόνιμη κάλυψη των τραυματικών επιφανειών. Οι ιδανικές ιδιότητες ενός υποκατάστατου δέρματος, καθορίζονται από τα χαρακτηριστικά που αναπαράγουν ή εξασφαλίζουν τη φυσιολογική δομική και λειτουργική κατάσταση του δέρματος και της επιδερμίδας. Παρότι έχουν δοκιμαστεί διάφορα υλικά και μέθοδοι για τη δημιουργία ενός μόνιμου υποκατάστατου δέρματος, μέχρι τη σύγχρονη προηγμένη τεχνολογία των καλλιεργημένων δερματικών μοσχευμάτων, τα αυτομοσχεύματα παραμένουν ακόμα το απαραίτητο υλικό αναφοράς, όσον αφορά τη μόνιμη αποκατάσταση των μεγάλων δερματικών ελλειμμάτων. Η μελλοντική πρόοδος στις επιστήμες της επούλωσης και της νανο-βιοτεχνολογίας, αναμένεται να ξεπεράσει τα σημερινά εμπόδια του μεγάλου χρόνου και υψηλού κόστους παρασκευής, της μικρής διάρκειας ζωής και άλλων ανασταλτικών παραμέτρων, ώστε να ανοίξει ο δρόμος για την ευρεία χρήση των υποκατάστατων δέρματος στη θεραπεία των οξέων και χρόνιων τραυμάτων. Η κατανόηση πάντως των ιδιοτήτων και των εφαρμογών του κάθε προϊόντος είναι σημαντική σε κάθε περίπτωση, για τη βέλτιστη και ωφέλιμη ενσωμάτωσή του στην καθημερινή κλινική πρακτική.

#### Ε. ΦΡΑΓΚΟΥ

MD, MSc Νανο-βιοτεχνολογίας,  
MSc Φαρμακευτικής Τεχνολογίας,  
Α΄ Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ

*Λέξεις κλειδιά: δερματικά μοσχεύματα, υποκατάστατα δέρματος, αλληλομοσχεύματα, ομοιομοσχεύματα, ξενομοσχεύματα, ετερομοσχεύματα, αυτομοσχεύματα, τεχνητό δέρμα, συνθετική επιδερμίδα, καλλιεργημένα μοσχεύματα*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμετώπιση των θερμικών εγκαυμάτων μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό χειρουργικό πρόβλημα. Όταν τα εκτεταμένα και ολικού πάχους εγκαύματα δεν επικαλύπτονται άμεσα με δερματικά μοσχεύματα, μπορεί να οδηγήσουν πολύ γρήγορα σε θάνατο λόγω σήψης ή πολυοργανικής ανεπάρκειας<sup>1</sup>.

Η απώλεια υγρών, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ο πόνος, η τοξιναιμία και η σηψαιμία είναι ορισμένες μόνο από τις πιθανές συστηματικές επιπλοκές στους εγκαυμάτιες. Παράλληλα, η διαδικασία της επούλωσης έχει να αντιμετωπίσει πολλούς ανασταλτικούς παράγοντες, που οδηγούν συχνά στη δημιουργία ουλώδους και ρικνωτικού ιστού, με απώλεια της φυσιολογικής δομής και λειτουργικότητας του δέρματος (π.χ. ελαστικότητα, θερμоруθμιση, αφή, επίδρωση, σύνθεση βιταμίνης D κ.ά.)<sup>2</sup>.

Η ανεπάρκεια σε δότριες επιφάνειες δερματικών μοσχευμάτων και ιδίως στα εκτεταμένα εγκαύματα αποτελεί ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα, εφόσον η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι άμεσα συνυφασμένη με την εφαρμογή των δερματικών αυτομοσχευμάτων<sup>1</sup>. Το πρόβλημα αυτό και η επιτακτική ανάγκη για την επίλυση του οδήγησαν στην αναζήτηση μιας εναλλακτικής λύσης και στη δημιουργία των πρώτων βιοσυνθετικών δερματικών υποκατάστατων.

Ο όρος «υποκατάστατο δέρματος» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1980, ενώ το πρώτο γιγάντιο βήμα στον τομέα αυτό είχε ήδη πραγματοποιηθεί από το 1969, όταν δημιουργήθηκε το πρώτο «τεχνητό δέρμα». Μέσα στο 2000, η χρήση του τεχνητού δέρματος πέτυχε να μειώσει το ποσοστό θανάτων ασθενών με εγκαύματα μεγαλύτερα του 70% της συνολικής επιφάνειας σώματος (TBSA), από το 100% στο 40%<sup>3</sup>.

Μία εξίσου σημαντική πρόκληση, για την επιστήμη της επανορθωτικής χειρουργικής, αφορά στη διαχείριση των χρόνιων ανοιχτών τραυμάτων, που αποτελούν ένα μεγάλο κοινωνικο-οικονομικό πρόβλημα στην εποχή μας. Η κατακόρυφη αύξηση των ποσοστών ορισμένων ασθενειών που ευθύνονται για τη δημιουργία δερματικών ελκώσεων (π.χ. διαβητικό πόδι, φλεβικά έλκη) οδήγησε σε αντίστοιχη αύξηση του κόστους λόγω των χρόνιων τοπικών θεραπειών με φάρμακα και επιδέσμους<sup>3</sup>.

Όλοι οι παραπάνω λόγοι, αλλά και η αληθινή ανάπτυξη των επιστημών της νανο-βιοτεχνολογίας, της μηχανικής ιστών και των βιο-υλικών άνοιξαν νέα

ερευνητικά πεδία και ορίζοντες εφαρμογών για τους τομείς των υποκατάστατων δέρματος και της επούλωσης των τραυμάτων και ελκών.

## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Όταν τα τραύματα και έλκη συνδέονται με κάποια πολυοργανική νόσο (π.χ. αρτηριοσκληρώση, θρομβοφλεβίτιδα, διαβήτης, αγγειίτιδες), η παραδοσιακή ιατρική προσανατολίζεται συνήθως στη συστηματική θεραπεία, ενώ η αντιμετώπιση σε τοπικό επίπεδο παραμένει συχνά συντηρητική ή παθητική. Από την άλλη πλευρά, οι καινοτομικές εφαρμογές των υποκατάστατων δέρματος, παράλληλα με τη συστηματική αγωγή, στοχεύουν στην ενεργητική θεραπευτική αντιμετώπιση των τοπικών παραγόντων που επηρεάζουν τη διαδικασία της επούλωσης.

Τα χαρακτηριστικά, επομένως, που πρέπει να αντιπροσωπεύουν τα δερματικά υποκατάστατα, καθορίζονται από τους τοπικούς θεραπευτικούς στόχους στο επίπεδο του δέρματος και επικεντρώνονται κατά κύριο λόγο<sup>4</sup>:

- Στον έλεγχο των μολύνσεων, της αφυδάτωσης και των παραγόντων που καθυστερούν την επούλωση, με ένα προστατευτικό περίβλημα που υποκαθιστά τη λειτουργία της επιδερμίδας (ανάλογο επιδερμίδας).
- Στη βέλτιστη επούλωση με την κυτταρική καθοδήγηση από τα αντίστοιχα συστατικά του ιδίως δέρματος (ανάλογο χορίου).

Επομένως, οι ιδιότητες του ιδανικού υποκατάστατου δέρματος, εξαρτώνται από τις παρακάτω παραμέτρους:

- Ανθεκτικότητα (αντοχή στην τάση, πίεση και ρήξη), ελαστικότητα και ταχύτητα επικόλλησης στην επιφάνεια του τραύματος.
- Διαπερατότητα υγρού-ατμών αντίστοιχη με του δέρματος, ώστε να παρέχει:
  - φραγμό στην απώλεια υγρών, ηλεκτρολυτών, πρωτεϊνών και θερμότητας και μείωση των ενεργειακών αναγκών.
  - διατήρηση της επιφανειακής υγρασίας και συγχρόνως αποφυγή της διαβροχής και αποδόμησης.
- Χαμηλή διαπερατότητα σε βακτήρια και άλλους ανεπιθύμητους παράγοντες και πρόληψη της μετάδοσης μολύνσεων και της φλεγμονής του τραύματος.
- Διατήρηση- κατά το δυνατό- της φυσιολογικής δομικής και λειτουργικής κατάστασης δέρματος- επιδερμίδας.
- Δυνατότητα ανάπτυξης νέου ιστού, ευνοώντας τις διαδικασίες ανάπτυξης και αποφεύγοντας παράλληλα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΤΑΙΡΕΙΑ	ΔΟΜΗ - ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	ΚΥΡΙΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ	
ΞΕΝΟ-ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ	OASIS	Healthpoint, Fort Worth, TX	Μήτρα από ακυτταρική εξωκυττάρια ουσία	Προσωρινή κάλυψη επιφανειακών και μερικού πάχους τραυμάτων / χρόνια έλκη μερικού βάθους
	Permacol	Tissue Science	Χόριο Laboratories, Andover, MA	Προσωρινή κάλυψη εγκαυματικών επιφανειών και καθαρών τραυμάτων μερικού πάχους
ΑΛΙΟΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ	Apligraf	Organogenesis, Inc. Canton, MA	- Νεογνικά κερατινοκύτταρα - Βόειο κολληγόνο εμπλουτισμένο με νεογνικούς ινοβλάστες	Σε μη επιμοθυσμένα χρόνια έλκη μερικού ή ολικού πάχους και σε χειρουργικά τραύματα
	OrCel	Ortec International, Inc. New York	- Νεογνικά κερατινοκύτταρα - Βόειο κολληγόνο (σπόγγος) - Νεογνικοί ινοβλάστες	Περιοχή δότρια / Χρόνια τραύματα / Ρικνωτικές ουλές πομφολυγώδους επιδερμόλυσης
	Alloderm	LifeCell, Branchburg, NJ	Ακυτταρικό χόριο	Βαθιά μερικού πάχους ή ολικού πάχους εγκαύματα και αντικατάσταση μαλακών ιστών
	Cadaveric skin	Διάφορες	Ακυτταρικό χόριο	Βαθιά μερικού πάχους ή ολικού πάχους εγκαύματα και αντικατάσταση μαλακών ιστών

τη δημιουργία ουλώδους ιστού και την υποξία.

- Μείωση του πόνου.
- Απουσία τοξικότητας, καρκινογενετικότητας και δημιουργίας αντιγόνων (ισοσυμβατότητα).
- Υψηλή αποτελεσματικότητα και χαμηλό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Χαμηλό κόστος.
- Ευκολία παρασκευής και χρήσης, απεριόριστη και άμεση διαθεσιμότητα.
- Δυνατότητες για αποστείρωση, χαμηλές απαιτήσεις συντήρησης, μεγάλη διάρκεια ζωής και εφαρμογής.
- Βελτίωση της εξωτερικής εμφάνισης και επομένως και της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενούς.

Στη διεθνή αγορά κυκλοφορεί μία ποικιλία υποκατάστατων δέρματος, που βρίσκουν διάφορες εφαρμογές, από τις απλές εκδορές μέχρι τα βαθειά έλκη, τις δυσε-

πούλητες κατακλίσεις και τα εγκαύματα 3ου βαθμού, που αντιστοιχούν σε ολοκληρωτική καταστροφή της επιδερμίδας και του χορίου και όπου δεν διασώζεται κανένα από τα στοιχεία από τα οποία μπορεί να ξεκινήσει η επαναεπιθηλιοποίηση του δέρματος (Πίνακας 1)<sup>2-4</sup>.

Οι χρήσεις τους μελετώνται και επεκτείνονται σταδιακά, με πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση δερματικών ελλειμμάτων διαφορετικής αιτιοπαθολογίας όπως:

- Θερμικά εγκαύματα
- Ελκώσεις του δέρματος λόγω δερματικών ή συστηματικών νόσων (π.χ. διαβητικό πόδι, φλεβικά έλκη, σκληροδερμία, υποδερματίτιδες, πομφολυγώδης επιδερμόλυση, νεκρωτική φασιίτιδα κ.ά.)
- Κατακλίσεις
- Τραύματα χειρουργικά ή από άλλα αίτια (π.χ. αφάιρεση όγκων, ατυχήματα)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. (συνέχεια)

	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΕΤΑΙΡΕΙΑ	ΔΟΜΗ - ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	ΚΥΡΙΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
ΒΙΟΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ	Integra	Integra Life Science Corporation, Plainsboro, NJ	- Σιλικόνη - Μήτρα κολληαγόνου με γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG)	Μόνιμη κάλυψη σε βαθιά μερικού πάχους ή ολικού πάχους δερματικά ελλείμματα (απαιτείται αυτομόσχευμα για την τελική αποκατάσταση)
	Biobrane	UDL Laboratories, Inc. Rockford, IL	- Φιλμ σιλικόνης - Πλέγμα nylon - Κολληαγόνο	Προσωρινή κάλυψη σε επιφανειακά και μερικού πάχους εγκαύματα
	Suprathel	Instit. of Textile and Process Engineering, Denkendorf, DE	Μονοστρωματικό ακυτταρικό συνθετικό υλικό (DL-Lactatide)	Εγκαύματα μερικού πάχους και περιοχές δότριες
	TransCyte (Dermagraft-TC)	Advanced BioHealing, Inc, La Jolla, CA	- Σιλικόνη - Διχτυωτό nylon - Κολληαγόνο, φιβρονεκτίνη, γλυκοζαμινογλυκάνες GAGs, αυξητικοί παράγοντες	Μερικού πάχους εγκαύματα που δεν απαιτούν μεταμόσχευση και προσωρινή κάλυψη μετά από εσχαρεκτομή
ΑΥΤΟ-ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ	Epicel	Genzyme Tissue Repair Corporation, Cambridge, MA	Καλλιιεργημένα αυτόλογα κερατινοκύτταρα	Βαθιά μερικού πάχους ή ολικού πάχους εγκαύματα > 30% TBSA
	Cultured skin substitute	University of Cincinnati, Cincinnati, OH	- Αυτογενής επιδερμίδα - Αυτογενές δέρμα	Μόνιμη κάλυψη σε εγκαύματα μεγάλης επιφάνειας σώματος (TBSA) / Ατυχήματα και πολυτραυματίες

*\*Το Epicel® παρασκευάζεται με συν-καλλιέργεια αυτόλογων κερατινοκυττάρων μαζί με κύτταρα ποντικού, των οποίων περιέχει υποδείμματα. Για το λόγο αυτό, ο FDA κατατάσσει το Epicel® στα ξενομοσχεύματα.*

## ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Τα υποκατάστατα δέρματος ταξινομούνται στις παρακάτω κατηγορίες, ανάλογα με τη:

- Χρήση
  - Προσωρινά
  - Μόνιμα
  - Ημιμόνιμα
- Προέλευση
  - Βιολογικά μοσχεύματα (αλληλο-μοσχεύματα, ξενομοσχεύματα και καλλιιεργημένα δερματικά μοσχεύματα)
  - Συνθετική επιδερμίδα
  - Τεχνητό δέρμα (ημισυνθετικό ανάλογο χορίου)
  - Βιοσυνθετικά υποκατάστατα για προσωρινή κάλυψη (συνθετικά υλικά και βιολογικά ενεργές ουσίες)
- Δομή
  - Χοριακά
  - Επιδερμικά
  - Χοριο-επιδερμικά
- Σύσταση
  - Κυτταρικά
  - Ακυτταρικά

Τα ακυτταρικά υλικά υποστηρίζουν τον εποικισμό από αυτόλογα κύτταρα και το σχηματισμό νέου δέρματος. Τα κυτταρικά υποκατάστατα αντίθετα, παρέχουν άμεση λειτουργική αποκατάσταση του δέρματος.

Ανάλογα με τη φυσικοχημική τους σύσταση επίσης, τα δερματικά υποκατάστατα διακρίνονται σε:

- Βιολογικά (π.χ. μοσχεύματα, καλλιέργειες)
- Συνθετικά (συνθετική επιδερμίδα)
- Βιοσυνθετικά (τεχνητό δέρμα κ.ά.)

Στη διεθνή βιβλιογραφία, τα βιοσυνθετικά υποκατάστατα συμπεριλαμβάνονται συχνά στο γενικό όρο "Synthetic Substitutes".

### ΠΡΟΣΩΡΙΝΑ ΚΑΙ ΜΟΝΙΜΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ

Προς το παρόν, τα όρια του διαχωρισμού σε προσωρινά, μόνιμα ή ημιμόνιμα υποκατάστατα δέρματος εμφανίζονται κάπως ασαφή, αφού από τα υποκατάστατα που κυκλοφορούν αυτή τη στιγμή στη διεθνή αγορά, μάλιστα δεν υπάρχει κάποιο που να ανταποκρίνεται απόλυτα στον όρο της «μόνιμης» αναπήρωσης του δερματικού ελλείμματος<sup>3</sup>.

Σύμφωνα με τον τρόπο και το σκοπό της χρήσης τους πάντως, τα προσωρινά υλικά

- περιέχουν βιολογικά ενεργές ουσίες, που στοχεύουν στην ενεργοποίηση της αυτόλογης επούλωσης και τη μείωση του πόνου
- απορρίπτονται από τον οργανισμό ή πρέπει να αντικαθίστανται σε τακτά χρονικά διαστήματα
- χρησιμοποιούνται συνήθως σε επιφανειακά, μερικού πάχους εγκαύματα και καθαρά τραύματα περιορισμένης έκτασης και βάθους (π.χ. Permacol®, EZ DERM®, Suprathel®, Biobrane®, Transcyte®)

Αντίθετα, τα μόνιμα υποκατάστατα:

- περιέχουν βιολογικό ανάλογο του χορίου ή/και ζωντανά κύτταρα
- ενσωματώνονται, επαναγγειώνονται και αφομοιώνονται ολικά ή μερικά στην κοίτη του τραύματος
- συμπληρώνουν και αντικαθιστούν ένα μέρος του δερματικού ελλείμματος, ώστε να:
  - επιτρέψουν τη χρήση λεπτότερων αυτομοσχευμάτων στα βαθιά μερικού πάχους και στα ολικού πάχους εγκαύματα (π.χ. Integra®, Alloderm®)
  - προάγουν τη σταδιακή επούλωση των χρόνιων ελκών μέσω των τακτικών εφαρμογών τους, με έναν τρόπο χρήσης που στη συγκεκριμένη περίπτωση συγκρίνεται περισσότερο με τη χρήση ενός προσωρινού επιθέματος (π.χ. Apligraf®, Vitrix®, OrCel®)

Πριν από λίγα μόλις χρόνια, το αυτογενές δέρμα (αυτομοσχεύματα και κρημνοί) θεωρούνταν το μοναδικό μόνιμο υλικό για την αποκατάσταση των δερματικών ελλειμμάτων, αφού ο ανθρώπινος οργανισμός δε μπορεί για ανοσοβιολογικούς λόγους να δεχθεί ασύμβατο δέρμα. Μετά από τις πρόσφατες προόδους της βιοτεχνολογίας και της μηχανικής ιστών, στα μόνιμα (ή τουλάχιστον ημιμόνιμα) υποκατάστατα δέρματος κατατάσσονται αρκετά νέα υλικά, όπως είναι τα παρακάτω:

- βιολογικά ανάλογα χορίου
- επεξεργασμένα ακυτταρικά αλληλομοσχεύματα
- καλλιιεργημένα ζωντανά κύτταρα

Παρόλα αυτά, τα δερματικά αυτομοσχεύματα αντιπροσωπεύουν ακόμα το απαραίτητο υλικό αναφοράς, όσον αφορά τη μόνιμη αποκατάσταση των μεγάλων δερματικών ελλειμμάτων.

### ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ

#### Είδη βιολογικών μοσχευμάτων

Ανάλογα με τη γενετική σχέση μεταξύ του δότη και του λήπτη, διακρίνονται 4 είδη βιολογικών μοσχευμάτων:

- Αυτο-μοσχεύματα (autografts): αυτά προέρχονται από το ίδιο άτομο και μπορεί να αποτελούνται από
  - αυτογενές δέρμα μερικού ή ολικού πάχους
  - καλλιέργειες αυτόλογων δερματικών κυττάρων
- Ισο-μοσχεύματα ή συγγενικά μοσχεύματα (isografts or syngeneic grafts): ονομάζονται τα μοσχεύματα που προέρχονται από γονιδιακά πανομοιότυπο οργανισμό, όπως συμβαίνει σε ομοζυγωτικά δίδυμα αδέρφια
- Ομοιο- ή αλληλο-μοσχεύματα (homografts or allografts): όταν ο δότης και ο λήπτης του μοσχεύματος είναι γενετικά διαφορετικοί αλλά ανήκουν στο ίδιο ζωικό είδος π.χ. ανθρώπινα υποκατάστατα σε άνθρωπο, όπως:
  - συντηρημένος πτωματικός ιστός
  - μη συντηρημένα δερματικά μοσχεύματα από συγγενείς
  - αμνιακές μεμβράνες
  - ανθρώπινα καλλιιεργημένα μοσχεύματα από ακροποσθίες νεογνών
- Ξενο-μοσχεύματα (heterografts or xenografts): όταν ο δότης και ο λήπτης ανήκουν σε διαφορετικό ζωικό είδος π.χ. μόσχευμα προερχόμενο από δέρμα χοίρου σε άνθρωπο.

Τα διάφορα είδη των δερματικών μοσχευμάτων διακρίνονται ανάλογα με το πάχος τους σε

- Δερματικά Μοσχεύματα Μερικού Πάχους (ΔΜΜΠ: 0,10-0,70 mm):
  - ληπτά
  - ενδιάμεσα
  - παχεία
- Δερματικά Μοσχεύματα Ολικού Πάχους (ΔΜΟΠ):
  - περιλαμβάνουν την επιδερμίδα και τις δυο στιβάδες του χορίου

Τα ΔΜΜΠ μπορεί να τοποθετηθούν:

- ολόκληρα (για αισθητικούς ή λειτουργικούς λόγους)
- δικτυωτά (ανεπτυγμένα σε αναλογία 1:3 ή 1:6 για κάλυψη επιφάνειας πολλαπλάσιας από τη δότρια)

ή σπανιότερα

- σε μικρά τεμάχια (σαν γραμματόσημα)
- σε ελάχιστα τεμαχίδια (κινέζικη μέθοδος)

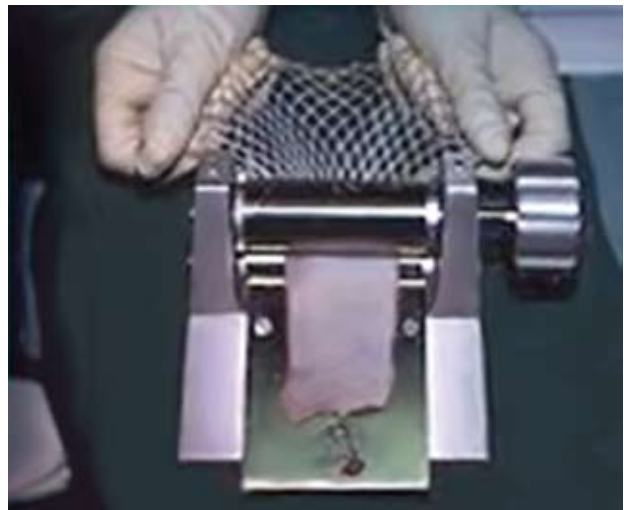
Τα Δικτυωτά Δερματικά Μοσχεύματα Μερικού Πάχους (ΔΔΜΜΠ) αποτελούν μία αξιοσημείωτη κατηγορία. Αρχισαν να χρησιμοποιούνται από το 1964, μετά την ανακάλυψη του δικτυωτού δερμοτόμου<sup>5</sup>, ο οποίος μετατρέπει την ενιαία λωρίδα δέρματος που έχει ληφθεί σε δικτυωτή. Το δικτυωτό αυτό μόσχευμα, μπορεί να καλύψει πολλαπλάσια επιφάνεια λόγω διάταξης, λύνοντας έτσι εν μέρει το πρόβλημα των περιορισμένων δοτριών περιοχών στα μεγάλα δερματικά ελλείμματα (Εικόνα 1). Τα ΔΔΜΜΠ παρουσιάζουν και άλλα πλεονεκτήματα, όπως ότι επιτρέπουν την έξοδο πύου, αίματος και εξιδρώματος<sup>6</sup>. Βασικό μειονέκτημα τους είναι ότι διατηρούν τη χαρακτηριστική εμφάνισή τους δίκην “πλάκόστρωτου” και παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα για την ανάπτυξη ουλώδους ιστού και ρικνώσεων.

### Υλικά για προσωρινή και για μόνιμη κάλυψη

Οι εγκαυματικές επιφάνειες μπορούν να καλυφθούν προσωρινά:

- α) με δερματικά ξενομοσχεύματα π.χ. από χοίρο που σήμερα πάντως δε χρησιμοποιούνται πολύ συχνά<sup>5</sup> (π.χ. OASIS®).
- β) με δερματικά ομοιομοσχεύματα που αποτελούν τον πλέον συνήθη τρόπο προσωρινής βιολογικής επικάλυψης και που φυλάσσονται σε τράπεζες δέρματος<sup>6-9</sup>.

Τα δερματικά ομοιομοσχεύματα και ξενομοσχεύματα προσκολλώνται στην κοίτη του τραύματος όπως



**Εικόνα 1.** Ο δικτυωτός δερμοτόμος μετατρέπει την ενιαία λωρίδα δέρματος που έχει ληφθεί σε δικτυωτή.

και τα αυτομοσχεύματα, αν και σύντομα ο οργανισμός τα αναγνωρίζει σαν ξένα και τα αποβάλλει μετά από μερικές ημέρες. Με την προσωρινή βιολογική επικάλυψη των εγκαυμάτων πάντως, μειώνονται οι απώλειες υγρών, ηλεκτρολυτών και θερμότητας, η πιθανότητα μόλυνσης και ο πόνος. Επίσης, δίνεται ο χρόνος να σχηματισθεί υγιής κοκκιώδης ιστός πάνω στον οποίο ενσωματώνεται πιο εύκολα το δερματικό αυτομόσχευμα<sup>6,7</sup>.

Εφόσον το έγκαυμα είναι ολικού πάχους ή βαθύ μερικού πάχους θα πρέπει να επικαλυφθεί με δερματικό αυτομόσχευμα μερικού πάχους. Τα δερματικά αυτομοσχεύματα μερικού πάχους λαμβάνονται με τη βοήθεια χειροκίνητου ή ηλεκτρικού δερμοτόμου και περιλαμβάνουν την επιδερμίδα και μέρος του χορίου, άλλοτε άλλου πάχους. Η περιοχή από όπου λαμβάνονται τα δερματικά μοσχεύματα (δότρια περιοχή) αφήνεται να επουλωθεί κατά 2ο σκοπό, αφού όπως και στα εγκαύματα μερικού πάχους, διασώζονται στο χόριο τα επιθηλιακά στοιχεία από τα οποία επιτελείται η ανάπτυξη του δέρματος<sup>8</sup>.

Η κάλυψη των εγκαυματικών επιφανειών δεν μπορεί να γίνει με δερματικά μοσχεύματα, όταν μετά την απομάκρυνση των εγκαυματικών εσχάρων αποκαλύπτονται τένοντες, οστά ή χόνδροι. Όταν τμήματα ιστού που έχει πλέον αποκοπεί από την κυκλοφορία της περιοχής-δότριας, τα μοσχεύματα δεν μπορούν να επιβιώσουν σε περιοχές με κακή αιμάτωση, αλλά ούτε και πάνω σε ιστό που έχει ακτινοβοληθεί, επιμολυνθεί ή ουλοποιηθεί. Στις παραπάνω περιπτώσεις, η κάλυψη του δερματικού ελλείμματος γίνεται με κρημούς,



**Εικόνα 2.** Αλλομοσχεύματα από τράπεζα δέρματος (Euro Skin Bank). Διατηρούνται σε διάλυμα γλυκερόλης στους +4°C. Διαθέτουν χώριο και επιδερμίδα και διατίθενται σε πλήρη ή δικτυωτή μορφή, ως υποκατάστατα για προσωρινή κάλυψη.

δηλαδή με κινητά τμήματα ιστών που μπορούν να μετατοπιστούν στην περιοχή-δέκτρια, ενώ διατηρούν την επαφή και την αιμάτωση από τα αγγεία της περιοχής-δότης μέσω ενός σχηματιζόμενου μίσχου.

Η επιλογή των διαφόρων υλικών και μεθόδων στη μεταμόσχευση δέρματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως π.χ. οι επιμέρους ιδιότητες των περιοχών δέκτης και δότης: θέση, δυσκολία λήψης, μορφολογία, χρώμα, ταχύτητα επαναεπιθηλιοποίησης κ.ά.

### Αλλομοσχεύματα

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια τα υποκατάστατα του χορίου προέρχονταν από βόειο ή χοίρειο κοιλιαγόνο. Σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως ανθρώπινα υποκατάστατα χορίου, με ή χωρίς επιδερμίδα, που προέρχονται από πτωματικούς δότες οργάνων και ιστών (Εικόνες 2-5). Σε αυτά έχει γίνει ελάχιστη επεξεργασία μετά από τη λήψη τους, ώστε να κατηγοριοποιούνται από το FDA σαν αλλομοσχεύματα που φυλάσσονται σε τράπεζες δέρματος και ιστών<sup>9</sup>.

Προσφέρουν προσωρινή προστασία του τραύματος και άμεση ανακούφιση από τον πόνο. Ο ιστός που δημιουργείται μετά από την τοποθέτηση αυτομοσχευμάτων σε περιοχές όπου έχει προηγηθεί τοποθέτηση πτωματικών αλλομοσχευμάτων (σε δικτυωτή μορφή ή χωρίς δικτύωση) παρουσιάζει καλύτερο αισθητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα από τις ουλές που εγκαταλείπονται από την τοποθέτηση αυτομοσχευμάτων απευθείας πάνω στην τραυματική περιοχή. Η αποκα-



**Εικόνα 3.** Πριν από την εφαρμογή τους, τα αλλομοσχεύματα ξεπλένονται σε χλιαρό διάλυμα φυσιολογικού ορού 0,9%.



**Εικόνα 4.** Έγκαυμα δεξιάς κνήμης, 3ου βαθμού, μετά από τον χειρουργικό καθαρισμό του νεκρού ιστού.



**Εικόνα 5.** Κάλυψη της εγκαυματικής επιφάνειας με δικτυωτά αλλομοσχεύματα.

τάσταση του κατεστραμμένου χορίου ελαχιστοποιεί τις ινώσεις και τη δημιουργία δύσμορφων και ρικνωτικών μετατραυματικών και μετεγκαυματικών ουλών<sup>12,13</sup>.

Προς το παρόν, το μεγαλύτερο ποσοστό των κέντρων εγκαυμάτων στις ΗΠΑ χρησιμοποιεί νωπά δερματικά

αλληλομοσχεύματα, τα οποία μπορούν να διατηρηθούν σε θερμοκρασία 4°C, το μέγιστο μέχρι 7-10 ημέρες, ενώ διατίθενται επίσης και κρυοσυντηρημένα μοσχεύματα στους -180°C, που μπορούν να διαρκέσουν για μερικά έτη. Πολλή συχνά όμως, οι απαιτούμενες ποσότητες δερματικών μοσχευμάτων, δεν μπορούν να είναι διαθέσιμες την ώρα του ατυχήματος. Από την άλλη μεριά, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος της απόρριψης των μοσχευμάτων λόγω της μεγάλης αντιγονικότητας του δέρματος, καθώς και της μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων (π.χ. HIV, HBV, HCV κ.ά.)<sup>10</sup>.

Οι παραπάνω παράμετροι ώθησαν τους ερευνητές στην επεξεργασία και διάθεση ανθρώπινων δερματικών αλληλομοσχευμάτων, που δεν παρουσιάζουν τους παραπάνω περιοριστικούς όρους χρήσης. Στη διεθνή αγορά πλέον, διατίθενται ακυτταρικά και μη ανοσοενεργά μοσχεύματα, από τα οποία έχουν αφαιρεθεί οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Λόγω των χαρακτηριστικών που παρουσιάζουν ως αλληλομοσχεύματα και όχι ξενομοσχεύματα, προσκολλήνεται ευκολότερα στην κοίτη του τραύματος. Διατηρούν τις ιδιότητες του δέρματος όσον αφορά την υφή, την ελαστικότητα και την αντοχή, αφού δεν επηρεάζεται η περιεκτικότητα του χορίου σε κολλαγόνο, ελαστίνη, πρωτεογλυκάνες και το σύστημα της βασικής στιβάδας. Έτσι αναγνωρίζονται άμεσα από το δέκτη σαν ανθρώπινος ιστός και επαναγγειώνονται γρήγορα από την κοίτη του τραύματος και τους γειτονικούς ιστούς, αντιμετωπίζοντας παράλληλα το αίσθημα του πόνου<sup>11</sup>. Τα επεξεργασμένα αλληλομοσχεύματα κατατάσσονται στα μόνιμα υποκατάστατα δέρματος και διατίθενται με τη μορφή διαφόρων εμπορικών προϊόντων όπως είναι το Alloderm® κ.ά.

Πρόσφατα, έχουν κυκλοφορήσει ανθρώπινα υποκατάστατα δέρματος αποστειρωμένα με γ-ακτινοβολία, που διατηρούν την επιδερμίδα πάνω από το χόριο (Promethean Health Sciences®, Pittsburg, PA, USA). Φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου, σε αντιμικροβιακό διάλυμα γενταμικίνης και πενικιλίνης μέσα σε αλουμίνιο, ενώ οι συγκεκριμένες συνθήκες φύλαξης τα προστατεύουν από τον ενδεχόμενο διαχωρισμό επιδερμίδας και χορίου, κάτι που ήταν σύνηθες στα κρυοσυντηρημένα αλληλομοσχεύματα.

### Αμνιακές μεμβράνες

Οι αμνιακές μεμβράνες (amniotic membranes) αποτελούν σήμερα ένα εύκολα διαθέσιμο βιολογικό υλικό, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επίθεμα (ανάλογο επιδερμίδας) για την προσωρινή κάλυψη εκτεταμένων



**Εικόνα 6.** Το πρώτο τεχνητό δέρμα κατασκευάστηκε στο εργαστήριο του Ιωάννη Β. Γιαννά, ερευνητή μηχανικής ιστών του Τεχνολογικού Ινστιτούτου της Μασαχουσέτης (MIT) (φωτογρ.: Calvin Campbell, 1981).

εγκαυματικών επιφανειών σε καθαρά επιφανειακά και μερικού πάχους εγκαύματα, περιοχές-δότηριες και σε έδαφος πρώιμης εσχαρεκτομής. Σε αρκετές κλινικές μελέτες παρατηρείται μείωση του πόνου, αποτροπή της απώλειας πλάσματος από την εγκαυματική επιφάνεια, έλεγχος της πιθανότητας εκδήλωσης σηπτικής κατάστασης και προώθηση της επαναεπιθηλιοποίησης. Τα παραπάνω αποτελέσματα οδηγούν επιπλέον σε μείωση του χρόνου και του κόστους νοσηλείας. Από την άλλη μεριά, πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη και να προλαμβάνεται η πιθανότητα της μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων<sup>14,15</sup>.

### ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

Τα συνθετικά υλικά κάλυψης αντικαθιστούν τη φυσιολογική επιδερμίδα, προσπαθώντας να μιμηθούν τη συμπεριφορά της και διατηρώντας το κατάλληλο περιβάλλον για το τραύμα<sup>16-18</sup>. Δεν μπορούν να θεωρηθούν από μόνα τους ως πλήρη υποκατάστατα δέρματος, εφόσον δε συνδυάζεται η εφαρμογή τους με κάποιο ανάλογο του χορίου.

Από την άλλη μεριά πάντως, οι διάφορες μεμβράνες «συνθετικής επιδερμίδας» (“synthetic epidermis”) παρουσιάζουν ιδιότητες και χαρακτηριστικά που τις κατατάσσουν σε μια ιδιαίτερη κατηγορία, σε σχέση με τα συννηθισμένα επίθεμα για την απλή κάλυψη μιας τραυματικής επιφάνειας:

- είναι ανατομικά και προσκολλήνεται εύκολα και σταθερά στην επιφάνεια του τραύματος
- παρουσιάζουν καλή διαπερατότητα σε υγρασία,





**Εικόνα 7.** Εφαρμογή τεχνητού δέρματος (Integra) και διαδικασίες της επαναεπιθηλιοποίησης.



**Εικόνα 8.** Τεχνητό δέρμα (Integra®).

Χρησιμοποιούνται κυρίως σε επιφανειακά τραύματα και εγκαύματα που δεν έχουν επιμοιληθεί, ενώ τον τελευταίο καιρό έχει δοκιμαστεί η χρήση τους και στο διαβητικό πόδι με καλά αποτελέσματα<sup>18</sup>.

οξυγόνο και υδατοδιαλυτούς παράγοντες και είναι κατάλληλα για την εξωτερική εφαρμογή φαρμακευτικών ουσιών

- μειώνουν τις επιμοιλήσεις και τον πόνο
- προάγουν την επιθηλιοποίηση
- επιτρέπουν την επισκόπηση της βλάβης χωρίς απομάκρυνση του επιθέματος και δεν απαιτούν συχνές αλλαγές
- είναι υποαλλεργικά, μη τοξικά και φιλικά με τους ιστούς
- είναι καλά ανεκτά από τους ασθενείς και εύκολα στη χρήση

Κυκλοφορεί μία μεγάλη ποικιλία σχετικών επιθέματων, που καλύπτουν προσωρινά το τραύμα και αποτελούνται από διάφορα συνθετικά υλικά, όπως είναι τα παρακάτω:

- Διαφανής μεμβράνη από πολυουρεθάνη. Είναι εύκαμπτη, συνεχής ή δικτυωτή, με υδροφιλή και υψηλής διαπερατότητας σύνθεση (π.χ. Omiderm®, Ob-site®, Tegaderm®, Vigilon®).
- Πολύ λεπτά υδροκολλησιδιά (π.χ. Duoderm®).
- Δικτυωτά λεπτά φύλλα σιλικόνης.

## ΤΕΧΝΗΤΟ ΔΕΡΜΑ

Το πρώτο τεχνητό δέρμα κατασκευάστηκε το 1969.

Την ίδια χρονιά που ο Neil Armstrong ήταν ο πρώτος άνθρωπος που περπάτησε στη Σελήνη, ο Dr. Ιωάννης Γιαννάς, ερευνητής μηχανικής ιστών του Τεχνολογικού Ινστιτούτου της Μασαχουσέτης (MIT), κατασκεύαζε το πρώτο τεχνητό δέρμα (Εικόνα 6). Συνεργάτης του στο εγχείρημα αυτό ήταν ο Dr. John Burke, διευθυντής της χειρουργικής κλινικής πολυτραυματιών του Γενικού Νοσοκομείου της Μασαχουσέτης στη Βοστώνη. Λίγο καιρό πριν, ο Dr. Burke είχε απευθυνθεί στον ερευνητή Dr. Γιαννά, αναζητώντας μία λύση για την αντιμετώπιση των υψηλότεων ποσοστών θνησιμότητας, αναπηρίας και μόνιμης παραμόρφωσης της εγκαυματικής νόσου.

Στην προσπάθειά τους να μιμηθούν έτσι τη δομή του δέρματος, οι δύο επιστήμονες χρησιμοποίησαν μία λεπτή μεμβράνη από σιλικόνη για να καλύψουν ένα στρώμα ουσιών που παρασκεύασαν από βόειο κολλαγόνο και υδρογονάνθρακες (γλυκοζαμινογλυκάνες) προερχόμενους από τις αρθρώσεις του καρκαρία<sup>19</sup> (το κολλαγόνο αποτελεί το κύριο συστατικό του φυσιολογικού χορίου, είναι η πιο άφθονη πρωτεΐνη του οργανισμού, που λειτουργεί ως δομικό υλικό στήριξης, σχηματίζοντας ένα πλέγμα από ίνες και παρέχοντας τη βάση για την ανάπτυξη των κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων).

Τα αποτελέσματα των πρώτων κιάλλας εφαρμογών του παραπάνω επιθέματος σε εγκαυματίες ξεπέρασαν κατά πολύ τις αρχικές επιδιώξεις των εμπνευστών του, που στόχευαν κυρίως στον περιορισμό της αφυδάτωσης και των λοιμώξεων. Παρατήρησαν έτσι, πως το στρώμα του κολληαγόνου λειτουργούσε σαν ένα ικρίωμα (μήτρα), που διηθούνταν από νέα αιμοφόρα αγγεία και ινοβλάστες και ενσωματώνονταν στην κοίτη. Ο νέος ιστός, αν και δεν περιελάμβανε αδένες και τριχικούς θυλάκους φαινόταν πολύ διαφορετικός από το συνηθισμένο ουλώδη ιστό, ενώ έμοιαζε αρκετά στην όψη και την υφή με το υγιές δέρμα<sup>19,20</sup>.

Μέσα σε 2-3 εβδομάδες, μόλις ξεκινούσε η νέα αιμάτωση και η ανάπλαση του χορίου, οι χειρουργοί απομάκρυναν το εύκαμπτο εξωτερικό στρώμα, για να το αντικαταστήσουν με λεπτότατο αυτομόσχευμα (0,1 mm) από το δέρμα του ασθενή (Εικόνα 7). Στο στάδιο αυτό, παρουσιάστηκε άλλη μία επίσης ευνοϊκότητα εξέλιξη. Η λήψη του τυπικού δερματικού μοσχεύματος ολικού πάχους από υγιές σημείο του σώματος, δεν είναι άλλη από μία αιματηρή και επώδυνη διαδικασία. Αντίθετα, χάρη στη μερική δερματική ανάπλαση που επιτυγχάνεται με τη χρήση του τεχνητού δέρματος, οι χειρουργοί είχαν τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν πολύ λεπτότερα αυτομόσχευματα<sup>19-21</sup>. Τα πλεονεκτήματα της τεχνικής αυτής ήταν πολλά, αφού τα μοσχεύματα αυτά επουλώθηκαν δύο φορές ταχύτερα, με ελάττωση του πόνου και του σχηματισμού ουλώδους ιστού. Επίσης, εξασφαλιζόνταν η διατήρηση περισσότερου υγιούς ιστού στις περιοχές δότριες, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα για τη λήψη νέων μοσχευμάτων από την ίδια περιοχή<sup>22</sup>.

Έτσι, το επίθεμα, που χαρακτηρίστηκε ως «dermal regeneration template», δημιουργήθηκε από μία εξωτερική στιβάδα από ελαστομερές σιλικόνης (συνθετικό επιδερμικό ανάλογο) και μία εσωτερική από βόειο κολληαγόνο (βιολογικό δερματικό ανάλογο). Το ημισυνθετικό αυτό χόριο έγινε γνωστό ως τεχνητό ή συνθετικό δέρμα (artificial or synthetic skin) και αποτέλεσε το πρώτο γιγάντιο βήμα για την μετέπειτα ανάπτυξη στην έρευνα της επούλωσης τραυμάτων και ελκών. Σήμερα, στη διεθνή βιβλιογραφία, ο όρος «τεχνητό δέρμα» συχνά συμπεριλαμβάνει όλα τα μεταγενέστερα δερματικά υποκατάστατα της μηχανικής ιστών. Πάντως, το πρώτο τεχνητό δέρμα αντιστοιχεί σήμερα στο προϊόν με την εμπορική ονομασία INTEGRA®, που έχει λάβει την έγκριση του FDA από το 1996 (Εικόνα 8). Το προϊόν διατίθεται σε φύλλα διαφόρων μεγεθών, που φυλάσσονται σε διάλυμα 70% ισοπροπυλικής αλκοόλης και κατατάσσεται στα μόνιμα υλικά για την κάλυψη των

δερματικών ελλειμμάτων.

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή παρόμοιων υποκατάστατων κρίνονται πολύ ικανοποιητικά και μπορούν να συγκριθούν με αυτά που επιτυγχάνονται με τα δερματικά αυτομόσχευματα<sup>18</sup>. Η αποκατάσταση του χορίου εξασφαλίζει ταχύτερη επούλωση, με καλύτερο αισθητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα (Εικόνες 9-11). Μειονεκτήματα είναι το αρκετά υψηλό κόστος αγοράς του βιοσυνθετικού χορίου και η πιθανότητα απόρριψης λόγω διαπύσης της κολληαγόνου στιβάδας.

## ΒΙΟΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΓΙΑ ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΚΑΛΥΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, οι εξελίξεις στον τομέα των βιοσυνθετικών υποκατάστατων (biosynthetic substitutes) προχώρησαν ταχύτατα, με τις νέες μεθόδους και εφαρμογές της νανο-βιοτεχνολογίας και των βιο-υλικών<sup>23,24</sup>.

Στα προσωρινά βιοσυνθετικά υποκατάστατα δέρματος δεν ενσωματώνεται κάποιο βιολογικό ανάλογο του χορίου, αλλά ορισμένες βιολογικά ενεργές ουσίες (π.χ. μια πρωτεΐνη ή πεπτίδιο του κολληαγόνου) που καθοδηγούν την ανάπτυξη των κυττάρων<sup>25,26</sup>. Τα επιθέματα αυτά εφαρμόζονται για λίγες ημέρες και στη συνέχεια αφαιρούνται ή αντικαθίστανται σε τακτά χρονικά διαστήματα, ευνοώντας την αυτόλογη επούλωση<sup>27-29</sup>.

Στη διεθνή αγορά, κυκλοφορεί μια μεγάλη ποικιλία βιοσυνθετικών δερματικών υποκατάστατων, που περιέχουν συνθετικά και βιολογικά ενεργά συστατικά, όπως είναι τα παρακάτω:

- Συνθετικά υλικά
  - Στερεά πολυμερή σιλικόνης
  - Πολυουρεθάνη, πολυβινύλιο
  - Nylon
- Ακυτταρικά συστατικά του δέρματος και άλλα βιολογικά ενεργά συστατικά, όπως
  - πρωτεΐνες ή πεπτίδια του κολληαγόνου
  - άλλες πρωτεΐνες του δέρματος, όπως ελαστίνη, φιμπρονεκτίνη, αυξητικοί παράγοντες, αναστολές μεταλλοπρωτεασών
  - πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες (π.χ. υαλουρονικό οξύ)
  - αντιμικροβιακοί παράγοντες (σουλφαδιαζίνη και ιόντα αργύρου)
  - αιμοστατικοί παράγοντες (αθλινικό ασβέστιο, ινωδογόνο, θρομβίνη)
  - αντιφλεγμονώδεις-αναλγητικές ουσίες (ιμπουπροφαίνη) κ.ά.

Η προσθήκη βιολογικά ενεργών συστατικών στα



**Εικόνα 9.** Εκτεταμένο χειρουργικό τραύμα μετά από την αφαίρεση όγκου του δέρματος.



**Εικόνα 10.** Κάλυψη της τραυματικής επιφάνειας με τεχνητό δέρμα (Integra®).

δερματικά υποκατάστατα βελτιώνει και επιταχύνει τη διαδικασία της επούλωσης, επιφέροντας καλύτερο λειτουργικό και αισθητικό αποτέλεσμα<sup>23-29</sup>.

Τα αντίστοιχα εμπορικά προϊόντα χρησιμοποιούνται κυρίως σε επιφανειακά τραύματα και εγκαύματα 1ου βαθμού που δεν έχουν επιμοιυνθεί, αλλά μπορούν να εφαρμοστούν επίσης σε εγκαυματικές επιφάνειες 2ου βαθμού μετά από την αφαίρεση του νεκρού ιστού, σε κατακλίσεις, έλκη, διαβητικό πόδι κ.ά. Αντίθετα, αντενδείκνυται η χρήση τους σε δερματικές βλάβες ολικού πάχους, σε χημικά εγκαύματα και σε μη βιώσιμες επιφάνειες<sup>27</sup>.

Τα βιοσυνθετικά προσωρινά υποκατάστατα μπορεί να αποτελούνται:

- από δύο στρώματα π.χ. Biobrane®, Transcyte® (Εικόνες 12,13)
- από ένα στρώμα π.χ. EZ DERM®

Παρουσιάζουν αρκετά πλεονεκτήματα συγκριτικά με την απλή χρήση της τοπικής αντιβίωσης, όπως είναι:

- η δραστική μείωση του πόνου, της θερμοκρασίας, της απώλειας υγρών και των μολύνσεων στην επιφάνεια
- η αύξηση της επιθηλιοποίησης

Το σημαντικότερο μειονέκτημα τους είναι η αύξηση της πιθανότητας των εν τω βάθει μολύνσεων, αφού μπορεί να σφραγίσουν μέσα τα βακτήρια ή και να μεταδώσουν τους λοιμογόνους παράγοντες. Τα βιοσυνθετικά υποκατάστατα δεν έχουν βακτηριοκτόνα κύτταρα και αμυντικές ιδιότητες και επομένως θα πρέπει

να αποφευχθεί η μόλυνση στην επιφάνεια του τραύματος. Επίσης, θα πρέπει να έχει καθαριστεί πρώτα καλά το τραύμα από το νεκρό ιστό, ώστε να επιτευχθεί μια αρκετά σταθερή επικόλληση.

### ΚΑΛΛΙΕΡΓΗΜΕΝΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ

Η Μηχανική Ιστών (Tissue Engineering) και η Αναπαραγωγική Ιατρική (Regenerative Medicine) συνδυάζουν τους κλάδους της Βιολογίας και της Βιοϊατρικής Μηχανικής για την ανάπτυξη βιολογικών υποκατάστατων, που στοχεύουν στην επαναφορά και αναπαραγωγή ιστών και οργάνων του σώματος, που έχουν υποστεί γήρανση ή παθολογική φθορά. Στις προόδους των επιστημών αυτών οφείλεται η δημιουργία των καλλιεργημένων δερματικών μοσχευμάτων ("cultured skin grafts"), που περιέχουν ινοβλάστες ή/και κερατινοκύτταρα και στοχεύουν στη μόνιμη αποκατάσταση των μεγάλων και των χρόνιων δερματικών ελλειμμάτων.

Ο δερματικός ιστός ενηλίκων περιέχει ώριμα βλαστικά κύτταρα (adult stem cells), που είναι κύτταρα πολυδύναμα με δυνατότητα διαφοροποίησης σε συγκεκριμένου κυτταρικού τύπου. Τα κύτταρα αυτά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη φυσιολογική ανανέωση ιστών και για την αποκατάσταση ιστικών βλαβών, αλλά και να καλλιεργηθούν για να δώσουν νέο δέρμα (ή ακόμα και ιστό εντελώς διαφορετικό από αυτόν της προέλευσής τους).

Οι ερευνητές άρχισαν, από τη δεκαετία του '70,

να καλλιιεργούν στο εργαστήριο in vitro αυτόλογα κερατινοκύτταρα, προερχόμενα από βιοψίες δέρματος του εγκαυματία<sup>30,31</sup>. Η πρώτη επιτυχής καλλιέργεια επιδερμικών κυττάρων περιγράφηκε το 1975 από τους Rheinwald και Green. Η πρώτη κλινική εφαρμογή τους έγινε στο Shriners' Burns Institute της Μασαχουσέτης το 1984 από τους Dr. Gallico και συνεργάτες<sup>32</sup>.

Τα βλαστικά κύτταρα καλλιιεργούνται σε τρισδιάστατα ικρίωματα (scaffolds), όπου προσκολλώνται και διαφοροποιούνται. Για τη λήψη των κερατινοκυττάρων χρησιμοποιείται υγιές δέρμα ολικού πάχους και διαστάσεων 2x5 cm, που αφαιρείται χειρουργικά από τον ίδιο τον ασθενή (Εικόνα 14). Η καλλιέργεια πρέπει να ξεκινήσει το πολύ μέσα σε 1-2 ημέρες μετά από τη λήψη του δερματικού ιστοτεμαχίου<sup>33,34</sup>. Τα κερατινοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και ανακαλλιιεργούνται μέσα σε τριβλία που περιέχουν θρεπτικά συστατικά, αυξητικούς και άηλους παράγοντες, ικανούς να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Οι επιφάνειες των κερατινοκυττάρων είναι έτοιμες σε 2-3 εβδομάδες, ενώ μπορεί ταυτόχρονα να γίνει και καλλιέργεια χορίου. Παραδίδονται σε φύλλα διαστάσεων μερικών εκατοστών, μέσα σε ειδική συσκευασία (Εικόνα 15).

Με αυτό τον τρόπο, μετά από 4-5 εβδομάδες, λαμβάνονται σχεδόν απεριόριστες ποσότητες δέρματος που αποτελούνται από μερικές μόνον στιβάδες κερατινοκυττάρων, αλλά επαρκούν για να καλύψουν ακόμη και ολόκληρη την επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος με την μορφή μοσχευμάτων (Εικόνες 16,17). Όσο πιο πολύστιβα είναι τα φύλλα των κερατινοκυττάρων, τόσο καλύτερης ποιότητας και πιο ανθεκτικά θεωρούνται.

Η επιφάνεια που θα δεχτεί τα κερατινοκύτταρα πρέπει να βρίσκεται σε ιδανική κατάσταση, με χαμηλή συγκέντρωση μικροβίων, καλή αιματούμενη κοίτη, καλή κοκκιωμένη και χωρίς νεκρωτικό ιστό.

Σήμερα χρησιμοποιούνται

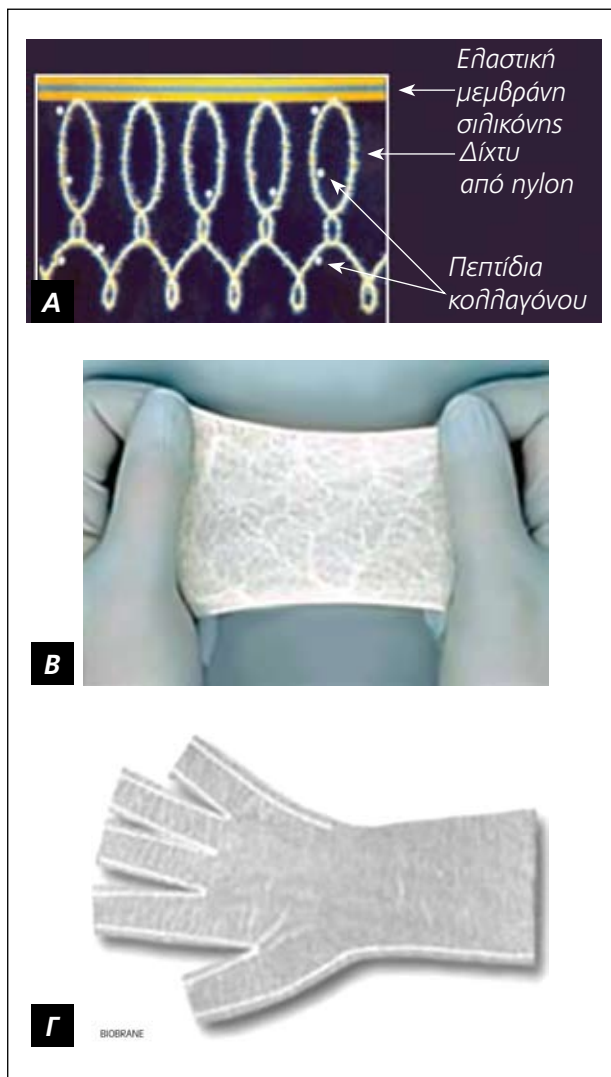
- Πολύστιβα φύλλα κερατινοκυττάρων
- Φύλλα κερατινοκυττάρων μαζί με καλλιιεργημένο χόριο, σαν σύνθετο δέρμα
- Φύλλα κερατινοκυττάρων πάνω σε αλλημοσχευμα χορίου που είχε καλύψει προσωρινά την εγκαυματική επιφάνεια

#### Πλεονεκτήματα της μεθόδου

- Διατίθενται σε απεριόριστη έκταση
- Έχουν αυξημένη (έως και 90%) πρόσληψη όταν



**Εικόνες 11.** Δύο με τρεις εβδομάδες μετά από την εφαρμογή του τεχνητού δέρματος, απομακρύνεται η μεμβράνη της σιλίκονης. Η επιφάνεια του νεοσχηματιζόμενου ιστού, καλύπτεται με λεπτό δερματικό αυτομόσχευμα μερικού πάχους, που λαμβάνεται από το μπρό του ασθενή.



**Εικόνα 12.** Το βιοσυνθετικό επίθεμα Biobrane® δημιουργήθηκε το 1979. Αποτελείται από μια ημιδιαπερατή μεμβράνη σιλικόνης, όπου είναι υφασμένο ένα νάιλον νήμα. Στη σύνθετη τρισδιάστατη δομή του νήματος, συνδέονται με χημικούς δεσμούς πεπτίδια (χοίρειου) κολλαγόνου. Τα πεπτίδια αυτά ενώνονται με τη φιμπρίνη της τραυματικής επιφάνειας, ευνοώντας τη διαδικασία της επούλωσης. Το επίθεμα διατίθεται και σε γάντι, για την κάλυψη επιφανειακών εγκαυμάτων άκρας χειρός.

τοποθετούνται σε κατάλληλη επιφάνεια

- Αποφεύγεται η δημιουργία νέων τραυματικών επιφανειών (δότηριες)

#### Μειονεκτήματα της μεθόδου

- Ο μεγάλος χρόνος και το υψηλό κόστος παρασκευής,

καθώς και η απαραίτητη συνεργασία με εξειδικευμένα κέντρα

- Η ανθεκτικότητα (της πρώτες μέρες μετά την τοποθέτησή τους είναι εύθραυστα)
- Η ελαστικότητα (καθυστέρηση της αποκατάστασης σε σχέση με τα αυτομοσχεύματα)
- Η δυσχρωμία που εμφανίζεται αργότερα (πιο ανοιχτό χρώμα λόγω της μικρής περιεκτικότητας μελανοκυττάρων)

Οι καλλιέργειες κερατινοκυττάρων δεν έχουν ακόμη τύχει ευρείας εφαρμογής, διότι απαιτείται υψηλή εξειδίκευση, οργάνωση εργαστηρίου και επίσης θεωρείται αρκετά πολυδάπανη και χρονοβόρος τεχνική. Μετά την επίλυση όλων των επιμέρους προβλημάτων, ενδέχεται μελλοντικά οι καλλιέργειες των κερατινοκυττάρων να αποτελέσουν τον κύριο τρόπο επικάλυψης των εκτεταμένων εγκαυματικών επιφανειών, σε συνδυασμό με τη δημιουργία τεχνητού ή ημισυνθετικού χορίου. Από τα διάφορα κέντρα όπου γίνεται εφαρμογή των ανθρώπινων καλλιιεργημένων μοσχευμάτων, υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενες απόψεις όσον αφορά την μακροβιότητα, την ανθεκτικότητα και το ικανοποιητικό αισθητικό αποτέλεσμα τους σε σύγκριση με τα δερματικά αυτομοσχεύματα μερικού πάχους<sup>35-39</sup>. Παρόλα αυτά, η τεχνική έχει αποδειχθεί σωτήρια σε αρκετές περιπτώσεις για τους ασθενείς με εκτεταμένα εγκαύματα (Εικόνα 18).

Προς το παρόν, η καλλιέργεια αυτόλογου δέρματος γίνεται στο εξωτερικό. Κύτταρα από το δέρμα του ασθενούς αποστέλλονται σε ειδικά κέντρα της Βοστώνης (Η.Π.Α.), όπου καλλιιεργούνται και δημιουργείται το νέο δέρμα που θα μεταμοσχευθεί στον ίδιο. Στην Ελλάδα έχει δρομολογηθεί η δημιουργία Ινστιτούτου Βιοϊατρικής και Βιοτεχνολογίας, όπου μελλοντικά θα συμπεριλαμβάνεται και εργαστήριο μηχανικής ιστών.

#### Εφαρμογές και προοπτικές

Τα ανθρώπινα καλλιιεργημένα μοσχεύματα κατατάσσονται (μαζί με τα αυτομοσχεύματα και τα επεξεργασμένα αλλομοσχεύματα) στα βιολογικά υλικά για μόνιμη κάλυψη και μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- μόνο επιδερμικά κύτταρα π.χ. EPicel®-CEA (αυτόλογα καλλιιεργημένα κερατινοκύτταρα)
- μόνο χόριο π.χ. Vitrix® (καλλιιεργημένοι νεογονικοί ινοβλάστες σε γέλη κολλαγόνου)
- συν-καλλιιεργεία επιδερμικών κυττάρων / ινοβλαστών π.χ. Apligraf®, OrCel®

Σήμερα, στη διεθνή αγορά, κυκλοφορούν υποκατάστατα δέρματος με καλλιιεργημένα αλλογενή



**Εικόνα 13.** Το Transcyte® είναι ένα από τα πιο πρόσφατα προϊόντα της μηχανικής ιστών. Δημιουργείται από μια συνθετική μεμβράνη επιδερμίδας, όπου είναι πλεγμένο ένα νάιλον ικρίωμα (πάνω). Σε αυτό είναι προσκολλημένοι ινοβλάστες, που πολλαπλασιάζονται και συνθέτουν τα συστατικά του εξωκυττάρου χώρου. Το τελικό προϊόν (κάτω), συμπεριλαμβάνει κολλαγόνο τύπου I, φιμπρονεκτίνη, γλυκοζαμινογλυκάνες και αυξητικούς παράγοντες που παραμένουν βιοενεργά, ενώ οι ινοβλάστες καταστρέφονται από τη διαδικασία της κρυοσυντήρησης του επιθέματος στους  $-70^{\circ}\text{C}$ .

κερατινοκύτταρα ή/και ινοβλάστες, που στοχεύουν στη μόνιμη αναπλήρωση και αποκατάσταση των βαθιών μερικού πάχους και ολικού πάχους εγκαυμάτων και στη σταδιακή επούλωση των χρόνιων ελκών διαφόρου αιτιοπαθολογίας<sup>40-42</sup>.

Από τα πρώτα ανθρώπινα καλλιιεργημένα μοσχεύματα που παρασκευάστηκαν με τη βοήθεια της μηχανικής ιστών, ήταν τα: Apligraf® και Vitrix®. Το Vitrix® αποτελείται από ζωντανούς νεογνικούς ινοβλάστες και κολλαγόνο και η κύρια εφαρμογή του συνίσταται στην αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών (Εικόνα 19). Το Apligraf® σχηματίζεται από ένα στρώμα αλληλογενών δερματικών ινοβλαστών που έχουν καλλιιεργηθεί μέσα σε γέλη κολλαγόνου και από ένα στρώμα επιδερμίδας, που δημιουργείται με την καλλιέργεια κερατινοκυττάρων στο όριο επιφανείας του υγρού (Εικόνα 20).

Προς το παρόν, για την παρασκευή των καλλιιεργημένων δερματικών μοσχευμάτων, χρησιμοποιούνται κατά κανόνα αλληλογενή κύτταρα (συνήθως από ακροποσθίες νεογνών), που όμως παρουσιάζουν μειωμένη αντιγονικότητα, λόγω των μεθόδων καλλιέργειας και κρυοσυντήρησης<sup>41-44</sup>. Η δημιουργία αυτόλογων υποκατάστατων δέρματος προϋποθέτει τη λήψη δέρματος ολικού πάχους για την απομόνωση ινοβλαστών, γεγονός που μπορεί να επιβαρύνει την κατάσταση του ασθενή, ενώ επιπλέον απαιτείται αρκετός χρόνος για την καλλιέργεια των ινοβλαστών<sup>44</sup>.

Πρόσφατα, μελετήθηκε η δυνατότητα δημιουργίας καλλιιεργημένων υποκατάστατων δέρματος με

εναλλακτική χρήση ενός τύπου κυττάρων, αρκετά συγγενών προς τους ινοβλάστες, των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού. Βλαστοκύτταρα από λιπώδη ιστό (προερχόμενο από λιποαναρρόφηση) απομονώθηκαν και καλλιιεργήθηκαν in vitro με ενδιαφέροντα αποτελέσματα, που ανοίγουν ένα νέο πεδίο για περισσότερη διερεύνηση.

Ένα ακόμα από τα μεγαλύτερα προβλήματα του τεχνητού δέρματος αποτελεί η αυξημένη επιρρέπεια στις λοιμώξεις και ιδιαίτερα τις δύο πρώτες εβδομάδες. Την πρώτη περίοδο της μεταμόσχευσης, τα καλλιιεργημένα μοσχεύματα δεν έχουν ακόμη αποκτήσει αγγεία και αιμάτωση από τον οργανισμό κι επομένως δεν είναι άμεσα εκτεθειμένα στα αντιβιοτικά ή στα αντισώματα που αναπτύσσονται για την καταπολέμηση μιας λοίμωξης. Έτσι, η ανάπτυξη των βακτηρίων μπορεί να καταστρέψει το μόσχευμα και να επιδεινώσει ακόμα και την αρχική βλάβη του δέρματος<sup>45,46</sup>. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται σήμερα με τη χρήση αντιβακτηριδιακών ουσιών και επιδέσμων.

Η ενίσχυση του αμυντικού μηχανισμού με την προσθήκη γενετικά τροποποιημένων κυττάρων σε μοσχεύματα δέρματος αποτελεί ένα από τα νέα πεδία έρευνας και εφαρμογών της Γενετικής Μηχανικής. Ερευνητές του Παιδιατρικού Νοσοκομείου Shriners του Cincinnati, με επικεφαλής την Dr. Dorothy Supp, τροποποίησαν γενετικά ορισμένα κύτταρα του δέρματος, ώστε να παράγουν υψηλότερα επίπεδα της αντιβακτηριδιακής πρωτεΐνης HBD4 (Human  $\beta$  Defensin 4). Στη συνέ-



**Εικόνα 14.** Για τη λήψη των αυτόλογων κερατινοκυττάρων που θα καλλιεργηθούν, χρησιμοποιείται υγιές δέρμα ολικού πάχους και διαστάσεων 2x5 cm, που αφαιρείται χειρουργικά από τον ίδιο τον ασθενή.

χεια, προσέθεσαν τα κύτταρα αυτά σε καλλιεργημένα υποκατάστατα δέρματος, με στόχο να μειώσουν τον κίνδυνο λοίμωξης, να βελτιώσουν την επιβίωση του μοσχεύματος και να περιορίσουν την εξάρτηση του οργανισμού από τα αντιβιοτικά. Οι εργαστηριακές μελέτες απέδειξαν ότι τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα μπορούσαν να καταστρέψουν περισσότερα βακτήρια πυοκυανικής ψευδομονάδας (*pseudomonas aeruginosa*), σε σύγκριση με τα φυσιολογικά κύτταρα του δέρματος<sup>47</sup>. Αν μέσα στα επόμενα χρόνια αποδειχθούν αποτελεσματικές και ασφαλείς παρόμοιες πρακτικές, τότε η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να αποτελέσει μία καλή εναλλακτική λύση στον έλεγχο των λοιμώξεων στα εκτεταμένα εγκαύματα.

Οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα αναμένεται ότι θα αναπτύξουν πολλά νέα ερευνητικά πεδία στο μέλλον, με εξαιρετικά ενδιαφέρουσες εφαρμογές για την επανορθωτική χειρουργική. Οι έρευνες προσανατολίζονται στη δημιουργία ενός βελτιωμένου τύπου τεχνητού



**A**



**B**

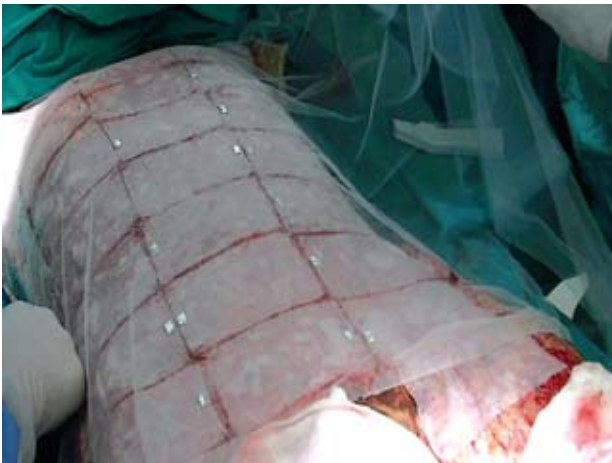
**Εικόνα 15.** Τα καλλιεργημένα αυτόλογα κερατινοκύτταρα (EpiCell®), παραδίδονται με διανομέα, σε ειδικά ψυγεία και άσηπτη συσκευασία, μέσα σε θρεπτικό υλικό DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) και διάλυμα κόκκινης φενόλης που είναι δείκτης για τη διατήρηση του φυσιολογικού pH.

δέρματος για μόνιμη κάλυψη, που θα μπορεί να αντιστέκεται στις λοιμώξεις, να ιδρώνει και να παράγει μελανίνη και τρίχες, όπως το φυσιολογικό δέρμα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα υποκατάστατα δέρματος αποτελούν ήδη σήμερα ένα χρήσιμο και αξιόπιστο εργαλείο για την αντιμετώπιση πολλών οξέων και χρόνιων τραυμάτων και ελκώσεων διαφορετικής αιτιοπαθολογίας, ενώ οι εφαρμογές τους επεκτείνονται σε νέα πεδία με γρήγορο ρυθμό.

Η ανακάλυψη του τεχνητού δέρματος, από ημισυν-



**Εικόνα 16.** Τα καλλιεργημένα κερατινοκύτταρα είναι προσκολλημένα επάνω σε ειδικές γάζες εμβαδού 50 cm<sup>2</sup>, που περιέχουν προστατευτικό λιπαντικό μίγμα υδρογονανθράκων και 2 έως 8 στιβάδες κερατινοκυττάρων. Οι γάζες στερεώνονται με ανοξείδωτους, ατσάλινους χειρουργικούς συνδετήρες στην επιφάνεια του τραύματος και στη συνέχεια καλύπτονται με αποστειρωμένο, διαφανές, νάιλον δίχτυ, που χρησιμεύει για σταθεροποίηση και προστασία.



**Εικόνα 17.** Τα καλλιεργημένα κερατινοκύτταρα προσκολλώνται στην τραυματική επιφάνεια, όπου πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται, σχηματίζοντας μια πολυστιβαδική επιδερμίδα μέσα σε 6 ημέρες. Η επίστρωση των γαζών μπορεί να παραμείνει στη θέση αυτή για 7-10 ημέρες, οπότε και αφαιρείται με πολύ μεγάλη προσοχή, λόγω της ευθραυστότητας των κερατινοκυττάρων. Οι γάζες, που στη φάση αυτή πρέπει να παρουσιάζουν μια ξηρή, υποκίτρινη χροιά, είναι για μια χρήση, αλλά μπορούν να αντικατασταθούν από νέα καλλιεργημένα μοσχεύματα ή να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αλληλομοσχεύματα ή αυτομοσχεύματα μερικού πάχους.

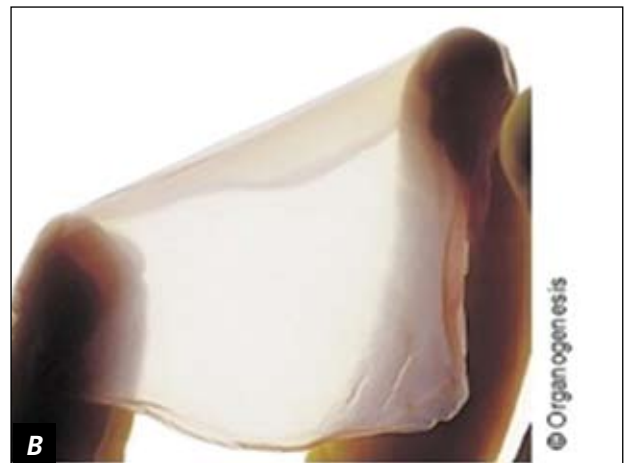


**Εικόνες 18.** Μετά από την εφαρμογή καλλιεργημένων αυτόλογων μοσχευμάτων σε επιφάνεια εκτεταμένων εγκαυμάτων, επιταχύνονται και βελτιώνονται οι διαδικασίες της επιούλωσης, οδηγώντας σε καλύτερο λειτουργικό και αισθητικό αποτέλεσμα. Οι φωτογραφίες έχουν διαφορά μιας εβδομάδας, κατά την οποία μεσολήθησε μια επίστρωση με EpiCel®. Γενικά, τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν έχει προηγηθεί πρώιμη εσχαρακτομή και τοποθέτηση αλληλομοσχευμάτων, από τα οποία πρέπει να αφαιρείται το επιφανειακό στρώμα, αμέσως πριν από την εφαρμογή του EpiCel®.

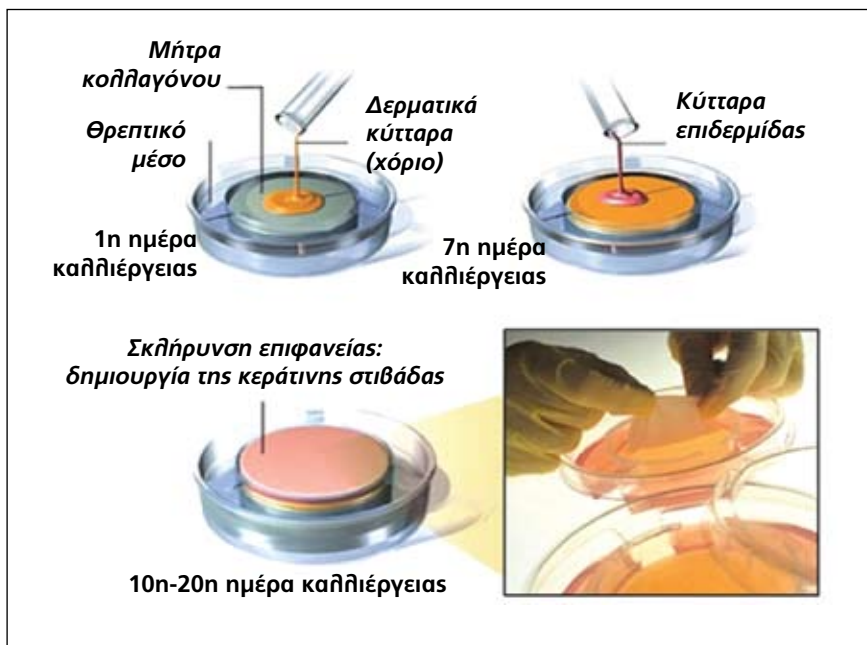
θαιτικό ανάλογο χορίου (βόειο ή χοίρειο κολληγόνο), διευκόλυνε σε πολλές περιπτώσεις την κάλυψη των μεγάλων δερματικών ελλειμμάτων με απλούστερους τρόπους από ότι ίσχυε στο παρελθόν, επιτρέποντας την εφαρμογή πολύ λεπτότερων δερματικών αυτομοσχευμάτων μερικού πάχους. Πάντως, η τελική αποκατάσταση στα βαθιά μερικού πάχους και στα ολικού πάχους εγκαύματα, όπως και στα μεγάλα χειρουργικά τραύματα είναι ακόμα συνυφασμένη με τη χρήση των δερματικών αυτομοσχευμάτων.

Τα βιοσυνθετικά υποκατάστατα προσωρινής κάλυψης περιέχουν βιολογικά ενεργά συστατικά που



**A****B**

**Εικόνα 19.** Ένα από τα πρώτα ανθρώπινα καλλιιεργημένα μοσχεύματα που παρασκευάστηκαν με τη βοήθεια της μηχανικής ιστών ήταν το Vitrix® (Organogenesis, Inc. Canton, MA). Αποτελείται από ζωντανούς νεογνικούς ινοβλάστες και κολληγόνο και η κύρια εφαρμογή του συνίσταται στην αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών.



**Εικόνα 20.** Καλλιέργεια αλληλομοσχεύματος (Apligraf®). Τα δερματικά κύτταρα (ινοβλάστες και κερατινοκύτταρα) τοποθετούνται μέσα σε τριβιλία που περιέχουν κολληγόνο, αυξητικούς παράγοντες και άλλα θρεπτικά συστατικά, όπου πολλαπλασιάζονται. Μετά από 2-3 εβδομάδες, τα μοσχεύματα εκτίθενται στον αέρα και αποκτούν την τελική τους μορφή, με τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και το σχηματισμό της κεράτινης στιβάδας.

ευνοούν τις διαδικασίες της επούλωσης, οδηγώντας σε καλύτερο λειτουργικό και αισθητικό αποτέλεσμα. Αποτελούν σήμερα το ευρύτερα διαθέσιμο από τα προϊόντα της μηχανικής των ιστών, με πολύ καλά αποτελέσματα στα επιφανειακά τραύματα και εγκαύματα 1ου βαθμού που δεν έχουν επιμοιηθεί, αλλά επίσης και στις εγκαυματικές επιφάνειες 2ου βαθμού μετά από εσαρεκτομή, σε περιοχές-δότριες, σε κατακλίσεις, έλκη, διαβητικό πόδι κ.ά.

Τα επόμενα χρόνια, οι καλλιέργειες των κερατινοκυττάρων που θα συνδυάζονται με ανθρώπινο δερματικό κολληγόνο εμπλουτισμένο με καλλιιεργημένους ινοβλάστες, ίσως να δώσουν μια εναλλακτική και σωτήρια λύση στο πρόβλημα των περιορισμένων δοτριών περιοχών στους ασθενείς με εκτεταμένα εγκαύματα, αλλά και στη θεραπεία των χρόνιων ελκών.

Προς το παρόν, η χρήση των μόνιμων υποκατάστατων δέρματος, δεν είναι ακόμη όσο ευρεία ανα-

μενόταν, αφού η ενσωμάτωση της θεωρίας τους στην καθημερινή κλινική πράξη συναντάει αρκετά εμπόδια, κυρίως λόγω του υψηλού κόστους και του μεγάλου χρόνου παρασκευής, αλληλά και των δυσκολιών στη συντήρηση, τη διανομή και την αποθήκευση. Η μελλοντική πρόοδος στις επιστήμες της επούλωσης και της νανο-βιοτεχνολογίας, αναμένεται να δώσει νέες λύσεις ώστε να ανοίξει ταχύτερα ο δρόμος για τις καινοτομικές εφαρμογές και τις προοπτικές, που μπορεί να προσφέρει ο τομέας των υποκατάστατων δέρματος στην αντιμετώπιση των τραυμάτων και των ελκών.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Διευθυντή του τμήματος Εγκαυμάτων, Πλαστικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Χειρός του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου» (Εξοχή Θεσ/νίκης, 57010), Dr. Δημήτριο Χατζηπουλίδη για τις πολύτιμες πληροφορίες και για την πρόθυμη κι ευγενική διάθεση του φωτογραφικού υλικού (Εικόνες: 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18). Οι φωτογραφίες αφορούν περιστατικά που έχουν αντιμετωπιστεί με τη χρήση υποκατάστατων δέρματος, μέσα στην τελευταία δεκαετία από τον Dr. Δ. Χατζηπουλίδη σε μια κλινική με πολυετή εμπειρία στις μεταμοσχεύσεις δέρματος.

## SUMMARY

Since the first giant step in the field of skin substitutes was made, with the invention of artificial skin in 1969, the scientific principles and practical approaches to replacing skin, either temporarily or permanently, are advancing at a rapid rate. Many of these advances can be attributed to both increasing interest in optimizing the outcome of the burned skin and the chronic ulcer, as well as advances in the fields of biomaterials and bioengineering. The ideal properties of a bioactive temporary and a permanent skin substitute have been well defined, as the current standard is a bilayer structure with the dermal component being bioactive. Even though a variety of approaches are being used to achieve a permanent skin replacement, up to the emergency of cultured skin grafts as the most carefully studied and proven of the advanced wound management technologies, autograft remains still the standard to which all other graft resources must be compared.

An understanding of the properties of each product is essential for the user to optimize outcome. Ongoing progress toward overcoming issues, such as abbreviated shelf life and distribution difficulties, as well as high manufacturing costs, should enable broader implementation of skin substitutes in acute and chronic wound therapy.

**Key words:** *skin graft, skin substitute, allograft, homograft, xenograft, heterograft, autograft, burn grafting, synthetic epidermis, artificial skin, biosynthetic skin, synthetic skin substitutes, cultured skin grafts, living skin substitutes.*

## Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Φένια Φράγκου  
Εγνατίας 83, Θεσσαλονίκη Τ.Κ. 54635  
E-mail: fenia.thess@gmail.com

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Muller MJ, Herndon DN. The challenge of burns. *Lancet*. 1994; 343:216-20.
2. Demling R, DeSanti L. Scar management strategies in wound care. *Rehab Manage*. 2001; 14:26-32.
3. Sheridan R, Tompkins R. Alternative wound coverings in: *Total Burn Care*, ed Herndon D, publisher Saunders, Philadelphia. 2003; 712.
4. Komgova R. Burn wound coverage and burn wound closure. *Acta Chir Plast*. 2000; 42:64-68.
5. Tanner JC, Vanderput J, Olley JF. The mesh skin graft. *Plast Reconstr Surg* 1964, 34:287-92.
6. Σ. Κρητικός, Θ.Κ. Κόνωνας, Σ. Βαλσαμίδης. Αντιμετώπιση εκτεταμένων εγκαυμάτων. *Ελλ. Χειρ*. 1982, 54: 183-92.
7. Mazzoleni F, Bortolani PA, Chiarelli A. Omoinnesti, eteroinnesti e sostituti cutanei artificiali nel trattamento degli ustionati. *Riv. Ital. Chir. Plast*. 1977; 9:161.
8. Gallico GG. Biologic skin substitutes. *Clin Plast Surg*. 1990; 512-26.
9. Jones L, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. *Br J Plast Surg*. 2002; 55(3):185-193.
10. Harris NS, Compton JR, Abston S. Comparison of fresh, frozen and lyophilized porcine skin and xenografts on burned patients. *Burns*. 1976; 2:71.
11. Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, Atkinson

- YH, Nag A. Transplanted acellular allograft dermal matrix. Potential as a template for the reconstruction of viable dermis. *Transplantation*. 1995 Jul; 60(1):1-9.
12. Brown AS, Barot LR. Biological dressings and skin substitutes. *Clin Plast Reconstr Surg*. 1986; 13:69-74.
  13. Pruitt BA, Levine NS. Characteristics and uses of biological dressings and skin substitutes. *Arch Surg*. 1984; 119:312-22.
  14. Robson MC, Krizek TJ, Koss N, Samburg JL. Amniotic membranes as a temporary wound dressing. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1973; 136:904.
  15. Vitale R, Iaia A, Sferrazza G, Masellis M. Frozen amnios: a biological dressing for burn wound. *Riv. Ital. Chin Plast*. 1981; 13:127.
  16. Behar D, Juszynski M, Ben Hur N, Golan J, Eldad A, Tuchman Y, Sterenberg N, Rudensky B. Omiderm, a new synthetic wound covering: Physical properties and drug permeability studies. *Journal of biomedical materials research*. 2004 Sep 13; 20(6):731-738.
  17. Martin A. Comparison of Granuflex Extra Thin and conventional dressings in the management of lacerations, abrasions and minor operation wounds. *The pharmacist and Woundcare*. 1992; 107-110.
  18. Nguyen T, Gilpin D, Meyer N. Current treatment of severely burned patients. *Ann Surg*. 1996; 223:14-25.
  19. Yannas IV, Burke JF, Orgill DP, Skrabut EM. Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin. *Science*. 1982; 215:174-6.
  20. Yannas IV. Tissue regeneration by use of collagen-glycosaminoglycan copolymers. *Clin Mater*. 1992; 9:179-87.
  21. Heimbach D, Luterman A, Burke J, Cram A, Hendon D, Hunt J, Jordan M, McManus W, Solem L, Warden G, et al. Artificial dermis for major burns. A multi-center randomized clinical trial. *Ann Surg*. 1988; 208:313-20.
  22. Burke JF, Yannas IV, Quinby WC Jr, Bondoc CC, Jung WK. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Ann Surg*. 1981; 194:413-28.
  23. Clark R, Folkvard J, Wortz R. Fibronectins, as well as other extracellular matrix proteins mediate human keratinocytes adherence. *Journal of Invest Dermatol*. 1985; 84:378-383.
  24. Doillon C, Dunn M, Bender E et al. Collagen fiber formation in repair tissue: Development of strength and toughness. *Collagen and related research*. 1985; 481-485.
  25. Miller E, Gay S. Collagen structures and function in wound healing: biochemical and clinical aspects. Cohen K, Editor. Saunders, Philadelphia. 1992; 130.
  26. Badylak S. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Cell Develop Biol*. 2002; 13:377-383.
  27. Nowicki CR, Sprenger C. Temporary skin substitutes for burn patients: a nursing perspective. *J Burn Care Rehab*. 1988; 9(2):209-215.
  28. Shakespeare P. Survey: use of skin substitute materials in UK burn treatment centers. *Burns*. 2002; 28(4):295-7.
  29. Smith K, Rennie MJ. Management of burn injuries: a rationale for the use of temporary synthetic substitutes? *Prof Nurse*. 1991; 571-4.
  30. Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1979; 76:5665-8.
  31. O'Connor NE, Mulliken JB, Banks-Schiegel S et al. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet*. 1981; 10(8211):75-8.
  32. Gallico GG, O'Connor NE, Compton CC, Kehinde O, Green H. Permanent coverage of burn wounds with autologous cultured human epithelium. *N Engl J Med* 1984; 311:448-51.
  33. Cuono CB, Langdon RL, McGuire J. Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury. *Lancet*. 1986; 17, 1(8490):1123-4.
  34. Hanbrough JF, Boyece ST, Cooper ML, Foreman TJ. Burn wound closure with cultured autologous keratinocytes and fibroblasts attached to a collagen-glycosaminoglycan substrate. *JAMA*. 1989; 262:2125-30.
  35. Desai MH, Mlakar JM, McCauley RL et al. Lack of long term durability of cultured keratinocytes burn wound coverage: a case report. *J Burn Rehabil*. 1991; 12:540-5.
  36. Heimbach DM. A nonuser's questions about cultured epidermal autograft. *J Burn Rehabil*. 1992; 13:127-9.

37. Latarjet J, Gaggolphe M, Hezez G et al. The grafting of burns with cultured epidermis as autografts in man-two cases reports. *Scand J Plast Reconstr Surg-Hand Surg.* 1987; 21:241-4.
38. Kumagai N, Nishina H, Tanabe H, Hosaka T, Ishida H, Ogino Y. Clinical application of autologous cultured epithelia for the treatment of burn wounds and burn scars. *Plast Reconstr Surg.* 1988; 82:99-108.
39. Herzog SR, Meyer A, Woodley D, Peterson HD. Wound coverage with cultured autologous keratinocytes: use after burn wound excision, including biopsy follow up. *J Trauma.* 1988; 28:195-8.
40. De Luca M, Albanese E, Bondanza S et al. Multi-center experience in the treatment of burns with autologous and allogenic cultured epithelium, fresh or preserved in a frozen state. *Burns.* 1989; 15:303-9.
41. Bell E, Ehrlich HP, Sher S, Merrill C, Sarber R, Hull B, Nakatsuji T, Church D, Buttle DJ. Development and use of living skin equivalent. *Plast. Reconstr. Surg.* 1981; 67:386.
42. Phillips TJ, Kehinde O, Green H, Gilchrest BA. Treatment of skin ulcers with cultured epidermal allografts. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Aug; 21(2):191-199.
43. Hefton JM, Madden MR, Finkelstein JL, Shires GT. Grafting of the burn patient with allografts of cultured epidermal cells. *Lancet.* 1983; 2:428.
44. Xu W, Germain L, Goulet F, Auger FA. Permanent grafting of living skin substitutes: surgical parameters to control for successful results. *J Burn Care Rehabil.* 1996 Jan-Feb; 17(1):7-13.
45. Rouabhia M, Germain L, Bergeron J, Auger FA. Allogeneic-syngeneic cultured epithelia. A successful therapeutic option for skin regeneration. *Transplantation.* 1995 May 15; 59(9):1229-1235.
46. Hansbrough JF, Doré C, Hansbrough WB. Clinical trials of a living dermal tissue replacement placed beneath meshed, split-thickness skin grafts on excised burn wounds. *J Burn Care Rehabil.* 1992; 13(5):519-529.
47. Smiley AK, Gardner J, Klingberg JM, Neely AN, Supp DM. Expression of human  $\beta$  defensin 4 in genetically modified keratinocytes enhances antimicrobial activity. *J Burn Care Res.* 2007; 28:127-132.