

Application of Extracellular Matrix to Repair the Tissue Injuries and Damages Induced by Combat: A Review Study

Mohsen Rezaei¹, Mohammad Taghi Mohammadi^{1,2,3*}

¹ Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 3 December 2020 Accepted: 28 September 2022

Abstract

Background and Aim: Using the extracellular matrix (ECM) and biological scaffolds have created a new field in repairing non-healing tissue injuries due to the promising results. These materials provide a suitable milieu for the cells' survival, proliferation, and differentiation due to their biocompatibility and growth stimulating factors, and accelerate tissue repair. The present study investigated the importance of ECM in the healing and regeneration of tissue damages, especially in combat.

Methods: In order to obtain the data, the keywords of ECM, war injuries, tissue injuries (such as skin, muscle, brain-spinal, pulmonary, visceral, kidney, and bone), and tissue repair were used. Using these words, the articles were searched in the reliable databases of Scopus, PubMed, ScienceDirect, IranDoc, and Google Scholar during the period 2002-2022. Finally, the most important findings were reported as a narrative review article.

Results: According to the results of the reviewed studies, it can be said that the use of ECM obtained from different tissues in the form of prepared powders, hydrogels and bio-scaffolds is able to heal the damages and injuries of different tissues such as nervous (brain and spinal cord), visceral (liver and kidney), bone, skin, muscle, and lung, which have been damaged due to various reasons, especially in combat.

Conclusion: Using the valuable therapeutic potential of ECM, as a suitable and available method for repairing tissue injuries and damages, can greatly improve the non-healing tissue injuries and wounds, especially in combat, and lead to proper and even normal tissue function.

Keywords: War Wounds, Tissue Repair, Tissue Injuries, Military Medicine, Extracellular Matrix.

بکارگیری ماتریکس خارج سلولی جهت ترمیم جراحات و ضایعات بافتی ناشی از رزم: یک مطالعه مروری

محسن رضائی^۱، محمدتقی محمدی^{۲،۳*}

^۱ گروه فیزیولوژی و فیزیکی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۲ مرکز علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: بکارگیری ماتریکس خارج سلولی (ECM) و داربست‌های زیستی به دلیل نتایج نویدبخش، زمینه جدیدی در ترمیم جراحات بافتی غیرقابل بهبود ایجاد نموده اند. این مواد به جهت زیست‌سازگار بودن و عوامل محرک رشد یک محیط مناسب برای بقا، تکثیر و تمایز سلول‌ها فراهم نموده و ترمیم بافتی را تسریع می‌بخشند. در مطالعه حاضر اهمیت ECM در ترمیم و نوزایی بافت‌های صدمه‌دیده بویژه در رزم مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در مطالعه حاضر به منظور دستیابی به اطلاعات لازم از واژگان کلیدی ECM، جراحات جنگی، آسیب‌های بافتی (مانند پوستی، عضلانی، مغزی-نخاعی، ریوی، احشایی، کلیوی و استخوانی) و ترمیم ضایعات بافتی استفاده گردید. با استفاده از این کلمات در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر اسکوپوس، پاب‌مد، ساینس دایرکت، ایران‌داک، و گوگل اسکالر جستجوی مقالات در بازه زمانی ۲۰۰۲-۲۰۲۲ میلادی انجام شد. در نهایت، مهمترین یافته‌های این مقالات به صورت یک مقاله مروری روایتی گزارش شد.

یافته‌ها: با توجه به نتایج مطالعات بررسی شده می‌توان گفت استفاده از ECM حاصل از بافت‌های مختلف به صورت پودرهای تهیه شده، هیدروژل‌ها و داربست‌های زیستی قادر است جراحات و مصدومیت‌های بافت‌های مختلف عصبی (مغز و نخاع)، احشایی (کبد و کلیه)، استخوانی، پوستی، عضلانی و ریوی که به دلایل مختلف بویژه در شرایط رزم دچار آسیب شده را ترمیم و بهبود بخشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از پتانسیل درمانی بسیار ارزشمند ECM، به‌عنوان یک روش درمانی مناسب و قابل دسترس برای ترمیم ضایعات و جراحات بافتی، می‌تواند مصدومیت‌ها و جراحات غیرقابل ترمیم بویژه در شرایط رزم را تا حدود زیادی بهبود داده و منجر به عملکرد مناسب و حتی طبیعی بافت‌ها گردد.

کلیدواژه‌ها: جراحات جنگی، ترمیم بافتی، مصدومیت‌های بافتی، طب رزم، ماتریکس خارج سلولی.

مقدمه

در دوران دفاع مقدس جهت مقابله با تهاجم ارتش بعث عراق بیش از ۶۷۲ هزار نفر دچار جراحات‌های جنگی شدند (۱). از این تعداد حدود ۳۰/۵ درصد ضایعات اندام‌های تحتانی و لگن، ۲۴ درصد اندام‌های فوقانی، ۱۹ درصد نواحی سر و گردن، و ۱۰/۵ درصد ناحیه شکم و محتویات لگن را شامل می‌شد (۲). همچنین آسیب‌های موجود در مغز و قفسه سینه هر کدام ۶/۴ درصد، و ستون فقرات و نخاع حدود ۳/۲ درصد مصدومیت‌ها را به خود اختصاص می‌داد (۱). بر اساس برخی اسناد ارائه شده، نزدیک به پنجاه هزار نفر از مصدومین به دلیل استفاده از سلاح‌های شیمیایی مختلف توسط رژیم بعث در دوران جنگ تحمیلی دچار مجروحیت جنگی شدند (۳). برخی از اثرات مخرب این نوع تسلیحات نظامی با گذشت زمان آشکار می‌شوند. بر اساس تخمین‌های کنونی، تعداد مصدومین ناشی از سلاح‌های شیمیایی در طی جنگ تحمیلی بیش از صد هزار نفر برآورد می‌گردد (۴). لازم به توضیح است در این تخمین، جمعیت غیرنظامی مثل ساکنین شهرهای مرزی، فرزندان و بستگان مصدومین که بسیاری از آن‌ها دچار عوارض خونی، ریوی و پوستی شده‌اند لحاظ نشده است.

یکی از اهداف طب نظامی بهبود و درمان مصدومیت‌ها و جراحات جنگی است. در موارد آسیب‌های سطحی و قابل ترمیم درمان به موقع می‌تواند سبب بهبود کامل جراحات و زخم‌های ناشی از مصدومیت‌های جنگی گردد. اما در موارد عمیق و آسیب‌های گسترده در بافت‌های بدن، روند ترمیم کامل نبوده و گاه منجر به معلولیت و حتی مرگ مصدوم می‌شود. امروزه بیشتر از پیوند سلول‌های زنده و یا خود بافت‌ها به عنوان روش‌های اصلی برای جایگزین کردن بافت‌ها و یا ارگان‌های آسیب دیده استفاده می‌گردد (۵، ۶). با این وجود محدودیت‌های فراوانی در این زمینه وجود دارد که محققین به دنبال راهکارهای مناسب جهت جایگزین کردن این روش‌ها برای ترمیم بافت‌ها و اندام‌های دچار ضایعه هستند. به برخی از این محدودیت‌ها مثل تعداد زیاد متقاضیان پیوند، تعداد محدود دهندگان بافت پیوندی و همچنین عوارض و مشکلات ایمونولوژیک ناشی از رد پیوند می‌توان اشاره کرد (۶). ترمیم کامل یک بافت آسیب دیده و یا نوزایی یک ارگان جهت ترمیم جراحات ایجاد شده برای بازگرداندن عملکرد طبیعی آن از اهداف مهم پزشکی بوده و به نظر می‌رسد ظهور مهندسی بافت و طب ترمیم بتواند آینده این اهداف را محقق سازد. در این روش استفاده از سلول‌های بنیادی به همراه داربست‌ها (Scaffolds) و فاکتورهای رشد برای ترمیم یا جایگزینی بافت‌های آسیب دیده کمک کننده است (۷). به طور کلی پزشکی ترمیمی (Regenerative medicine)، مهندسی بافت را با سایر روش‌های درمانی مانند سلول درمانی، ژن درمانی و تعدیل سیستم ایمنی برای القای ترمیم بافت یا ارگان در موجود زنده ترکیب می‌کند (۸). از این رو از ترکیب مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی یک علم چند رشته‌ای ایجاد شده که با بکارگیری علوم مختلف مثل

علم مواد (متالورژی)، بیومکانیک، بیولوژی سلولی و علوم پزشکی جهت ترمیم و یا بازسازی مجدد بافت‌ها و ارگان‌ها استفاده می‌کند (۹). نتایج تحقیقات آزمایشگاهی و مطالعات بالینی نشان می‌دهد استفاده از ماتریکس خارج سلولی (ECM: Extracellular Matrix) طبیعی به طور امیدوارکننده می‌تواند برای ترمیم بافت‌ها و ارگان‌های مختلف آسیب‌دیده بدن استفاده شود (۹). ماتریکس خارج سلولی از بافت‌های مختلفی از بدن قابل تهیه است که در این میان در انسان می‌توان به بافت‌هایی مثل درم، جفت، تاندون، بند ناف، دندان عقل، کبد و بافت چربی اشاره نمود (۱۰، ۱۱). ماتریکس خارج سلولی به شکل‌های مختلفی تهیه و قابل استفاده است که در این بین می‌توان به پودرهای تهیه شده، هیدروژل‌های ماتریکس خارج سلولی و همچنین داربست‌های حاصل از آن اشاره نمود (۱۲). هیدروژل‌های ماتریکس خارج سلولی می‌تواند از هر بافتی در بدن موجودات زنده تهیه شود و بسته به نوع بافت و پروتکل سلول‌زدایی می‌تواند خواص بیوشیمیایی، مکانیکی، توپولوژی و ویسکوالاستیک خاص و متفاوت داشته باشد (۱۳). روش‌های جدید تهیه ماتریکس خارج سلولی شامل کشت سلول و سپس تهیه آن از کشت سلول می‌باشد (۷، ۱۴). مزیت این روش آن است که می‌توان سلول خاصی را از بدن انسان به صورت اتولوگ برداشته و با کشت و تهیه ماتریکس خارج سلولی طبیعی آن بافت برای ترمیم با کمترین عوارض ناشی از واکنش‌های ایمنی استفاده کرد (۱۴). دیگر مزیت این روش آن است که می‌توان ماتریکس خارج سلولی دو بُعدی یا سه بُعدی تهیه و استفاده نمود (۱۵). همچنین می‌توان از ترکیب ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های مختلف مثل انواع سلول‌های بنیادی، فیبروبلاست‌ها و دیگر سلول‌ها که از منابع مختلف به دست می‌آیند برای ترمیم و بازسازی بافت‌ها بهره برد (۷، ۱۶).

به طور کلی در طی آماده‌سازی ماتریکس خارج سلولی از بافت‌ها و ارگان‌های مختلف فرایند سلول‌زدایی انجام می‌گردد (۱۵). هدف از سلول‌زدایی حذف سلول‌ها و مواد ژنتیکی ماتریکس خارج سلولی طبیعی با حفظ ویژگی‌های ساختاری، بیوشیمیایی و بیومکانیکی آن است (۱۶، ۱۷). شیوه‌های سلول‌زدایی در بافت‌های مختلف معمولاً ترکیبی از روش‌های فیزیکی، شیمیایی و آنزیمی را در بر می‌گیرد (جدول ۱). روش‌های فیزیکی شامل فرایند متوالی از فریز کردن - ذوب کردن، استفاده از فشار هیدرواستاتیک و ورقه‌ورقه کردن مکانیکی لایه‌های یک بافت خاص می‌باشد (۱۳). روش‌های شیمیایی شامل استفاده از مواد شیمیایی مثل اسید پراستیک، سدیم هیدروکسید، محلول‌های هیپوتونیک و هیپرتونیک، مواد شلاته‌کننده و دترجنت‌ها که برای تخریب غشاهای سلولی و حذف مواد سیتوزولی و ژنتیکی به کار می‌روند (۱۲). همچنین از الکل‌هایی مانند متانول و استون برای حذف لیپیدهای سلولی استفاده می‌گردد. علاوه بر این، آنزیم‌هایی مانند پروتئازها (مثل تریپسین و ترمولیزین) و نوکلئازها (DNAase و RNAase)، آثار و بقایای سلولی و اسیدهای نوکلئیک را تجزیه و هضم می‌کنند (۱۳). انتخاب مواد بی سلول‌کننده و کاربرد

جدول-۱. روش‌های مختلف سلول‌زدایی بافت‌ها برای استخراج ماتریکس خارج سلولی، مکانیسم‌ها و اثرات آن بر بافت (۱۳)

روش بی سلول کردن	مکانیسم	اثر بر روی ماتریکس خارج سلولی
فیزیکی	چرخه‌های فریز-دفریز	پاره کردن غشای سلولی در اثر ایجاد کریستال‌های یخ در داخل سلول برای حذف محتویات اضافی سلول
	پرفیوژن	حذف سلول و اجزای مختلف موجود در فضای عروقی طبیعی
	سونیکاسیون	تولید آکوستیک حباب‌های کویتاسیون، ایجاد تنش برشی و پاره شدن غشاهای سلولی، سهولت و کمک به نفوذ عوامل انتشاری، ارتعاش و حذف مواد زائد سلولی
	الکتروپوریشن	ایجاد منافذ ریز در غشاهای سلولی و کمک به لیز سلولی
	فشار مکانیکی	شکستن سلول‌ها و خروج اجزای سلولی و پروتئین‌های محلول از بافت
شیمیایی	درجنت‌های یونی	حل کردن غشاهای سیتوپلاسمی، غشای هسته و اسیدهای نوکلئیک و جدا نمودن DNA از پروتئین
	درجنت‌های غیر یونی مانند تریتون X-100 و تریتون X-200	حل کردن غشاهای سلولی بدون ایجاد اختلال در فعل و انفعالات پروتئین‌ها و جدا کردن DNA از پروتئین‌ها
	اسید پراستیک و اسید هیدروکلریک	تخریب غشاهای سلولی، حل کردن اندامک‌های سیتوپلاسمی، تخریب سلول، دناتوره کردن پروتئین‌ها و تسریع تجزیه هیدرولیتیکی زیست مولکول‌ها
	هیدروکسید آمونیوم	حل کردن اجزای سیتوپلاسمی، تخریب اسیدهای نوکلئیک و تسریع در تجزیه هیدرولیتیکی مولکول‌های زیستی
	محلول‌های هیپرتونیک	پارگی غشای سلولی و تخریب سلول توسط شوک اسمزی
آنزیمی	نوکلئازها	تسریع در هیدرولیز داخلی پیوندهای انتهایی RNA یا DNA و کمک به حذف کامل اسیدهای نوکلئیک باقی مانده
	تریپسین	شکستن پیوندهای پپتیدی در انتهای کربوکسیل آرژنین و لیزین
	لیپاز	شکاف پپتیدهای خاص (کلاژن IV و فیبرونکتین) در غشاهای پایه
	فسفولیپاز	تسریع هیدرولیز لیپیدها و کمک به کاهش چربی‌ها
	دیسپاز	شکاف پپتیدهای خاص (کلاژن IV و فیبرونکتین) در غشاهای پایه

آن‌ها بسته به ویژگی‌های بافت مورد نظر می‌باشد. برای مثال داربست ماتریکس خارج سلولی می‌تواند از بافت‌های متنوعی مثل تاندون، مری، دریچه‌های قلب، عضله اسکلتی و تراشه با تکان‌های بافتی که در مواد بی‌سلول‌کننده غرق شده، به دست آید (۱۷). بالعکس تزریق داخل لومنی مواد بی‌سلول‌کننده به داخل بافت‌های توخالی می‌تواند در وریدهای نافی و مثانه به کار برده شود (۱۸). همچنین تزریق معکوس مواد سلول‌زدا به داخل شبکه عروقی

ارگان‌های پیچیده مثل قلب، ریه، کبد و کلیه برای حذف سلول‌ها از ماتریکس خارج سلولی می‌تواند انجام گردد (۱۲). از این‌رو در مطالعه حاضر سعی بر آن شده تا با جمع‌آوری و مقایسه نتایج مطالعات انجام شده، اهمیت استفاده از ماتریکس خارج سلولی جهت ترمیم و نوزایی بافت‌های صدمه دیده با دلایل مستند، بویژه جراحات ناشی از رزم و جنگ، مورد بحث و بررسی قرار گیرد.

روش‌ها

تحقیق حاضر یک مطالعه مروری روایتی بوده و به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه اهمیت استفاده از ماتریکس خارج سلولی جهت ترمیم و نوزایی بافت‌های صدمه دیده، بویژه جراحات بافتی ناشی از رزم و جنگ، پرداخته است. بدین منظور برای دستیابی به اطلاعات لازم برای نگارش مقاله از واژگان کلیدی ماتریکس خارج سلولی، مصدومیت و جراحات جنگی، آسیب‌های پوستی، آسیب‌های عضلانی، صدمات مغزی و نخاعی، جراحات ریوی، آسیب‌های احشایی، ترومای کلیوی، صدمات استخوانی، مصدومیت‌های شیمیایی، ترمیم ضایعات بافتی، پزشکی ترمیمی و مهندسی بافت استفاده گردید. با استفاده از کلمات کلیدی ذکر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر اسکوپوس، پاب‌مد، ساینس دایرکت، ایران‌داک، و گوگل اسکالر جستجوی مقالات مورد نیاز با دقت کامل انجام شد. مقالات انتخاب شده از بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۲ الی ۲۰۲۲ میلادی را دربر می‌گرفت. ملاک‌های ورود مقالات یافت‌شده به تحقیق حاضر شامل مقالات چاپ شده به زبان انگلیسی در سایت‌های مورد نظر و عناوین مرتبط با کلمات کلیدی ذکر شده و همچنین موضوع مطالعه در نظر گرفته شد. پس از غربالگری اولیه که با بررسی عناوین انجام شد مقالات با عناوین غیرمرتبط با موضوع و هدف تحقیق حذف گردیدند. بدین ترتیب در مجموع از تعداد ۴۷۰ مقاله به‌دست آمده، تعداد ۶۷ مقاله وارد مرحله غربالگری ثانویه

(بررسی چکیده مقالات) شدند. در نهایت، مهمترین یافته‌های این مطالعات به‌صورت یک مقاله مروری روایتی گزارش شد.

نتایج

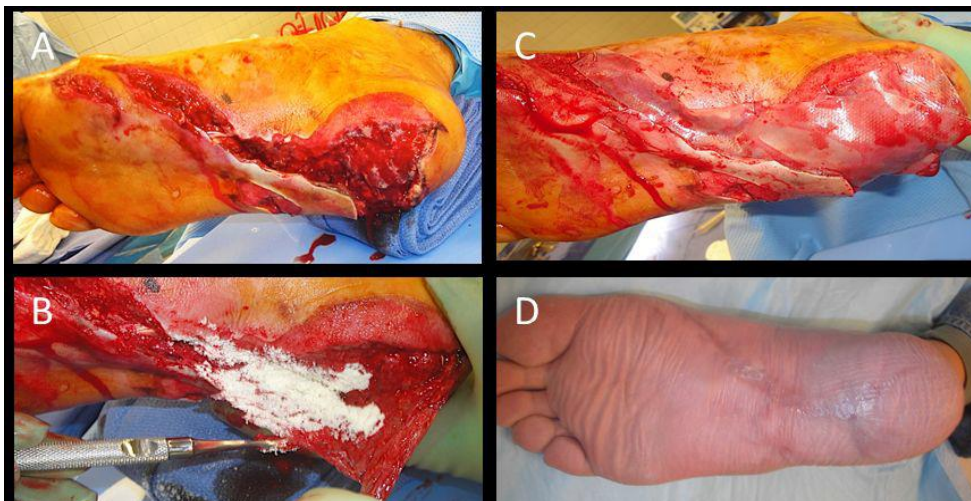
استفاده از ماتریکس خارج سلولی جهت ترمیم

ضایعات پوست و عضله

آسیب‌های پوستی و عضلانی بیشترین درصد فراوانی در میان انواع آسیب‌های بافتی را به‌خود اختصاص می‌دهند. از این‌رو استفاده از ماتریکس خارج سلولی در ترمیم این ضایعات از اهمیت خاصی برخوردار است (جدول ۲). نتایج یک مطالعه آزمایشگاهی بر روی موش صحرایی در مدل نقص دیواره عضلانی شکم نشان می‌دهد استفاده از ماتریکس خارج سلولی استخراج شده از پوست و مثانه خوک می‌تواند آسیب ایجاد شده در عضله شکمی را به مقدار زیادی بهبود بخشد (۱۹). یافته‌های مطالعه نشان داد ترمیم عضله آسیب‌دیده با ماتریکس خارج سلولی توانسته سفتی ناشی از انقباض عضلات شکمی را به حالت طبیعی بازگرداند. به‌طوری که نتایج حاصل از آزمایش‌های بافت‌شناسی و بیومکانیکی به‌دست آمده در مطالعه ذکر شده نیز این موضوع را تایید نمودند. همچنین یافته‌های این مطالعه نشان داد ماتریکس خارج سلولی استخراج شده از دیواره مثانه به‌دلیل تجزیه سریع‌تر و تحریک پدیده میوزنز (تکثیر سلول‌های عضلانی) قابلیت ترمیمی بیشتری نسبت به ماتریکس خارج سلولی استخراج شده از پوست دارد (۱۹).

جدول ۲- نتایج حاصل از بکارگیری ماتریکس خارج سلولی برای ترمیم بافت پوست و عضله

نام محقق	هدف مطالعه	نوع مطالعه/کشور	نوع نمونه	نتایج مطالعه
Hong Y, et al., (2011)	بررسی اثرات ترمیمی ماتریکس خارج سلولی استخراج شده از پوست و مثانه در مدل نقص دیواره عضلانی شکم	تحقیقی/ دانشگاه پیتمسبورگ آمریکا	حیوانی	ترمیم عضله شکمی در مدل نقص دیواره عضلانی شکم
Elmashhady HH, et al., (2017)	بررسی میزان اثربخشی استفاده از ماتریکس خارج سلولی برای ترمیم بافت‌های نرم در انسان	مروری/ آلمان	انسانی	ترمیم بافت‌های نرم در افراد دچار جراحات بافت نرم



شکل-۱. استفاده از ماتریکس خارج سلولی بی‌سلول شده جهت ترمیم زخم وسیع در کف پای بیمار ۵۴ ساله و بهبودی کامل پس از سه ماه با برگشت اعمال حسی و حرکتی پای آسیب دیده (۲۰).

در تحقیقی Sawkins و همکاران با استفاده از روش‌های خاص سلول‌زدایی و هضم ماتریکس استخوانی دمیترالیزه توانستند یک هیدروژل قابل تزریق استخوان از استخوان تیبیای گاو به‌دست آورند (۲۳). محلول به‌دست آمده، پس از مخلوط شدن با مواد صنعتی دیگر مثل آلژینات جهت انتقال فاکتورهای رشد، در مدل آزمایشگاهی نقص استخوان جوجه برای ترمیم استخوان مورد استفاده قرار گرفت. نتایج تحقیق نشان داد استفاده از سلول‌های استرومایی مغز استخوان به همراه ماتریکس خارج سلولی تهیه‌شده در مدل مذکور باعث افزایش ماتریکس استخوانی شده و تولید و رسوب کلاژن در ناحیه دچار نقص را افزایش می‌دهد (۲۳). در تحقیق دیگری Mizuno و همکاران از ماتریکس خارج سلولی به‌دست آمده از سلول‌های پرئوسایت برای پیوند در مدل نقص بافتی پرپودنت سگ استفاده کردند (۲۵). بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق استفاده از این نوع پیوند به‌طور موثری باعث ترمیم نقص استخوانی از طریق پر شدن با بافت استخوانی سخت تازه تشکیل شده گردید. در یک مطالعه انسانی دیگر که بر روی یک خانم ۵۸ ساله با نقص استخوانی در استخوان تیبیا انجام گرفت استفاده از گرافت دیسک استخوانی ترابکولار حاصل از گاو این نقص را به‌صورت کامل ترمیم نموده و بیمار در حدود شش هفته پس از جراحی قادر به حرکت کردن گردید (۲۶). نهایتاً، در مطالعه دیگر Pipino و همکاران با بررسی تاثیر داربست‌های هیدروژل در درمان شکستگی‌ها و ضایعات غضروفی - استخوانی که بر روی ۶۹ فرد بیمار انجام شده بود نتایج بهبودی بخش و امیدوارکننده‌ای را در ارتباط با بهبود شکستگی‌ها گزارش کردند (۲۷).

در تحقیقی دیگر که به بررسی استفاده از ماتریکس خارج سلولی بی‌سلول شده جهت ترمیم بافت‌های نرم افراد آسیب‌دیده پرداخته است داده‌های جمع‌آوری شده از این بررسی به خوبی نشان می‌دهد استفاده از این ترکیب ارگانیک جراحات‌های بافت‌های نرم بویژه پوست را به مقدار زیادی بهبود می‌بخشد (۲۰). در این راستا می‌توان به یک نمونه مطالعه انسانی گزارش شده در این تحقیق که استفاده از ماتریکس خارج سلولی بی‌سلول شده برای ترمیم جراحی وسیع ایجاد شده در کف پا استفاده کرده اشاره نمود که نتایج این مطالعه حاکی از آن است این ترکیب به همراه سایر روش‌های درمانی فرایند بهبود را پس از سه ماه به‌طور کامل ایجاد کرده و علائم حسی و حرکتی در کف پا را به حالت طبیعی برگردانده است (شکل ۱).

استفاده از ماتریکس خارج سلولی جهت ترمیم استخوان

ترمیم و جوش نخوردن استخوان‌های شکسته می‌تواند در اثر فقدان جریان خون و یا کاهش فاکتورهای رشد در ناحیه شکستگی ایجاد گردد. بر اساس نتایج مطالعات، تزریق یک هیدروژل تهیه شده از ماتریکس خارج سلولی به ناحیه شکستگی می‌تواند فاکتورهای رشد برون‌زاد را به ناحیه مورد نظر رسانده و یا اینکه فاکتورهای رشد درون‌زاد مد نظر را برای ترمیم شکستگی تامین نماید (جدول ۳)، (۲۱، ۲۲). طبق یافته‌های مطالعات ماتریکس خارج سلولی حاصل از استخوان به جهت دمیترالیزاسیون منحصربه‌فرد می‌باشد (۲۳، ۲۴).

جدول ۳. نتایج حاصل از استعمال ماتریکس خارج سلولی بر ترمیم استخوان در انسان و حیوانات

نام محقق	هدف مطالعه	نوع مطالعه / کشور	نوع نمونه	نتایج مطالعه
Smith EL, et al., (2014)	بررسی اثر ترمیمی ترکیب ماتریکس خارج سلولی استخوان گاو و آلژینات در مدل نقص استخوانی جوجه مرغ	تحقیقی / انگلیس و اسپانیا	حیوانی	افزایش تولید کلاژن و ترمیم بافت استخوان در مدل نقص استخوانی جوجه مرغ
Mizuno H, et al., (2006)	بررسی تاثیر پیوند ماتریکس خارج سلولی پرپوست استخوانی در ترمیم بافت پرپودنت	تحقیقی / ژاپن و آمریکا	حیوانی	افزایش ترمیم استخوان آلژول برای بهبود و درمان بیماری پرپودنتال
Hesse E, et al., (2010)	بررسی اثر ترمیمی گرافت دیسک استخوانی ترابکولار بی سلول شده حاصل از گاو در انسان	بالینی / آلمان و آمریکا	انسانی	بهبود نقص استخوانی در استخوان تیبیا انسان
Pipino G, et al., (2019)	بررسی تاثیر داربست‌های هیدروژل در درمان شکستگی و ضایعات استخوانی - غضروفی	تحقیقی / سوئیس، ایتالیا و آمریکا	انسانی	بهبود شکستگی استخوان با استفاده از داربست‌های هیدروژل

صحرایی باعث ترمیم یک شکاف عمیق در عصب سیاتیک موش صحرایی شده است (۲۹). در این راستا استفاده از داربست‌های ماتریکس خارج سلولی برای ترمیم ضایعات اعصاب محیطی گزارش شده است. در تحقیقی استفاده از ماتریکس خارج سلولی باعث ترمیم عصب پرونتال موش صحرایی شد، به‌طوری‌که عملکرد عصب آسیب‌دیده مجدداً به حالت طبیعی بازگشت (۳۰).

استفاده از ماتریکس خارج سلولی جهت ترمیم ضایعات عصبی

بر اساس یافته‌های مطالعات، استفاده از ماتریکس خارج سلولی باعث ترمیم در بافت عصبی آسیب‌دیده می‌گردد (جدول ۴)، (۲۸). در تحقیق جدیدی Meder و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان دادند که استفاده از ماتریکس خارج سلولی بافت عصب محیطی موش

جدول-۴. نتایج حاصل از استعمال ماتریکس خارج سلولی بر ترمیم عصب در انسان و حیوانات

نام محقق	هدف مطالعه	نوع مطالعه/ کشور	نوع نمونه	نتایج مطالعه
Haase SC, et al., (2003)	بررسی اثر گرفت ماتریکس خارج سلولی عصب محیطی بر ترمیم شکاف عصب محیطی و عملکرد انقباض عضلانی	تحقیقی / آمریکا	حیوانی	حمایت ماتریکس خارج سلولی از ترمیم آکسونی و کمک به پر شدن شکاف عصبی
Gu Y, et al., (2017)	بررسی اثر ماتریکس خارج سلولی بافت مغز استخوان بر ترمیم عصب محیطی	تحقیقی / چین	حیوانی	پر کردن شکاف عصب محیطی و ترمیم آن با کارایی بالا
Meder T, et al., (2021)	بررسی اثر گرفت ماتریکس خارج سلولی عصب محیطی بر ترمیم شکاف عصب سیاتیک	تحقیقی / آمریکا	حیوانی	حمایت ماتریکس خارج سلولی از رشد آکسونی و کمک به پر شدن شکاف عصبی
Liu J, et al., (2013)	بررسی اثر گرفت ماتریکس خارج سلولی نخاع به همراه سلول‌های بنیادی بند ناف انسانی بر ترمیم ضایعه نخاعی یک نیمه نخاع	تحقیقی / چین	حیوانی	حمایت ماتریکس خارج سلولی از رشد آکسونی و ترمیم ضایعه نخاعی و بهبود حرکتی
Zhao Y, et al., (2017)	بررسی اثر ماتریکس خارج سلولی بافت آپونوروز گاو بر ترمیم ضایعه نخاعی در انسان	بالینی / چین	انسانی	ترمیم ضایعه نخاعی و افزایش حرکات انگشتان، ثبات تنه و بهبود عملکرد سیستم اتونومیک
Xiao Z, et al., (2016)	بررسی اثر ماتریکس خارج سلولی بافت آپونوروز گاو بر ترمیم ضایعه نخاعی در انسان	بالینی / چین	انسانی	ترمیم ضایعه نخاعی و بهبود سیستم حسی-پیکری و عملکرد سیستم اتونومیک

جدول-۵. نتایج حاصل از استعمال ماتریکس خارج سلولی برای ترمیم بخش‌های مختلف دستگاه تنفسی

نام محقق	هدف مطالعه	نوع مطالعه/ کشور	نوع نمونه	نتایج مطالعه
Macchiarini P, et al., (2008)	استفاده از تراشه بی‌سلول شده یک انسان برای جایگزینی و ترمیم تراشه در یک بیمار	بالینی/اسپانیا	انسانی	ترمیم و ایجاد یک تراشه با عملکرد طبیعی و با کیفیت بالا
Gonfiotti A, et al., (2014)	پیوند تراشه بی‌سلول شده یک انسان برای جایگزینی و ترمیم تراشه در یک بیمار ۳۰ ساله	بالینی (گزارش موردی) / ایتالیا و سوئد	انسانی	ترمیم و ایجاد یک تراشه با عملکرد طبیعی با ارزیابی ۵ ساله
Elliott MJ, et al., (2012)	پیوند تراشه بی‌سلول شده یک انسان برای جایگزینی و ترمیم تراشه در یک بیمار ۱۰ ساله	بالینی (گزارش موردی) / انگلیس	انسانی	ترمیم و ایجاد یک تراشه با عملکرد طبیعی در عرض ۱۸ ماه
Nichols JE, et al., (2013)	خارج کردن ریه خوک و جسد بیماران، سلول‌زدایی و پیوند سلول‌های بنیادی و غیر بنیادی در آن برای استفاده در بیماران	تحقیقی / آمریکا	انسانی	تولید ریه با عملکرد طبیعی و مناسب برای پیوند به بیماران

کلاژن به نام نوروزن (Neuroregen) همراه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای ترمیم ضایعه نخاعی در چین استفاده شد که نتایج اولیه حاکی از اثرات مفید این ترکیب در بهبود آسیب نخاعی بود (۳۶). همچنین نتایج کارآزمایی‌های دیگر طی سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۷ در چین نشان می‌دهد استفاده از ماتریکس خارج سلولی به تنهایی و یا همراه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی در ضایعات نخاعی مزمن منجر به ترمیم نسبی شده و در مواردی حتی فرد دچار ضایعه نخاعی توانسته حرکت جزئی داشته باشد (۳۴،۳۷). بر اساس نتایج این تحقیقات فعالیت حرکتی انگشتان دست و تونسیته تنه افزایش یافته و علاوه بر بازگشت عمل دفع عملکرد سیستم اعصاب اتونومیک بهبود پیدا کرده است. حتی در مواردی بهبود عملکرد مفاصل هیپ، زانو و قوزک پا پس از ۱۲ ماه گزارش شده است. در نهایت، بر پایه یافته‌های Xiao و همکاران در سال ۲۰۱۶ استفاده از داربست کلاژن به همراه سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان به صورت اتوگرافت در ۵ فرد با ضایعه نخاعی مزمن سبب بهبود عملکرد حسی و حرکتی این افراد گردید (۳۶).

همچنین استفاده از داربست ماتریکس خارج سلولی به همراه سلول‌های شوان و سلول‌های مزانشیمال مغز استخوان باعث ترمیم عصب سیاتیک و پر شدن شکاف ایجاد شده در مدل تجربی ضایعه عصب سیاتیک گردید (۳۱،۳۲). در مطالعه دیگری استفاده از ماتریکس خارج سلولی مثانه و مغز خوک به همراه سلول‌های بنیادی عصبی سبب ترمیم بافت عصبی دچار ضایعه و بهبود سکنه مغزی در موش صحرائی گردید (۳۳). در این راستا، استفاده از ماتریکس خارج سلولی بند ناف انسانی به‌طور معنی‌داری سبب افزایش تکثیر و تمایز سلول‌های مزانشیمال در هیدروژل‌های ماتریکس خارج سلولی مثانه، مغز و نخاع شده است (۳۴). گرچه بر پایه مطالعات استفاده از ماتریکس خارج سلولی فقط باعث رشد آکسون‌های نخاعی بدون بهبود عملکرد حرکتی شده اما بر اساس نتایج تحقیق Liu و همکاران پیوند با داربست‌های سلول‌زدایی شده نخاع به تنهایی یا همراه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف انسانی باعث بهبود حرکت در مدل ضایعه نخاعی شده است (۳۵). بر اساس نتایج حاصل از یک کارآزمایی بالینی یک نوع داربست

مثل سدیم داکسی کولات، ساپونین و شستشو با آب دیونیزه سلول‌زدایی کرده و سلول‌های بنیادی حاصل از چربی خوک را در ماتریکس خارج سلولی ایجاد شده طی ده روز تکثیر دهند (۴۷). در این تحقیق ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی شده به خوک پیوند زده شد و بررسی‌های میکروسکوپی و بافت‌شناختی نشان‌دهنده برقراری جریان خون یکنواخت در کبد نوسازی شده بود. نهایتاً، Lee و همکاران نشان دادند که تزریق هیدروژل ماتریکس خارج سلولی کبد به صورت زیر جلدی در موش سبب افزایش بیان آلومین و فاکتور آلفا-۴ در سلول‌های کبدی اولیه بعد از یک هفته می‌شود (۴۸). بنابراین به صورت کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد با وجود ظرفیت ترمیم و بازسازی نسبی در بافت کبد، هیدروژل‌های ماتریکس خارج سلولی می‌توانند توانمندی و ظرفیت ترمیمی این بافت را بهبود و ارتقا بخشند.

بر اساس نتایج تحقیق انجام شده در سال ۲۰۱۸ با استفاده از روش‌های متعدد آنزیمی، استفاده از دترجنت‌ها و شیوه مکانیکی یک داربست سلول‌زدایی شده کلیه تهیه شد که علاوه بر زیست‌سازگار بودن، طی عمل پیوند به حیوانات آزمایشگاهی نتایج خوب و واکنش ایمنی‌زایی کم در مقایسه با پیوند کلیه از خود نشان داد (۴۹). در تحقیق دیگری Zambon و همکاران با دو روش مختلف کلیه خوک را سلول‌زدایی کردند (۵۰). نتایج این تحقیق نشان داد که در یکی از این روش‌ها با استفاده از تریتون X-100 و دترجنت سدیم دودسیل سولفات (SDS: Sodium dodecyl sulfate) نه تنها ساختار ماتریکس خارج سلولی کلیه تغییر نکرده بلکه ساختار کلی عروق ریز گلوبول‌ها نیز حفظ شده است. بر اساس نتایج این مطالعه این کلیه نوسازی شده می‌تواند در پیوند کلیه استفاده شده و با توجه به حفظ ساختار عروقی آن می‌تواند در طولانی مدت دارای عملکرد باشد. در تحقیق دیگری نیز گزارش شده که سلول‌های بنیادی کشت شده بر روی داربست‌های ماتریکس خارج سلولی کلیه توانسته به‌طور یکنواخت بر روی شبکه عروقی و مویرگ‌های گلوبول‌ها توزیع شوند (۵۱).

استفاده از ماتریکس خارج سلولی جهت ترمیم

ضایعات ناشی از جنگ

در اکثر مجروحیت‌های جنگی معمولاً عضلات دچار ضایعه و آسیب می‌شوند به‌طوری که فقط آسیب‌های اندام‌های فوقانی و تحتانی حدود ۵۰ درصد کل جراحات ناشی از جنگ را شامل می‌شود (۱). این در حالی است که ضایعات عصبی حدود ۱۰ درصد از کل ضایعات را در جنگ تحمیلی به خود اختصاص می‌داد (۱). همین‌طور آسیب‌های قفسه سینه حدود ۶/۴ و ضایعات احشایی حدود ۱۰/۵ درصد آسیب‌های ناشی از جنگ تحمیلی را شامل می‌شود (۴). همچنین در جنگ تحمیلی در حدود ۱۰۰ هزار نفر فقط در اثر ماده شیمیایی گاز خردل (سولفور موستارد) دچار ضایعات مختلف از جمله ضایعات پوستی (۲۵ درصد موارد) شدند (۲). بر این اساس یافتن شیوه‌ای مناسب برای ترمیم و نوسازی جراحات جنگی برگشت‌ناپذیر و غیر قابل

استفاده از ماتریکس خارج سلولی برای بازسازی

در دستگاه تنفس

بر اساس نتایج مطالعات، در دستگاه تنفسی می‌توان از ماتریکس خارج سلولی برای مقاصد مختلف استفاده کرد (جدول ۵)، (۳۸). به‌طور مثال برای بازسازی و جایگزینی تراشه می‌توان از داربست ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی شده که از حیوانات مختلف به‌دست آمده به همراه سلول‌های بنیادی مزانشیمال خود فرد استفاده کرد (۳۹). بر اساس نتایج یک تحقیق بالینی، استفاده از این روش در جنین دچار نقص ژنتیکی با ضایعه تراشه به‌طور موفقیت‌آمیزی باعث بهبود و بازسازی تراشه جنین گردید (۴۰). همچنین در تحقیق دیگر در یک بیمار با آسیب شدید در تراشه، استفاده از داربست ماتریکس خارج سلولی یک تراشه به همراه کندروسیت‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمال خود فرد اثرات بهبودی‌بخش بسیار خوبی را نشان داد، به‌طوری که تراشه مهندسی‌شده به خوبی عمل کرده و عملکرد عروق و مژک‌ها و همچنین جریان موکوس به حال طبیعی بازگشت (۳۸). همچنین در مطالعه دیگری، استفاده از داربست ماتریکس خارج سلولی تراشه به همراه سلول‌های بنیادی در یک کودک ۱۲ ساله با تنگی مادرزادی تراشه و ریه آویزان به‌طور موفقیت‌آمیزی پس از ۱۸ ماه باعث عملکرد طبیعی تراشه بازسازی شده گردید (۴۱). قابل ذکر است استفاده از داربست ماتریکس خارج سلولی در سایر بخش‌های دستگاه تنفسی نیز برای پیوند تا حدودی موفقیت‌آمیز بوده است. برای نمونه استفاده از داربست‌های ماتریکس خارج سلولی برای بازسازی و ترمیم حنجره در موارد بالینی گزارش شده است (۴۲). حتی در مواردی استفاده از داربست‌های ریه سلول‌زدایی شده خوک و انسان برای ترمیم و بازسازی ریه آسیب دیده تا حدودی امید بخش بوده است (۴۳).

استفاده از ماتریکس خارج سلولی برای ترمیم

ضایعات احشایی

از ماتریکس خارج سلولی برای ترمیم ضایعات مختلف احشایی از جمله کبد و کلیه استفاده شده است. بر اساس نتایج مطالعات کاشت هیپاتوسیت‌ها در ماتریکس خارج سلولی کبد خوک به مدت ۴۵ روز باعث بهبود عملکرد سلول‌های کبدی شده و سنتز آلومین، متابولیسم اوره و فعالیت آنزیم P-450 را افزایش داد (۴۴). روش‌های متعددی برای استخراج ماتریکس خارج سلولی و سلول‌زدایی بافت کبد ابداع شده که شامل استفاده از روش‌های آنزیمی، بکارگیری دترجنت‌ها و شیوه‌های مکانیکی می‌باشد. همچنین روش‌های نوینی ایجاد شده که پس از تهیه داربست طبیعی کبد، شبکه‌ای از عروق ریز در داخل آن گسترانیده شده و نهایتاً سلول‌های کبدی در داخل داربست ایجاد شده رشد و تکثیر یافته است (۴۵،۴۶). این بافت کبدی جدید توانایی پیوند داشته و دارای فعالیت‌های متابولیک نیز می‌باشد. در تحقیقی Ansari و همکاران توانستند در زمان کمتر از یک شبانه روز، کبد خوک را با استفاده از موادی

ترمیم می‌تواند برای مجروحان و مصدومان جنگی از اهمیت مهمی برخوردار باشد.

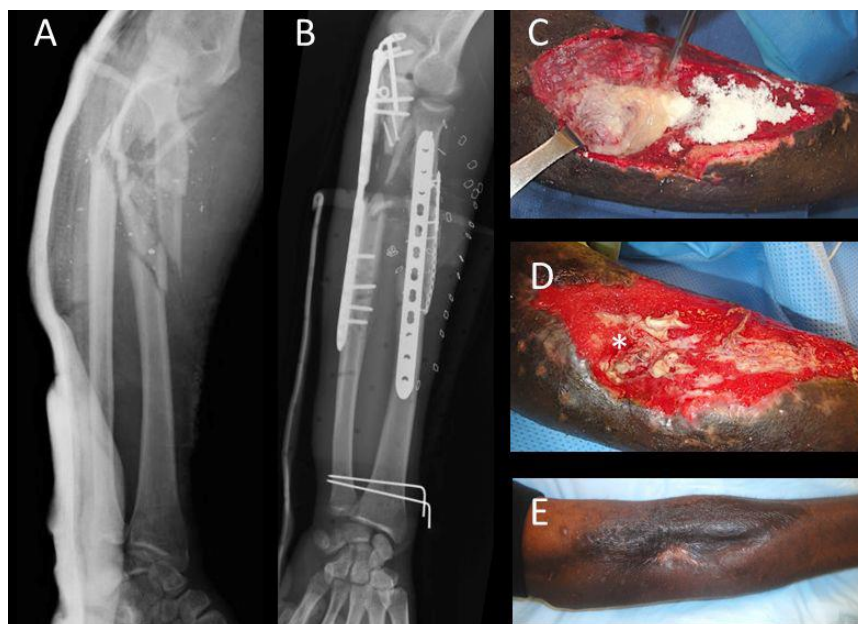
عمده ضایعات ناشی از رزم و میدان جنگ مربوط به بافت عضلانی به دلیل حجم عمده این بافت در بدن است. این ضایعات می‌تواند از زخم‌های سطحی تا ناتوانی‌های شدید حرکتی را شامل گردد. بر اساس نتایج یک مطالعه مقطعی طی سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۳ از مجموع زخمی‌های ناشی از جنگ در سربازان آمریکایی ۷۷ درصد دچار ضایعات عضلانی بودند (۵۲). بر این اساس استفاده از ماتریکس خارج سلولی در ترمیم این ضایعات از اهمیت بالایی برخوردار است (جدول ۶). در یک مطالعه در ۵ فرد (۳ نظامی و ۲ غیر نظامی) با ضایعات عضلانی که دچار کاهش توده عضلانی بودند استفاده از ماتریکس خارج سلولی جدا شده از مثانه خوک توانست عضلات آسیب‌دیده را به میزان زیادی جایگزین نماید (۵۳). در مطالعه دیگر استفاده از ماتریکس خارج سلولی استخراج شده از مثانه خوک در ۵۱ سرباز زخمی توانست تا حدود زیادی زخم‌های ناشی از صدمات جنگی را ترمیم کرده و در مواردی

بهبودی کامل ایجاد نماید (۵۴). همچنین در تحقیق دیگر استفاده از ماتریکس خارج سلولی حاصل از بافت زیر مخاطی روده کوچک توانست زخم گسترده در عضله چهارسر رانی در یک سرباز جوان را به میزان زیادی بهبود داده و به همراه فیزیوتراپی شدید باعث بهبود معیارهای مختلف عملکرد عضله شامل گشتاور، کارکرد کلی عضله و میانگین قدرت اندام مورد نظر شود (۵۵).

اصابت مستقیم گلوله به استخوان سبب شکستگی و آسیب‌های استخوانی علاوه بر آسیب در سایر بافت‌های مجاور می‌گردد. در این میان در جنگ تحمیلی شکستگی‌های باز حدود ۵ درصد جراحات و ضایعات اندام تحتانی و لگن استخوانی در حدود ۳۰ درصد مجروحیت‌ها را شامل می‌شد (۱). در تحقیقی Sicari و همکاران در مصدومان جنگی (۵۱ فرد نظامی) مورد درمان که دارای زخم‌های بزرگ به همراه شکستگی استخوان بودند با استفاده از ماتریکس خارج سلولی استخراج شده از مثانه خوک سبب تسریع در بهبود زخم‌ها و آسیب‌های استخوانی شدند (۵۳). در این مطالعه استفاده از ماتریکس خارج سلولی از طریق عروق‌زایی بهتر، رها کردن فاکتورهای رشد

جدول-۶. نتایج حاصل از استعمال ماتریکس خارج سلولی برای ترمیم بافت‌های نرم و سخت

نام محقق	هدف مطالعه	نوع مطالعه/ کشور	نوع نمونه	نتایج مطالعه
Sicari BM, et al., (2014)	بررسی اثرات کاربرد بالینی داربست زیستی سلول‌زدایی شده برای ترمیم پارگی پوست و عضلات در نواحی اندام فوقانی و تحتانی	تحقیقی / ایالات متحده آمریکا	انسانی	ترمیم پارگی پوست و عضله در حوادث جنگی و تصادفات در انسان
Griffiths TLS, et al., (2010)	بررسی اثرات داربست زیستی سلول‌زدایی شده برای ترمیم عضله چهار سر ران	تحقیقی / ایالات متحده آمریکا	انسانی	بهبود قابل توجه در راه رفتن
Valerio IL, et al., (2015)	بررسی اثر ماتریکس خارج سلولی مثانه خوک در درمان زخم‌های مصدومان جنگی	مطالعه بالینی / ایالات متحده آمریکا	انسانی	تسریع قابل توجه در بازسازی ضایعات متعدد بافت نرم و بهبود بستر عروقی ناحیه آسیب‌دیده
Elmashhady HH, et al., (2017)	بررسی اثرات ماتریکس خارج سلولی خوک بر زخم‌های باز همراه با شکستگی در انسان	مطالعه بالینی / ایالات متحده آمریکا	انسانی	بهبود و ترمیم بافت‌های نرم و تسریع ترمیم استخوان‌های شکسته



شکل-۲. عکس رادیوگرافی ساعد در محل اصابت گلوله و ترمیم بافت عضلانی-اسکلتی با استفاده از پودر ماتریکس خارج سلولی (۲۰).

مشابه بافت آسیب‌دیده، زیست‌سازگار بودن با بدن و قابلیت تجزیه شدن با سرعت قابل کنترل در بدن، نداشتن ماهیت ایمنی‌زایی و یا حداقل ایمنی‌زایی، و در نهایت داشتن نشانه‌های فیزیکی و بیولوژیکی که بتواند بر فنوتیپ سلول‌ها اثر گذاشته و باعث رشد مجدد و جهت‌دار آن‌ها شود از دیگر ویژگی‌های یک داربست مناسب در نظر گرفته می‌شود (۶،۱۰). شواهد و نتایج آزمایشگاهی متعدد، به دلیل استفاده فراوان از اجزای ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن، فیبرین، لامینین و فیبرونکتین برای مهندسی و ترمیم بافت و به دنبال آن کسب نتایج رضایت‌بخش، پیشنهادکننده این موضوع بوده که ماتریکس خارج سلولی می‌تواند به‌عنوان یک داربست مناسب برای ترمیم و نوزایی بافت‌ها و یا ارگان‌های مختلف بدن مورد استفاده قرار گیرد (۶،۱۱،۱۲). بر اساس نتایج مطالعات اجزای مختلف ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن، لامینین، فیبرونکتین و بسیاری دیگر از گلیکوپروتئین‌های آن هر کدام در بخشی از فرایند ترمیم مشارکت می‌کنند (۵۹-۵۷). برای نمونه کلاژن خود به تنهایی باعث رشد آکسون‌های آسیب‌دیده می‌شود (۵۷). بر پایه نتایج یک تحقیق کلاژن‌های مهندسی شده به‌صورت فیلامان باعث رشد به اندازه ۳ میلی‌متر در یک مدل آزمایشگاهی ضایعه نخاعی گردید (۲۹). از طرفی کلاژن وقتی با دیگر فاکتورهای ماتریکس خارج سلولی همراه می‌گردد اثرات ترمیمی آن افزایش می‌یابد (۵۷). همچنین کلاژن سبب تعدیل پاسخ‌های ایمنی در محل آسیب شده و این تعدیل سبب حمایت از ترمیم در محل ضایعه می‌گردد (۵۹). فیبرونکتین نیز باعث ترمیم در سیستم اعصاب محیطی شده و در ترمیم ماده سفید به واسطه آستروسیت‌ها مشارکت دارد. بر اساس نتایج تحقیقات اثرات ترمیمی فیبرونکتین به تنهایی و به همراه سایر فاکتورهای رشد مورد تایید قرار گرفته است (۶،۵۷).

بافت‌های بدن علاوه بر سلول‌های تشکیل‌دهنده هر بافت، از یک بخش خارج سلولی مهم که شبکه‌ای از ماکرومولکول‌های ساختاری به نام ماتریکس خارج سلولی بوده تشکیل می‌شود (۶۰). این شبکه خارج سلولی یک ساختار سه بعدی برای سلول‌ها ایجاد کرده و علاوه بر اتصالات سلولی دارای نقش‌های عملکردی مانند حفظ بقا و کنترل مهاجرت سلولی، مشارکت در پدیده ریخت‌زایی، تکثیر و تمایز سلولی نقش ایفا می‌کند (۱۰). ماتریکس خارج سلولی یک ماده زیستی غیر زنده محسوب شده و به‌وسیله سلول‌های همان بافت ترشح می‌گردد (۱۱). این شبکه ماکرومولکولی از گلیکوزآمین‌گلیکان‌ها، پروتئین‌های فیبری مثل کلاژن و انواع دیگری از گلیکوپروتئین‌ها تشکیل شده است (۶۰). ماتریکس خارج سلولی علاوه بر داشتن نقش ساختاری و حمایتی از سلول‌ها، به عنوان یک تنظیم‌کننده مهم جهت کنترل عملکردهای مختلف سلولی از طریق برقراری سیگنال‌های داخل سلولی محسوب شده و مسئول جهت‌دهی بسیاری از رفتارهای سلولی به روش کنترل فعال می‌باشد (۶۳-۶۱). در این میان می‌توان به برخی از اعمال مختلف سلولی که توسط ماتریکس خارج سلولی کنترل می‌شود

متعدد و خاصیت ضد میکروبی سبب تسریع در بهبود جراحات و زخم‌های بیماران گردید (۵۶). در مطالعه دیگر در یک فرد ۲۱ ساله با زخم نسبتاً عمیق به دلیل آسیب ناشی از شلیک گلوله در ناحیه ساعد به همراه شکستگی استخوان‌های رادیال و اولنار استفاده از پودر ماتریکس خارج سلولی (ماتریستم) حاصل از مئانه خوک به همراه سایر پروتکل‌های درمانی سبب تسریع در ترمیم شکستگی‌ها به همراه سایر زخم‌های ایجاد شده گردید (شکل ۲). در این فرد پس از بهبود کامل زخم، عملکرد انگشتان تقریباً به حالت طبیعی برگشته و بیمار توانست تقریباً به‌طور کامل از تمامی انگشتان دست خود به‌صورت طبیعی استفاده نماید (۲۰).

بحث

ترمیم و نوزایی بافت‌ها و اندام‌ها از مباحث نسبتاً جدید و با چالش فراوان است. از این‌رو کوشش بسیار زیادی می‌طلبد تا به نتیجه مطلوب خود برسد. با این حال نتایج به‌دست آمده تا زمان حاضر نشان‌دهنده افق روشن و امیدوارکننده برای این عرصه از تحقیقات جهت ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده و بهبود ضایعات بافتی غیر قابل ترمیم است (۱۶). گرچه در برخی موارد ترمیم ناکامل بوده و گاهی ممکن است با عوارضی همراه باشد اما نتایج به‌دست آمده از مطالعات در این زمینه قابل توجه و نویدبخش است (۹). استفاده از ماتریکس خارج سلولی طبیعی به نوعی ایجادکننده یک کنام طبیعی در روند رشد و تکثیر بافت بوده و نتایج بهبود بخش بهتری در ارتباط با ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده در مقایسه با داربست‌های صناعی از خود نشان داده و به جهت زیست‌سازگار بودن دارای عوارض کمتری است (۸،۱۴).

نتایج تحقیقات آزمایشگاهی و مطالعات بالینی اولیه نشان می‌دهند گرافت‌های مهندسی شده به‌طور مناسب و امیدوارکننده می‌توانند برای ترمیم بافت‌ها و ارگان‌های آسیب‌دیده بدن استفاده شوند (۶،۱۲). یک گرافت بافتی مهندسی شده می‌تواند حاوی یک داربست (به عنوان یک الگو) برای سلول‌ها و همچنین عوامل بیوشیمیایی و سیگنال‌های محرک رشد شامل فاکتورهای رشد، سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها باشد (۱۱،۲۲). یک داربست مبتنی بر یک ماده زیستی، به چند دلیل نقش اساسی در مهندسی بافت بازی می‌کند. این اسکلت بافتی ویژگی‌های مکانیکی بافت و حمایت‌های ساختاری لازم برای اتصال سلول‌ها و تکامل یک بافت جدید را فراهم نموده، محیط مناسب برای بقای سلول‌ها و تکثیر و تمایز آن‌ها را فراهم آورده و در نهایت ترمیم بافتی را تسریع می‌بخشد (۱۴،۱۹). در این راستا یک داربست ایده‌آل و مطلوب می‌بایست دارای چندین خصوصیت باشد تا بتواند در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرد. در این میان می‌توان به برخی از این ویژگی‌ها همچون داشتن ساختاری متخلخل و اسفنجی برای تسهیل اتصالات و مهاجرت سلولی و همچنین تبادلات متابولیک اشاره نمود (۱۲،۱۹). همچنین دارا بودن اثرات رگ‌زایی، با ثبات بودن و دارای ویژگی‌های مکانیکی

سلولی طبیعی به عنوان یک بستر مناسب ریزمحیطی تقلیدکننده محیط طبیعی بدن برای طراحی داربست‌های زیستی جهت ادغام سلول‌های بنیادی و دیگر عوامل تقویت‌کننده رشد و ترمیم بافت‌های صدمه دیده برای برطرف کردن مشکلات مهندسی بافت و درمان‌های ترمیمی گام‌های موثری برداشت (۶۴،۶۵).

درمان ضایعات و زخم‌های ناشی از جنگ به علت ایجاد نکروز پیش‌رونده، آلودگی‌های محیطی، مقاومت‌های دارویی ناشی از عفونت‌های باکتریایی و قارچی و عوامل کاهنده خون‌رسانی به دلیل صدمات عروقی در اندام‌های حیاتی با مشکلات متعددی مواجهه است. در حال حاضر بیش از ۶۰ محصول زیستی حاصل از ماتریکس خارج سلولی به صورت تجاری برای درمان انواع ضایعات در دسترس می‌باشد که به صورت آلوژنیک یا زئوژنیک تهیه می‌شوند (۵۹،۶۰). بر اساس نتایج مطالعات انجام شده تاکنون بیش از هزاران بیمار و مجروح جنگی با این محصولات زیستی درمان شده‌اند. این محصولات هم در کارآزمایی‌های پیش‌بالینی و هم مطالعات بالینی انسانی توانسته‌اند سبب بهبود و تسریع بازسازی انواع بافت‌های آسیب دیده به دلایل مختلف شوند (۶۵،۵۹،۱۶). داربست‌های زیستی با تخریب آهسته که ممکن است هفته‌ها تا ماه‌ها طول کشد، باعث ایجاد یک هماهنگی در پاسخ بافتی از شروع فعالیت سیستم ایمنی تا تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی شده و نهایتاً باعث جایگزینی مناسب سلول‌های تخریب شده و ترمیم بافت صدمه‌دیده می‌شوند (۵۹،۶۰). علاوه بر این، داربست‌های زیستی سبب رگزایی شده و ترمیم بافت‌ها را از این طریق نیز حمایت می‌کنند (۶۶). همچنین این فرآورده‌ها اثرات ضد میکروبی دارند و این تاثیرات برای ترمیم بافت‌ها بویژه در جراحات و ضایعات جنگی می‌تواند بسیار کمک کننده باشد (۶۷،۵۴). بنابراین در مجموع می‌توان گفت به دلیل مزایای بسیار زیاد و قابل توجه ماتریکس خارج سلولی، استفاده از فرآورده‌های متعدد آن می‌تواند راهکاری جدید برای درمان بسیاری از زخم‌ها و صدمات ناشی از جنگ در نظر گرفته شود.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج ارائه شده از مطالعات انجام شده می‌توان گفت استفاده از ماتریکس خارج سلولی استخراج شده از بافت‌های طبیعی بدن می‌تواند یک راهکار جدید و مناسب برای ترمیم و بهبود بافت‌های آسیب‌دیده ناشی از صدمات جنگی و غیرجنگی باشد. همان‌گونه که در قسمت نتایج و بحث ذکر شد زخم‌های متعدد و وسیع که گاه چند بافت و اندام را درگیر می‌کند می‌تواند با استفاده از ماتریکس خارج سلولی تا حدود زیادی بهبود یافته و عملکرد مناسب و حتی طبیعی خود را کسب نماید. از آنجایی که آسیب‌های ناشی از جراحات و مصدومیت‌های نظامی در مواردی بسیار گسترده و پیچیده هستند و محدودیت منابع جایگزین مانند اهدای عضو روند درمان را دچار مشکل می‌نماید، استفاده از پتانسیل درمانی بسیار ارزشمند ماتریکس خارج سلولی حاصل از منابع و بافت‌های

مانند کنترل مهاجرت نورونی در حین عصب‌زایی، تشکیل عروق جدید (آنژیوژنز)، تکوین و تکامل دندان، تشکیل بافت عضلانی، بلوغ سیناپسی و ترمیم بافتی اشاره نمود (۲۹،۱۰).

یک داربست مطلوب و ایده‌آل می‌بایست دارای خصوصیاتی مثل ویژگی‌های بیومکانیکی و سطحی خاص، زیست سازگار بودن، قابلیت تجزیه و نفوذپذیری باشد (۶۳،۱۹). گرچه داربست‌های صناعی می‌توانند دستکاری شده و تا حدودی با اعمال تغییرات در آن‌ها می‌توان به حد مطلوب نزدیک شد ولی با این همه تمامی خصوصیات یک داربست مناسب و ایده‌آل را از خود نشان نمی‌دهند. از این رو قرار دادن سلول‌های میزبان در این داربست‌ها به لحاظ آناتومیکی به‌عنوان یک کنام اصلی مطابقت نخواهد داشت و ادغام سلول‌های بدن میزبان در این نوع داربست‌ها به‌طور طبیعی و مناسب انجام نخواهد پذیرفت. این در حالی است که ماتریکس خارج سلولی تهیه شده از یک بافت طبیعی می‌تواند شکل هندسی و انعطاف‌پذیری خاص آن بافت را حفظ نموده و برای ادغام سلول‌های میزبان بسیار مناسب‌تر باشد (۱۸،۹). همچنین از دیگر مزایای ماتریکس خارج سلولی طبیعی می‌توان به حمایت مکانیکی از بافت آسیب‌دیده، زیست‌سازگار بودن، داشتن قابلیت تجزیه با یک سرعت متناسب با ترمیم بافت، عدم سمیت فرآورده‌های تجزیه شده از آن، ایمنی‌زایی کم یا عدم ایمنی‌زایی، داشتن ماهیت کموتاکسی و فراخوانی سلول‌های بافت میزبان، ایجاد تکثیر و تمایز و نهایتاً ادغام مناسب با بافت میزبان اشاره نمود (۵۹،۱۴،۶). در حال حاضر هیدروژل‌های ماتریکس خارج سلولی به‌طور موفقیت‌آمیزی از بافت‌های وسیعی تهیه شده و به صورت *in vivo* و *in vitro* برای ترمیم بافت‌های نرم مثل عضله، چربی، قلب، کبد، ریه، مغز و نخاع استفاده می‌شود (۱۶،۱۵). با توجه به مطالب ارائه شده می‌توان از ماتریکس خارج سلولی طبیعی به علت زیست‌سازگار بودن و نداشتن اثرات ایمونولوژیکی به‌عنوان یک درمان ایده‌آل و مناسب برای ترمیم بافت‌های صدمه دیده استفاده نمود (۵۹،۶). با این حال مشکلات خاصی نیز در این زمینه وجود دارد که می‌توان به توسعه روش‌های مناسب‌تر سلول‌زدایی جهت به حداقل رساندن محصولات سمی بافت، تعدیل و سازگاری مدت زمان تخریب ماتریکس خارج سلولی با روند بازسازی بافت‌های مختلف، کاهش خطرات انتقال بیماری ناشی از استفاده از بافت خارجی، ایجاد شکل‌های مناسب‌تر ماتریکس خارج سلولی مانند هیدروژل یا ورقه‌های نازک، بازسازی شبکه عروقی برای دستیابی به بازسازی عملکردی اندام‌ها و بافت‌ها، بهینه‌سازی برای الحاق سلول و کشت در داربست‌های مورد نظر اشاره نمود (۱۳،۵). که رفع بسیاری از این موانع نیازمند تحقیقات و بررسی‌های گسترده در این زمینه است. از این رو با رفع این موانع در آینده و اضافه کردن راهکارهای درمانی مناسب دیگر به آن مثل استفاده از سلول‌های بنیادی، مواد زیستی فعال و فاکتورهای رشد می‌توان به‌طور هم‌زمان و با تقویت اثر ترمیمی ماتریکس خارج سلولی به نتایج بهتری دست یافت. بنابراین در مجموع می‌توان با استفاده از ماتریکس خارج

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

• ماتریکس خارج سلولی و فرآورده‌های متعدد حاصل از آن می‌تواند به عنوان راهکاری مناسب و نو برای درمان بسیاری از زخم‌ها و جراحات جنگی در نظر گرفته شود. با استفاده از این محصول و فرآورده‌های آن می‌توان ترمیم و نوزایی بافت‌ها را در صدمات خیلی شدید و جراحات غیر قابل ترمیم و حتی قطع عضو به امید ترمیم و بهبود بافت‌های آسیب دیده در رزم به کار گرفت. بدین طریق می‌توان عملکرد اندام‌های آسیب‌دیده را اصلاح نموده و تا حدود زیادی کم‌توانی‌ها و ناتوانی‌های مجروحان جنگی را بهبود بخشید.

گوناگون می‌تواند یک روش درمانی مناسب و قابل دسترس برای ترمیم و بهبود این گونه ضایعات و جراحات در نظر گرفته شود. در این راستا ترمیم و بهبود ضایعات و صدمات ناشی از گلوله و تجهیزات نظامی یکی از این موارد است که با بکارگیری ماتریکس خارج سلولی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از تمامی اساتید و همکاران گران قدر دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) جهت راهنمایی برای انجام مطالعه حاضر تقدیر و تشکر می‌شود.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Mohebbi H, Nejad Sangsari J, Saghafinia M, Khavanin A, Moharam zadeh Y. Survey of Injuries due to Bullet and Fragmentation Munitions according to Files of Supreme Medical Commission. *Journal of Military Medicine*. 2007;9(3):225-31. [In Persian]
2. Taebi G, Soroush M, Modirian E, Khateri S, Mousavi B, Ganjparvar Z, et al. Human Costs of Iraq's chemical war against Iran; an epidemiological study. *Iranian Journal of War and Public Health*. 2015;7(2):115-21. [In Persian]
3. Wright RB, Wright R. *Dreams and shadows: The future of the Middle East*; Penguin; 2008.
4. Rajaei F. *The Iran-Iraq war: the politics of aggression*; University Press of Florida; 1993.
5. Zhu M, Li W, Dong X, Yuan X, Midgley AC, Chang H, et al. *In vivo* engineered extracellular matrix scaffolds with instructive niches for oriented tissue regeneration. *Nature Communications*. 2019; 10(1):1-14. doi:10.1038/s41467-019-12545-3
6. Yi S, Ding F, Gong L, Gu X. Extracellular matrix scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2017;12(3):233-46. doi:10.2174/1574888X11666160905092513
7. Assunção M, Dehghan-Baniani D, Yiu CHK, Später T, Beyer S, Block A. Cell-derived extracellular matrix for tissue engineering and regenerative medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:602009. doi:10.3389/fbioe.2020.602009
8. Kwon SG, Kwon YW, Lee TW, Park GT, Kim JH. Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. *Biomaterials Research*. 2018;22(1):36. doi:10.1186/s40824-018-0148-4
9. Han F, Wang J, Ding L, Hu Y, Li W, Yuan Z, et al. Tissue engineering and regenerative medicine: achievements, future, and sustainability in Asia. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:83. doi:10.3389/fbioe.2020.00083
10. Caldeira J, Sousa A, Sousa D, Barros D. Extracellular matrix constitution and function for tissue regeneration and repair. Peptides and proteins as biomaterials for tissue regeneration and repair: Elsevier; 2018. p. 29-72. doi:10.1016/B978-0-08-100803-4.00002-4
11. Travascio F. Composition and function of the extracellular matrix in the human body: BoD-Books on Demand; 2016. doi:10.5772/61601
12. Hussey GS, Dziki JL, Badylak SF. Extracellular matrix-based materials for regenerative medicine. *Nature Reviews Materials*. 2018;3(7):159-73. doi:10.1038/s41578-018-0023-x
13. Zhang X, Chen X, Hong H, Hu R, Liu J, Liu C. Decellularized extracellular matrix scaffolds: Recent trends and emerging strategies in tissue engineering. *Bioactive Materials*. 2022;10:15-31. doi:10.1016/j.bioactmat.2021.09.014
14. Yao Q, Zheng Y-W, Lan Q-H, Kou L, Xu H-L, Zhao Y-Z. Recent development and biomedical applications of decellularized extracellular matrix biomaterials. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;104:109942. doi:10.1016/j.msec.2019.109942
15. Liao J, Xu B, Zhang R, Fan Y, Xie H, Li X. Applications of decellularized materials in tissue engineering: advantages, drawbacks and current improvements, and future perspectives. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8(44):10023-49. doi:10.1039/d0tb01534b
16. Parmaksiz M, Dogan A, Odabas S, Elçin AE, Elçin YM. Clinical applications of decellularized extracellular matrices for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomedical Materials*. 2016; 11(2):022003. doi:10.1088/1748-6041/11/2/022003
17. Sart S, Jeske R, Chen X, Ma T, Li Y. Engineering stem cell-derived extracellular matrices: decellularization, characterization, and biological function. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2020; 26(5):402-22. doi:10.1089/ten.TEB.2019.0349
18. Krishtul S, Baruch L, Machluf M. Processed tissue-derived extracellular matrices: tailored platforms empowering diverse therapeutic applications. *Advanced Functional Materials*. 2020;30(18):1900386. doi:10.1002/adfm.201900386
19. Hong Y, Huber A, Takanari K, Amoroso NJ, Hashizume R, Badylak SF, et al. Mechanical properties and in vivo behavior of a biodegradable synthetic polymer microfiber-extracellular matrix hydrogel biohybrid scaffold. *Biomaterials*. 2011;32(13):3387-94. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.025

20. Elmashhady HH, Kraemer BA, Patel KH, Sell SA, Garg K. Decellularized extracellular matrices for tissue engineering applications. *Electrospinning*. 2017;1(1):87-99. doi:10.1515/esp-2017-0005
21. Minas T, Ogura T, Headrick J, Bryant T. Autologous chondrocyte implantation "Sandwich" technique compared with autologous bone grafting for deep osteochondral lesions in the knee. *The American Journal of Sports Medicine*. 2018;46(2):322-32. doi:10.1177/0363546517738000
22. Hesse E, Hefferan TE, Tarara JE, Haasper C, Meller R, Krettek C, et al. Collagen type I hydrogel allows migration, proliferation, and osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2010;94(2):442-9. doi:10.1002/jbm.a.32696
23. Smith EL, Kanczler JM, Gothard D, Roberts CA, Wells JA, White LJ, et al. Evaluation of skeletal tissue repair, part 1: assessment of novel growth-factor-releasing hydrogels in an ex vivo chick femur defect model. *Acta Biomaterialia*. 2014;10(10):4186-96. doi:10.1016/j.actbio.2014.06.011
24. Chen G, Lv Y. Decellularized bone matrix scaffold for bone regeneration. *Decellularized Scaffolds and Organogenesis*: Springer; 2017. p. 239-54. doi:10.1007/7651_2017_50
25. Mizuno H, Hata K, Kojima K, Bonassar LJ, Vacanti CA, Ueda M. A novel approach to regenerating periodontal tissue by grafting autologous cultured periosteum. *Tissue Engineering*. 2006;12(5):1227-335. doi:10.1089/ten.2006.12.1227
26. Hesse E, Kluge G, Atfi A, Correa D, Haasper C, Berding G, et al. Repair of a segmental long bone defect in human by implantation of a novel multiple disc graft. *Bone*. 2010;46(5):1457-63. doi:10.1016/j.bone.2010.02.011
27. Pipino G, Risitano S, Alviano F, Wu EJ, Bonsi L, Vaccarisi DC, et al. Microfractures and hydrogel scaffolds in the treatment of osteochondral knee defects: A clinical and histological evaluation. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2019;10(1):67-75. doi:10.1016/j.jcot.2018.03.001
28. Gu Y, Li Z, Huang J, Wang H, Gu X, Gu J. Application of marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular matrix in peripheral nerve tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2017;11(8):2250-60. doi:10.1002/term.2123
29. Meder T, Prest T, Skillen C, Marchal L, Yupanqui V, Soletti L, et al. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regenerative Medicine*. 2021;6(1):1-9. doi:10.1038/s41536-021-00174-8
30. Prest TA, Yeager E, LoPresti ST, Zygelyte E, Martin MJ, Dong L, et al. Nerve-specific, xenogeneic extracellular matrix hydrogel promotes recovery following peripheral nerve injury. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2018;106(2):450-9. doi:10.1002/jbm.a.36235
31. Wang Y, Zhao Z, Ren Z, Zhao B, Zhang L, Chen J, et al. Recellularized nerve allografts with differentiated mesenchymal stem cells promote peripheral nerve regeneration. *Neuroscience Letters*. 2012;514(1):96-101. doi:10.1016/j.neulet.2012.02.066
32. Haase SC, Rovak JM, Dennis RG, Kuzon Jr WM, Cederna PS. Recovery of muscle contractile function following nerve gap repair with chemically acellularized peripheral nerve grafts. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2003;19(04):241-8. doi:10.1055/s-2003-40580
33. Ghuman H, Mauney C, Donnelly J, Massensini AR, Badyak SF, Modo M. Biodegradation of ECM hydrogel promotes endogenous brain tissue restoration in a rat model of stroke. *Acta Biomaterialia*. 2018;80:66-84. doi:10.1016/j.actbio.2018.09.020
34. Zhao Y, Tang F, Xiao Z, Han G, Wang N, Yin N, et al. Clinical study of NeuroRegen scaffold combined with human mesenchymal stem cells for the repair of chronic complete spinal cord injury. *Cell Transplantation*. 2017;26(5):891-900. doi:10.3727/096368917X695038
35. Liu J, Chen J, Liu B, Yang C, Xie D, Zheng X, et al. Acellular spinal cord scaffold seeded with mesenchymal stem cells promotes long-distance axon regeneration and functional recovery in spinal cord injured rats. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;325(1-2):127-36. doi:10.1016/j.jns.2012.11.022
36. Xiao Z, Tang F, Tang J, Yang H, Zhao Y, Chen B, et al. One-year clinical study of NeuroRegen scaffold implantation following scar resection in complete chronic spinal cord injury patients. *Science China Life Sciences*. 2016;59(7):647-55. doi:10.1007/s11427-016-5080-z
37. Xiao Z, Tang F, Zhao Y, Han G, Yin N, Li X, et al. Significant improvement of acute complete spinal cord injury patients diagnosed by a combined criteria implanted with NeuroRegen scaffolds and mesenchymal stem cells. *Cell Transplantation*. 2018;27(6):907-15. doi:10.1177/0963689718766279
38. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet*. 2008;372(9655):2023-30. doi:10.1016/S0140-6736(08)61598-6
39. Elliott MJ, De Coppi P, Speggorin S, Roebuck D, Butler CR, Samuel E, et al. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: a 2-year follow-up study. *Lancet*. 2012;380(9846):994-1000. doi:10.1016/S0140-6736(12)60737-5
40. Delaere PR, Hermans R. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet*. 2009;373(9665):717-8. doi:10.1016/S0140-6736(09)60429-3
41. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, Baiguera S, Comin C, Lavorini F, et al. The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *Lancet*. 2014;383(9913):238-44. doi:10.1016/S0140-6736(13)62033-4
42. Baiguera S, Gonfiotti A, Jaus M, Comin CE, Paglierani M, Del Gaudio C, et al. Development of bioengineered human larynx. *Biomaterials*. 2011;32(19):4433-42. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.02.055
43. Nichols JE, Niles J, Riddle M, Vargas G, Schilagard T, Ma L, et al. Production and assessment of decellularized pig and human lung scaffolds.

- Tissue Engineering Part A. 2013;19(17-18):2045-62. doi:10.1089/ten.TEA.2012.0250
44. Faulk DM, Wildemann JD, Badylak SF. Decellularization and cell seeding of whole liver biologic scaffolds composed of extracellular matrix. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015;5(1):69-80. doi:10.1016/j.jceh.2014.03.043
45. Verstegen MM, Willemsse J, Van Den Hoek S, Kremers G-J, Luijckx TM, van Huizen NA, et al. Decellularization of whole human liver grafts using controlled perfusion for transplantable organ bioscaffolds. *Stem Cells and Development*. 2017;26(18):1304-15. doi:10.1089/scd.2017.0095
46. Chen Y, Geerts S, Jaramillo M, Uygun BE. Preparation of decellularized liver scaffolds and recellularized liver grafts. *Decellularized Scaffolds and Organogenesis*: Springer; 2017. p. 255-70. doi:10.1007/7651_2017_56
47. Ansari T, Southgate A, Obiri-Yeboah I, Jones LG, Greco K, Olayanju A, et al. Development and characterization of a porcine liver scaffold. *Stem Cells and Development*. 2020;29(5):314-26. doi:10.1089/scd.2019.0069
48. Lee JS, Shin J, Park H-M, Kim Y-G, Kim B-G, Oh J-W, et al. Liver extracellular matrix providing dual functions of two-dimensional substrate coating and three-dimensional injectable hydrogel platform for liver tissue engineering. *Biomacromolecules*. 2014;15(1):206-18. doi:10.1021/bm4015039
49. Hussein KH, Saleh T, Ahmed E, Kwak HH, Park KM, Yang SR, et al. Biocompatibility and hemocompatibility of efficiently decellularized whole porcine kidney for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2018;106(7):2034-47. doi:10.1002/jbm.a.36407
50. Zambon JP, Ko IK, Abolbashi M, Huling J, Clouse C, Kim TH, et al. Comparative analysis of two porcine kidney decellularization methods for maintenance of functional vascular architectures. *Acta Biomaterialia*. 2018;75:226-34. doi:10.1016/j.actbio.2018.06.004
51. Bonandrini B, Figliuzzi M, Papadimou E, Morigi M, Perico N, Casiraghi F, et al. Recellularization of well-preserved acellular kidney scaffold using embryonic stem cells. *Tissue Engineering Part A*. 2014;20(9-10):1486-98. doi:10.1089/ten.TEA.2013.0269
52. Testa S, Fornetti E, Fuoco C, Sanchez-Riera C, Rizzo F, Ciccotti M, et al. The war after war: volumetric muscle loss incidence, implication, current therapies and emerging reconstructive strategies, a comprehensive review. *Biomedicine*. 2021;9(5):564. doi:10.3390/biomedicine9050564
53. Sicari BM, Rubin JP, Dearth CL, Wolf MT, Ambrosio F, Boninger M, et al. An acellular biologic scaffold promotes skeletal muscle formation in mice and humans with volumetric muscle loss. *Science Translational Medicine*. 2014;6(234):234ra58. doi:10.1126/scitranslmed.3008085
54. Valerio IL, Campbell P, Sabino J, Dearth CL, Fleming M. The use of urinary bladder matrix in the treatment of trauma and combat casualty wound care. *Regenerative Medicine*. 2015;10(5):611-22. doi:10.2217/rme.15.34
55. Griffiths TLS. *A Rat Model of Volumetric Muscle Loss Repaired with Extracellular Matrix and Stem Cells*: University of California, Davis; 2016.
56. Kim YS, Majid M, Melchiorri AJ, Mikos AG. Applications of decellularized extracellular matrix in bone and cartilage tissue engineering. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2019;4(1):83-95. doi:10.1002/btm2.10110
57. Haggerty AE, Marlow MM, Oudega M. Extracellular matrix components as therapeutics for spinal cord injury. *Neuroscience Letters*. 2017;652:50-5. doi:10.1016/j.neulet.2016.09.053
58. Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, Manou D, Passi A, Skandalis SS, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *The FEBS Journal*. 2021;288(24):6850-912. doi:10.1111/febs.15776
59. Theocharis AD, Manou D, Karamanos NK. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *The FEBS Journal*. 2019;286(15):2830-69. doi:10.1111/febs.14818
60. Chaffey N, Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, et al. *Molecular biology of the cell*. Annals of Botany. 2003;91:401. doi:10.1093/aob/mcg023
61. Karsdal MA, Nielsen MJ, Sand JM, Henriksen K, Genovese F, Bay-Jensen A-C, et al. Extracellular matrix remodeling: the common denominator in connective tissue diseases possibilities for evaluation and current understanding of the matrix as more than a passive architecture, but a key player in tissue failure. *Assay and Drug Development Technologies*. 2013;11(2):70-92. doi:10.1089/adt.2012.474
62. Brown NH. Extracellular matrix in development: insights from mechanisms conserved between invertebrates and vertebrates. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011;3(12):a005082. doi:10.1101/cshperspect.a005082
63. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nature reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(12):802-12. doi:10.1038/nrm3896
64. Chen C, Loe F, Blocki A, Peng Y, Raghunath M. Applying macromolecular crowding to enhance extracellular matrix deposition and its remodeling in vitro for tissue engineering and cell-based therapies. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011;63(4-5):277-90. doi:10.1016/j.addr.2011.03.003
65. Tibbitt MW, Anseth KS. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture. *Biotechnology and bioengineering*. 2009;103(4):655-63. doi:10.1002/bit.22361
66. Cox TR, Erler JT. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Disease Models & Mechanisms*. 2011;4(2):165-78. doi:10.1242/dmm.004077
67. Fleming ME, Bharmal H, Valerio I. Regenerative medicine applications in combat casualty care. *Regenerative Medicine*. 2014;9(2):179-90. doi:10.2217/rme.13.9