

## USE OF METAL OXIDES IN WOUND HEALING METAL OKSİTLERİN YARA İYİLEŞMESİNDE KULLANIMI

Nadide Hülya TEMİZER<sup>1</sup>, Şevkinaz DOĞAN<sup>2</sup>

- 1- Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Biyokimya Ana Bilim Dalı, Burdur, TÜRKİYE
- 2- Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Ana Bilim Dalı, Burdur, TÜRKİYE

### Ö Z E T

Yara iyileşme sürecinin komplikasyonsuz ilerlemesi ve bu sürece pozitif etkileri bulunan yöntemlerin geliştirilmesi binlerce yıldır insanlığın önemli bir endişesi olmuştur. Yaşam standartlarında ve tıbbi becerilerdeki önemli ilerlemelere rağmen iyileşme süreci bozulmuş yaralar, sağlık sistemi için büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Nüfusun yaşlanması, vasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıkların daha yaygın görülmesi bu sorunun günden güne artacağını düşündürmektedir. Yara bakımına yönelik potansiyel çözümler, tüm dünyada gözde bir pazar segmeti haline gelmiş, gün geçtikçe de genişlemektedir. Bu hızla büyüyen sektör oluşmadan çok önce, yara bakımında metaller ve bu metallerin iyonlarının sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. Antik çağlardan bu yana metaller, bitki ekstratları ile birlikte, yara ve kesik başta olmak üzere çeşitli yara tedavilerinde, iyileşme sürecini desteklemek amacıyla kullanılmışlardır. Altın, gümüş, bakır ve çinko oksitleri, en bilinen yara tedavi ve bakım destekleyicileridir. Bu metal oksitler tek başına kullanılabilir gibi, karışımlar halinde ya da iyon yüklü metal oksit partikülleri halinde de kullanılabilir. Bu derleme makalesi, yara bakımı alanındaki umut verici özelliklere sahip metaloksitler ve metaloksit iyonlarına genel bir bakış sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Metal Oksit, Yara İyileşmesi, Yara, Metal, Nanopartikül

## ABSTRACT

**Objective:** In the era of technology, guiding individuals born into the technological age to use technology correctly and equipping them with relevant skills is one of the essential requirements of education systems. In this regard, governments have the responsibility to integrate technology into education policies. Along with technology, actively utilizing their senses can provide the brain with different experiences, strengthening synaptic connections, meeting the demands of the era for children, and contributing to the creation of a quality educational environment. In this context, the aim of this research is to examine the potential of the EBA content named "Buki Learning" in enhancing children's sensory engagement.

**Materials and Methods:** In this study, the qualitative research model of document analysis technique was used to examine the research questions. For this purpose, data was obtained by watching classroom animation videos in the content named "Buki Learning" available on the EBA platform. The examined documents were collected and analyzed using the "Sensory Engagement Checklist" prepared and developed by the researchers. **Results:** A total of 21 video contents were included in the study. While all of these contents appeal to visual and auditory senses, it was observed that the sense of balance was supported in 9 videos, the sense of touch in five videos, and the sense of smell and taste in one video. The teaching of a total of 53 concepts was aimed in the examined video contents.

**Conclusion:** The research findings indicate that the "Buki Learning" preschool education content, available on the EBA platform, consists of a total of 105 videos. It was observed that sensory engagement was supported through verbal instructions in 21 of these video contents. Furthermore, it was determined that the focal concepts addressed in the study supported children's conceptual development.

**Keywords:** Preschool, EBA, digital content, animation, sensory engagement.

Alınış / Received: XX.XX.2020 Kabul / Accepted: XX.XX.2020 Online Yayınlanma / Published Online: XX.XX.2021

**Bu çalışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (BAP-Proje No:0592-YL-19).**

DOI:  
Derleme

\*Corresponding author:



## Giriş / Introduction

Son yıllarda venöz ve diyabetik yaralara bağlı kronik yaralar sıklıkla görülmektedir. Bu yaralar yaşlı, obez ve diyabetik hastalar gibi, gün geçtikçe popülasyonu artan gruplarda daha fazla ortaya çıkmaktadır (1). Kronik yara sorunu, sıralanan popülasyonu etkilemekle kalmayıp, tüm popülasyona da etkilerini göstermekte ve yüksek tedavi maliyetleri ile bir toplum sağlığı sorunu haline dönüşmüştür. Kronik yaralar, artık dünya ekonomisini sarsan sessiz bir pandemi olarak kabul edilebilmektedir. Rutin tedavilerle iyileşmesi güç olan bu yaralar, hastaların yaşam kalitesini bozmakta ve sağlık sistemini üzerindeki yükün uzun vadede artmasına sebep olmaktadır (2).

Diyabetik yaralarda inflamatuvar yanıt, daha şiddetli bir tablo ile seyredabilmektedir. Artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımı, reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkması, proteolitik enzim sentezi ve son olarak doku metaloproteinaz inhibitör sekresyonunda azalma görülmektedir. (3, 4). Tümör nekroz faktörü (TNF), İnterlökin (IL)-1 ve 6 gibi sitokinlerin ekspresyonundaki artış, matriks metaloproteinaz üretimini artırmaktadır. Matriks metaloproteinazları ekstraselüler matrikse (ECM) zarar vermenin yanı sıra, büyüme faktörlerini de etkisiz hale getirmektedir (5-8). Böylece kronik yarada, geri dönüşsüz matriks hasarı, büyüme faktörlerinin biyo yararlılığında azalma ve bağ dokusunun elzem hücreleri olan fibroblastlarda yaşlanma görülmektedir. Tüm bunların sonuçları, hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi ve doku onarımını sınırlamaktadır.

Yara bakımına yönelik potansiyel çözümler, tüm dünyada gözde bir pazar segmeti haline gelmiş, gün geçtikçe de genişlemektedir. Kronik yara bakımına odaklı, aynı zamanda uygun maliyetli tedavi için alternatif çözümler arayışı bu pazarın genişlemesine en büyük katkıyı sunmaktadır. Yara bakım ürünleri konusunda yapılan araştırmalara göre; kronik yaraları olan hastalar gelişen biyoteknoloji ürünleri ile daha iyi bakım almaktadır (9-11). Bu derlemenin amacı, yara bakımı alanındaki umut verici özelliklere sahip metaloksitler ve metaloksit iyonlarına genel bir bakış sunmaktadır.

#### Metal Oksitlerin Yara Bakımı Ve Tedavisinde Kullanımı

Antik çağlardan bu yana metaller, bitki ekstratları ile birlikte, yara ve kesik başta olmak üzere çeşitli yara tedavilerinde, iyileşme sürecini desteklemek amacıyla kullanılmışlardır. Günümüzde ise metal ve metal oksitler, nanoteknolojinin gelişmesi ile birlikte yara iyileşmesine yardımcı ajanlar olarak birçok yara tedavi ve bakım ürünüde kullanılmaktadır. (12,13). Bu metallerin kullanımında üç ana kriter aranmaktadır; onarım sürecine etkili olması, antimikrobiyal aktivite göstermesi ve ilaç taşıma özelliğinin bulunması. Bu kriterlerden dolayı altın, gümüş, bakır ve çinko gibi metaller yara bakım ve tedavi sürecinde kullanılan ideal metaller olarak bilinmektedir (14).

İnflamatuvar yanıtın azaltılmasındaki etkisinden dolayı altın, titanyum, paladyum ve platin oksitlerden faydalanılmakta, antimikrobiyal etkilerinden dolayı ise gümüş oksitler uzun yıllardır kullanılmaktadır (12-19). Gümüş oksitin kullanımında toksisite ve direnç geliştirme riski bulunmaktadır (20, 21). Bu sebeple, yakın dönemde tercihler Çinko oksit ve seryum oksit kullanımına kaymıştır. Seryum oksit oksidatif stresi azaltmaktadır ve hücre proliferasyonunu desteklemektedir (21-23). Yeni yaklaşımlarda ise homeostaz üzerine etkileri bilinen demir oksit, fiziksel olarak doku kapatmada kullanılmaktadır (24). Çeşitli metal oksitler yara iyileştirme uygulamalarında tek başına hali hazırda kullanılmaktayken, farklı biyoaktif terapötik özellikleri bulunan hibrit metal oksit ürünlerin kullanımı yakın dönem bilimsel çalışmalara konu edilmektedir. Hibrit metal oksit ürün çeşitlerinden biri biyoaktif camlardır. Bu camlar metal iyonların kontrollü salınımı için kullanılabilir. Biyoaktif metaloksit camlara yüklenen diğer metal iyon katkıları ile kullanımda farklı çözünme ürünleri elde edilebilmektedir. Böylece geniş yelpazede yarar sağlanabilmektedir (25).

**Altın Oksitler:** Altın nanopartikülleri çeşitli biyoaktif bileşiklerin uygulanmasında sıklıkla kullanılmakta ve ilaç verimliliğini arttırmaktadır. Etkili taşıyıcılar olarak kabul edilirler ve ne kadar geniş çapta yayılırlarsa terapötik işlevleri de o kadar etkili olmaktadır (15).

Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle bu nanopartiküller, doku onarımı da dâhil olmak üzere çeşitli bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır (15, 16, 17). Yüzeye bağlı olarak OH (hidroksil), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrojen peroksit) ve NO (nitrik oksit) ( 18, 19, 20 ) gibi serbest radikalleri söndürmede önemli antioksidan özelliklere sahiptirler (21). Ayrıca, küresel altın nanoparçacıklarının geniş bir yüzey alanına sahip olması nedeniyle, elektronları alma ve (reaktif oksijen türleri) ROS ile etkileşime girerek onları uzaklaştırma veya devre dışı bırakma konusunda yüksek bir eğilime sahiptirler ve dolayısıyla güçlü bir antioksidan ajan haline gelirler ve yara iyileşmesi için çok önemlidirler (23). Serbest radikal temizleme süreçlerinde güçlü katalitik aktiviteye sahiptirler ve aynı zamanda antioksidan gen aktivasyonuna neden olan bir faktör olan NRF2 düzeylerini de artırabilirler (24, 25, 26).

Altın nanopartikülleri (Au NP'ler), kimyasal özellikleri, optik stabiliteleri ve yüzey modifikasyonlarının kolaylığı nedeniyle yara iyileşmesi gibi tıbbi uygulamalar için araştırılmıştır. Altın nanopartikülleri için yara iyileştirme uygulamalarından önce diğer biyomoleküllerle füzyon veya yüzey modifikasyonuna ihtiyaç vardır. Örneğin, Au NP'lere polisakarit peptitlerin eklenmesi, bunların iyileşmeyi iyileştirme potansiyelini artırır (19).

Altın nanopartikülleri, hidroksil, nitrik oksit ve hidrojen peroksit gibi serbest radikalleri inhibe ederek antioksidan görevi görür (20). Kutanöz yaralara altın nanoparçacık uygulaması anjiyopietin, VEGF ve kollajen ekspresyonlarını arttırmakta ve MMP ve TGF-  $\beta$  1 seviyelerini azaltmaktadır (21). Altın nanopartikülleri kanser tedavisinde, biyolojide, gende, ilaç dağıtımında, görüntülemeye ve biyoyuymululukta uygulanmaktadır (22).

**Gümüş oksitler:** Gümüş metali, düşük maliyeti, kimyasal stabilitesi, yüksek iletkenliği, katalitik aktivitesi ve birçok patojene karşı geniş spektrumlu direnç nedeniyle yara iyileşmesinde önemli bir rol almaktadır

(25, 26). Tipik olarak kronik yaralarda gözlenen biyofilm üreten bakterilere ve çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalara karşı yüksek etkili antibakteriyel bir metaldir. Gümüş metalinin boyutu, şekli ve dozu antibakteriyel aktivitesini etkilemektedir (27-30). Genel olarak parçacık boyutu küçüldükçe antibakteriyel etkisi artmaktadır (31, 32). Gümüş nanopartikülleri bakteriyel büyümeyi inhibe etmektedir. Bu inhibisyonun etki mekanizması; gümüşün bakteriyel hücre membranını tahrip etmesi, hücrenin lipopolisakaritleri ve membran proteinlerini salıveren serbest radikaller oluşturmaya ve sonunda hücre apoptozisinin görülmesi ile açıklanabilmektedir (33, 34).

Mitokondriyal solunum zincirinin gümüş partikülleri tarafından bozulması ROS üretimini arttırmakta ve ATP sentezini durdurarak DNA hasarına neden olmaktadır (35, 36). Disülfid bağlı oksijen ve hidrojen atomları içeren tiyol grupları ile gümüş oksit etkileşimleri; DNA replikasyonuna müdahale ederek ve bakteri gelişimini engelleyerek hücre apoptozisi yapmaktadır (36-38). Ayrıca, gümüş nanopartiküller p53 gibi genlerin ekspresyonunu düzenleyerek hücre apoptozisini indükleyebilmektedir (39, 40). Tüm güçlü etkilerine rağmen, gümüşün uygulamada kullanımı doku toksisitesi sebebiyle sınırlıdır. Küçük boyutlu partiküller ( $\leq 10$  nm olanlar) doza, boyuta ve zamana bağlı olarak sitotoksisiteyi indüklemektedir (41, 42). Daha küçük boyutlara ve geniş yüzey alanına sahip Gümüş nanopartikülleri ise topikal uygulamalardan farklı olarak intravenöz, intraperitoneal ve intratrakeal uygulama yollarını takiben karaciğer, dalak, böbrek ve beyin gibi organlarda birikme eğilimi göstermektedir (43-45).

Hasarlı bölgenin iyileşme süresi gümüş nanopartiküllerin boyutuna, dozuna ve morfolojisine bağlıdır. Yakın dönem çalışmalara göre; kapsüllenmiş kollajen kaplı gümüş partikül içerikli hidrojel tedavisi uygulanan insan deri fibroblast ve keratinositleri; S.aureus, E.coli, P.aeruginosa ve Staphylococcus epidermis'e karşı antimikrobiyal aktivitelerini koruyarak olumlu güvenlik ve etkinlik sonuçları göstermiştir (46). Ek olarak, yara kenarlarındaki keratinositlerde daha yüksek miktarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) mRNA tespit edilmiştir. Bu durum gümüş tedavisinin anjiyogenezi teşvik ederek ve inflamatuvar sitokinleri kontrol ederek yara iyileşmesine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (47). Zor venöz ülserasyonlu hastaların evde kendi kendine pansumanlarını uyguladığı bir çalışmada; toplam yara pansumanının bir bileşeni olarak Gümüş Oksit merhem ile yapılan lokal tedavi, mikro sirkülasyon ölçümlerini ve iyileşme oranını iyileştirmiştir (34-43).

Sonuç olarak gümüş oksitler; mekanik stabilitesinin çok yüksek olması, enzimatik degradasyona karşı dirençli olması, antikorlar, peptit ve büyüme faktörleri ile kolay çalışabilmesi, biyo uyumlu olması, anti inflamatuvar etkileri ve antimikrobiyal özellikleri sebebiyle pansuman, hidrojel ve doku mühendisliği araştırmaları için umut verici seçeneklerden biri olarak görülmektedir (48-54).

**Bakır Oksitler:** Kronik yaraların en büyük sorunu enfeksiyonlar ve vasküler problemlerden kaynaklanmaktadır ve tıpkı altın ve gümüş nanopartikülleri gibi bakır partikülleri de esas olarak yara bölgesindeki fungal yükü azaltarak antimikrobiyal aktivite göstermektedir (26). Bakır, 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından ilk metalik antimikrobiyal madde olarak açıklanmıştır (27). Bakır metali, süperoksit dismutaz ve sitokrom oksidaz gibi enzimler için kofaktör görevi görmekte ve interlökin-2 üretimini uyarak bağışıklığı güçlendirmektedir. Bakır bazlı nanopartiküller, sitokin ve büyüme faktörlerini etkilemenin yanı sıra karmaşık hücre içi rolleriyle yara iyileşmesinin tüm aşamalarında fonksiyon göstermektedirler (28).

Bakır, çeşitli metabolik aktivitelerde düşük seviyelerde gereksinim duyulan bir metaldir. Fibrinojen gibi ekstra selüler matris bileşenlerinin sentezini ve fibroblastlardaki Matris metaloproteinazları (MMP)'lerin aktivitesini sitimüle etmektedir. Ayrıca kollajen ve integrinlerin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (29, 30). Ancak aşırı bakır tüketiminin zararları bulunmaktadır. Aşırı tüketiminde serbest radikaller üretilerek, lipid peroksidasyonuna ve selüler apoptozise neden olmaktadır. (31,32). İnsanda topikal olarak uygulanan düşük konsantrasyonlu bakır uygulamalarının olumsuz etkiler göstermediği bilinmektedir (33). Hayvan modelli deneylerde bakır metali, vasküler endotelial büyüme faktörü ve anjiyogenezi indükleyerek iyileşme sürecini hızlandırmak amacıyla kullanılmıştır (34,35).

Oksijen homeostazında kritik role sahip hipoksiyle indüklenen faktör-1 (HIF-1), bakırın indüklediği yardımcı faktörlerden biridir ve bakırın yara iyileştirici etkisinin temel kaynağıdır. Periferik kan desteği zayıf olan kişilerde (damar hastalıkları veya diyabeti olanlar gibi), yara bölgesinde düşük bakır seviyeleri görüleceğinden, etkili yara iyileşme yeteneği sağlanamamaktadır (36). Çalışmalara göre, Bakır oksit içerikli yara pansumanları ve hidrojeller, çok çeşitli yara türlerinde doku onarım sürecini sitimüle etmenin yanı sıra antimikrobiyal ve fungisidal aktiviteleri ile yarayı enfeksiyonlardan korumaktadır (37-39). Bakır oksit içeren yara pansumanlarının sadece yaraya ve pansumana mikrobiyal kontaminasyondan koruma sağlamakla kalmayıp, cilt yenilenmesini de teşvik etmektedir. Ek olarak, bakır oksit emdirilmiş bir yastık kılıfı üzerinde uyumak, kırışıklıkların ve kaz ayaklarının görünümünü önemli ölçüde azaltmakta ve normal bir yastık kılıfı üzerinde uyumaya kıyasla genel olarak daha iyi bir yüz görünümü sağlamaktadır (39, 40).

Çinko Oksitler: Çinko oksitler, kullanım alanı en geniş metallere biridir. Biyoyumlu yapıya sahiptir. Dermis ve epidermisi geçebilmektedir. Yara iyileşme sürecinde; eptelizasyon, kollajen birikimi, keratinosit göçü ve doku granülasyonu üzerine olumlu etkilere sahiptir (40). MMP'ler çinkoya bağımlı olarak çalışmaktadır. MMP'nin kollajen üzerindeki enzimatik etkisi çinko oksit tedavisi ile indüklenmektedir (38). İndüklenmiş veya kalıtsal çinko defisiti olan ratlarda yapılan çalışmalar, cerrahi yaraların çinko takviyesi alan gruplarda daha iyi onarıldığını göstermiştir (41). Çinko oksit nanopartiküller, yara iyileştirmede kullanılan doku iskelelerinin gözeneklilik derecesini, hidrofiliğini ve su emme kapasitesini, oksijen geçirgenliğini ve biyolojik parçalanabilirliğini artırmaktadır. Ayrıca çinko oksit içerikli doku iskeleleri, gram negatif ve pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite sergilemektedir (42). Çinko oksitin etkisinin temelinde reaktif oksijen türlerinin üretimini artırması yer almaktadır. Özellikle Hidrojen peroksit üretimi ile antibakteriyel etki ve fibroblast migrasyonu uyarılmaktadır. Çinkooksit partikül boyutunun azalması, yüzeye temas eden çinkooksit sayısını artıracak şekilde, antibakteriyel etkiyi de artırmaktadır. (43-45). Diğer metal oksitler gibi Çinko oksit de toksik etki gösterebilmektedir. Toksikitesi doz, boyut ve konsantrasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (46). Araştırmalara göre, çinko oksit parçacık boyutundaki artış, fibroblastlarla uyumluluğunu artırmaktadır. Ayrıca çinko oksit insan dermal fibroblastlarına toksik etki göstermemektedir ve büyük boyutlu (55nm) çinko oksitler, daha küçük boyutlu (15nm) olanlara göre daha yüksek oranda proliferasyon sağlamaktadır (45). Doğru doz ve boyutta kullanıldığında Çinko oksitler yara iyileşme sürecinde antiinflamatuvar ve antioksidan özellikler göstermektedir (47). Çinko oksit nanopartikülleri fibroblast hücreleriyle oldukça uyumludur ve bu hücrelerin büyümesini artırarak hücre adezyonunu ve migrasyonunu teşvik etmektedir.

Karışım Metal Oksitler: Çoğunlukla Borat, fosfat ve silikat bileşimlerine dayanan yapılarıyla "Biyoaktif camlar" son 50 yıllık araştırmaların en önemli odak noktalarından biridir (22). Larry Hench tarafından 1990 yılında geliştirilen Bioglass 45S5 ® bu alanda geliştirilen, devrim niteliğinde bir buluştur. Bu biyoaktif cam ağırlıkça %45 silikon dioksit, %24,5 kalsiyum oksit, %24,5 sodyum oksit ve %6 oranında da fosfor pentoksit içermektedir (24). Metaloksitli biyoaktif camların kullanımı, biyomineralizasyonu sebebiyle kemik onarımları ile başlamışken, günümüzde doku tutuculuk ve hemostatik özellikleriyle yara tedavisi sürecinde tercih edilmektedir (24-26). Stronsiyum ile modifiye edilmiş biyoaktif camların anjiyogenezi hızlandırdığı ve hücre proliferasyonunu artırdığı bilinmektedir (22). Borat bazlı metal oksit camlar da benzer şekilde hücre proliferasyonu ve yara iyileşme süreci üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Biyoaktif camların, kullanılan metal oksit çeşitliliği sebebiyle, yara iyileşme sürecinde kullandığı mekanizmalar ve yollar kolay açıklanamamaktadır. Ancak, yumuşak dokudaki etkisinin iyon salınımı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (23).

Metal İyon Katkılı Metal Oksitler: Çoklu yarar amacıyla, metal iyon katkı metal oksitler yara iyileşme sürecinde kullanılabilir. Literatüre göre, çinko katkı gümüş oksit partikülleri ratlarda yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (48). Bakır oksitlerde çinko katkısı ise ürünün antimikrobiyal etkisini artırmaktadır (49). Bakır, Kobalt, Mangan ve Tantal metalleri ile yüklü çinko oksit daha gelişmiş antibakteriyel etki göstermektedir (50-55). Ayrıca bakır iyonu yüklenen titanyum dioksit partiküllerinin proanjiyogenik etkisi bilinmektedir (53).

## Kaynakça / References

1. Kazemzadeh-Narbat M., Annabi N., Khademhosseini A. Surgical sealants and high strength adhesives. *Mater. Today*. 2015;18:176–177. doi: 10.1016/j.mattod.2015.02.012. [CrossRef] [Google Scholar]
2. Troxler M., Vowden K., Vowden P. Integrating adjunctive therapy into practice: The importance of recognising 'hard-to-heal' wounds. *World Wide Wounds*. 2006;32:99–105. [Google Scholar]
3. Medina A., Scott P.G., Ghahary A., Tredget E.E. Pathophysiology of Chronic Nonhealing Wounds. *J. Burn. Care Rehabil.* 2005;26:306–319. doi: 10.1097/01.BCR.0000169887.04973.3A. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Trengove N.J., Stacey M.C., MacAuley S., Bennett N., Gibson J., Burslem F., Murphy G., Schultz G. Analysis of the acute and chronic wound environments: The role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1999;7:442–452. doi: 10.1046/j.1524-475X.1999.00442.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Harding K.G., Morris H.L., Patel G.K. Science, medicine, and the future: Healing chronic wounds. *BMJ*. 2002;324:160–163. doi: 10.1136/bmj.324.7330.160. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Lauer G., Sollberg S., Cole M., Krieg T., Eming S.A., Flamme I., Stürzebecher J., Mann K. Expression and Proteolysis of Vascular Endothelial Growth Factor is Increased in Chronic Wounds. *J. Investig. Dermatol.* 2000;115:12–18. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00036.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Yager D.R., Chen S.M., Ward S.I., Olutoye O.O., Diegelmann R.F., Cohen I.K. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1997;5:23–32. doi: 10.1046/j.1524-475X.1997.50108.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Ovais M., Ahmad I., Khalil A.T., Mukherjee S., Javed R., Ayaz M., Raza A., Shinwari Z.K. Wound healing applications of biogenic colloidal silver and gold nanoparticles: Recent trends and future prospects. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2018;102:4305–4318. doi: 10.1007/s00253-018-8939-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Kalashnikova I., Das S., Seal S. Nanomaterials for wound healing: Scope and advancement. *Nanomedicine.* 2015;10:2593–2612. doi: 10.2217/nnm.15.82. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Barroso A., Mestre H., Ascenso A., Simões S., Reis C. Nanomaterials in wound healing: From material sciences to wound healing applications. *Nano Sel.* 2020;1:443–460. doi: 10.1002/nano.202000055. [CrossRef] [Google Scholar]
11. Negut I., Grumezescu V., Grumezescu A.M. Treatment Strategies for Infected Wounds. *Molecules.* 2018;23:2392. doi: 10.3390/molecules23092392. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Oueslati M.H., Tahar L.B., Harrath A.H. Catalytic, antioxidant and anticancer activities of gold nanoparticles synthesized by kaempferol glucoside from *Lotus leguminosae*. *Arab. J. Chem.* 2020;13:3112–3122. doi: 10.1016/j.arabjc.2018.09.003. [CrossRef] [Google Scholar]
13. Agarwal H., Nakara A., Shanmugam V.K. Anti-inflammatory mechanism of various metal and metal oxide nanoparticles synthesized using plant extracts: A review. *Biomed. Pharmacother.* 2019;109:2561–2572. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.116. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. El-Abeid S.E., Ahmed Y., Daròs J.-A., Mohamed M.A. Reduced Graphene Oxide Nanosheet-Decorated Copper Oxide Nanoparticles: A Potent Antifungal Nanocomposite against *Fusarium Root Rot* and Wilt Diseases of Tomato and Pepper Plants. *Nanomaterials.* 2020;10:1001. doi: 10.3390/nano10051001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Shibuya S., Ozawa Y., Watanabe K., Izuo N., Toda T., Yokote K., Shimizu T. Palladium and Platinum Nanoparticles Attenuate Aging-Like Skin Atrophy via Antioxidant Activity in Mice. *PLoS ONE.* 2014;9:e109288. doi: 10.1371/journal.pone.0109288. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Mihai M.M., Dima M.B., Dima B., Holban A.M. Nanomaterials for Wound Healing and Infection Control. *Materials.* 2019;12 doi: 10.3390/ma12132176. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Mihai M.M., Preda M., Lungu I., Gestal M.C., Popa M.I., Holban A.M. Nanocoatings for Chronic Wound Repair—Modulation of Microbial Colonization and Biofilm Formation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1179. doi: 10.3390/ijms19041179. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Paladini F., Pollini M. Antimicrobial Silver Nanoparticles for Wound Healing Application: Progress and Future Trends. *Materials.* 2019;12:2540. doi: 10.3390/ma12162540. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Boateng J., Catanzano O. *Therapeutic Dressings and Wound Healing Applications.* John Wiley & Sons, Ltd.; Hoboken, NJ, USA: 2020. Silver and Silver Nanoparticle-Based Antimicrobial Dressings; pp. 157–184. [Google Scholar]
20. Chernousova S., Epple M. Silver as Antibacterial Agent: Ion, Nanoparticle, and Metal. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013;52:1636–1653. doi: 10.1002/anie.201205923. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Chhabra H., Deshpande R., Kanitkar M., Jaiswal A., Kale V.P., Bellare J.R. A nano zinc oxide doped electrospun scaffold improves wound healing in a rodent model. *RSC Adv.* 2016;6:1428–1439. doi: 10.1039/C5RA21821G. [CrossRef] [Google Scholar]
22. Reed K., Cormack A., Kulkarni A., Mayton M., Sayle D., Klaessig F., Stadler B. Exploring the properties and applications of nanocerium: is there still plenty of room at the bottom? *Environ. Sci. Nano.* 2014;1:390–405. doi: 10.1039/C4EN00079J. [CrossRef] [Google Scholar]
23. Chigurupati S., Mughal M.R., Okun E., Das S., Kumar A., McCaffery M., Seal S., Mattson M.P. Effects of cerium oxide nanoparticles on the growth of keratinocytes, fibroblasts and vascular endothelial cells in cutaneous wound healing. *Biomaterials.* 2013;34:2194–2201. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.061. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Rose S., PrevotEAU A., Elzière P., Hourdet D., Marcellan A., Leibler L. Nanoparticle solutions as adhesives for gels and biological tissues. *Nature*. 2014;505:382–385. doi: 10.1038/nature12806. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Kargozar S., Mozafari M., Hamzehlou S., Baino F. Using Bioactive Glasses in the Management of Burns. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019;7:62. doi: 10.3389/fbioe.2019.00062. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Shende S., Bhagat R., Raut R., Rai M., Gade A. Myco-Fabrication of Copper Nanoparticles and Its Effect on Crop Pathogenic Fungi. *IEEE Trans. NanoBiosci.* 2021;20:146–153. doi: 10.1109/TNB.2021.3056100. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Vincent M., Duval R.E., Hartemann P., Engels-Deutsch M. Contact killing and antimicrobial properties of copper. *J. Appl. Microbiol.* 2018;124:1032–1046. doi: 10.1111/jam.13681. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Hopkins R.G., Failla M.L. Copper Deficiency Reduces Interleukin-2 (IL-2) Production and IL-2 mRNA in Human T-Lymphocytes. *J. Nutr.* 1997;127:257–262. doi: 10.1093/jn/127.2.257. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Kornblatt A.P., Nicoletti V.G., Travaglia A. The neglected role of copper ions in wound healing. *J. Inorg. Biochem.* 2016;161:1–8. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.02.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Borkow G., Gabbay J., Dardik R., Eidelman A.I., Lavie Y., Grunfeld Y., Ikher S., Huszar M., Zatzoff R.C., Marikovsky M. Molecular mechanisms of enhanced wound healing by copper oxide-impregnated dressings. *Wound Repair Regen.* 2010;18:266–275. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00573.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Uauy R., Olivares M., Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998;67:952S–959S. doi: 10.1093/ajcn/67.5.952S. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Quaranta D., Krans T., Santo C.E., Elowsky C.G., Domaille D.W., Chang C.J., Grass G. Mechanisms of Contact-Mediated Killing of Yeast Cells on Dry Metallic Copper Surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011;77:416–426. doi: 10.1128/AEM.01704-10. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Palza H. Antimicrobial Polymers with Metal Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:2099–2116. doi: 10.3390/ijms16012099. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Hostynek J.J., Maibach H.I. Copper Hypersensitivity: Dermatologic Aspects. *Rev. Environ. Health.* 2003;18:153–184. doi: 10.1515/REVEH.2003.18.3.153. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Das A., Sudhakar V., Chen G.-F., Kim H.W., Youn S.-W., Finney L., Vogt S., Yang J., Kweon J., Surenkhuu B., et al. Endothelial Antioxidant-1: A Key Mediator of Copper-dependent Wound Healing in vivo. *Sci. Rep.* 2016;6:33783. doi: 10.1038/srep33783. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Alizadeh S., Seyedalipour B., Shafieyan S., Kheime A., Mohammadi P., Aghdami N. Copper nanoparticles promote rapid wound healing in acute full thickness defect via acceleration of skin cell migration, proliferation, and neovascularization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;517:684–690. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.07.110. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Borkow G., Zatzoff R.C., Gabbay J. Reducing the risk of skin pathologies in diabetics by using copper impregnated socks. *Med. Hypotheses.* 2009;73:883–886. doi: 10.1016/j.mehy.2009.02.050. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Baik J.H., Yoo M.A., Koh J.S., Borkow G. Reduction of facial wrinkles depth by sleeping on copper oxide-containing pillowcases: A double blind, placebo controlled, parallel, randomized clinical study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2012;11:193–200. doi: 10.1111/j.1473-2165.2012.00624.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Dykes P. Increase in skin surface elasticity in normal volunteer subjects following the use of copper oxide impregnated socks. *Ski. Res. Technol.* 2015;21:272–277. doi: 10.1111/srt.12187. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Melamed E., Kiambi P., Okoth D., Honigber I., Tamir E., Borkow G. Healing of Chronic Wounds by Copper Oxide-Impregnated Wound Dressings—Case Series. *Medicina.* 2021;57:296. doi: 10.3390/medicina57030296. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Yadid M., Feiner R., Dvir T. Gold Nanoparticle-Integrated Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Nano Lett.* 2019;19:2198–2206. doi: 10.1021/acs.nanolett.9b00472. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Kogan S., Sood A., Garnick M.S. Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications. *Wounds.* 2017;29:102–106. [PubMed] [Google Scholar]

43. Díez-Pascual A.M., Díez-Vicente A.L.J.B. Wound healing bionanocomposites based on castor oil polymeric films reinforced with chitosan-modified ZnO nanoparticles. *Biomacromolecules*. 2015;16:2631–2644. doi: 10.1021/acs.biomac.5b00447. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Sharma D.K., Sharma K.K., Kumar V., Sharma A. Effect of Ce doping on the structural, optical and magnetic properties of ZnO nanoparticles. *J. Mater. Sci. Mater. Electron*. 2016;27:10330–10335. doi: 10.1007/s10854-016-5117-x. [CrossRef] [Google Scholar]
45. Augustine R., Dominic E.A., Reju I., Kaimal B., Kalarikkal N., Thomas S. Investigation of angiogenesis and its mechanism using zinc oxide nanoparticle-loaded electrospun tissue engineering scaffolds. *RSC Adv*. 2014;4:51528–51536. doi: 10.1039/C4RA07361D. [CrossRef] [Google Scholar]
46. Kaushik M., Niranjana R., Thangam R., Madhan B., Pandiyarasan V., Ramachandran C., Oh D.-H., Venkatasubbu G.D. Investigations on the antimicrobial activity and wound healing potential of ZnO nanoparticles. *Appl. Surf. Sci*. 2019;479:1169–1177. doi: 10.1016/j.apsusc.2019.02.189. [CrossRef] [Google Scholar]
47. Czyżowska A., Barbasz A. A review: Zinc oxide nanoparticles—friends or enemies? *Int. J. Environ. Health Res*. 2022;32:885–901. doi: 10.1080/09603123.2020.1805415. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Manuja A., Raguvaran R., Kumar B., Kalia A., Tripathi B. Accelerated healing of full thickness excised skin wound in rabbits using single application of alginate/acacia based nanocomposites of ZnO nanoparticles. *Int. J. Biol. Macromol*. 2020;155:823–833. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.221. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Kantipudi S., Sunkara J.R., Rallabhandi M., Thonangi C.V., Cholla R.D., Kollu P., Parvathaneni M.K., Pammi S.V.N. Enhanced wound healing activity of Ag-ZnO composite NPs in Wistar Albino rats. *IET Nanobiotechnol*. 2018;12:473–478. doi: 10.1049/iet-nbt.2017.0087. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Malka E., Perelshtein I., Lipovsky A., Shalom Y., Naparstek L., Perkas N., Patick T., Lubart R., Nitzan Y., Banin E., et al. Eradication of Multi-Drug Resistant Bacteria by a Novel Zn-doped CuO Nanocomposite. *Small*. 2013;9:4069–4076. doi: 10.1002/sml.201301081. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Oves M., Arshad M., Khan M.S., Ahmed A.S., Azam A., Ismail I.M.I. Anti-microbial activity of cobalt doped zinc oxide nanoparticles: Targeting water borne bacteria. *J. Saudi. Chem. Soc*. 2015;19:581–588. doi: 10.1016/j.jscs.2015.05.003. [CrossRef] [Google Scholar]
52. Rekha K., Nirmala M., Nair M.G., Anukaliani A. Structural, optical, photocatalytic and antibacterial activity of zinc oxide and manganese doped zinc oxide nanoparticles. *Phys. B Condens. Matter*. 2010;405:3180–3185. doi: 10.1016/j.physb.2010.04.042. [CrossRef] [Google Scholar]
53. Guo B.-L., Han P., Guo L.-C., Cao Y.-Q., Li A.-D., Kong J.-Z., Zhai H.-F., Wu D. The Antibacterial Activity of Ta-doped ZnO Nanoparticles. *Nanoscale Res. Lett*. 2015;10:336. doi: 10.1186/s11671-015-1047-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Nethi S.K., Rico-Oller B., Rodríguez-Diéguez A., Gómez-Ruiz S., Patra C.R. Design, synthesis and characterization of doped-titanium oxide nanomaterials with environmental and angiogenic applications. *Sci. Total Environ*. 2017;599–600:1263–1274. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.05.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Dhanasekar M., Jenefer V., Nambiar R.B., Babu S.G., Selvam S.P., Neppolian B., Bhat S.V. Ambient light antimicrobial activity of reduced graphene oxide supported metal doped TiO<sub>2</sub> nanoparticles and their PVA based polymer nanocomposite films. *Mater. Res. Bull*. 2018;97:238–243. doi: 10.1016/j.materresbull.2017.08.056. [CrossRef] [Google Scholar]