دانشگاه علوم پزشکی مشهد
معاونت پژوهش و فناوری

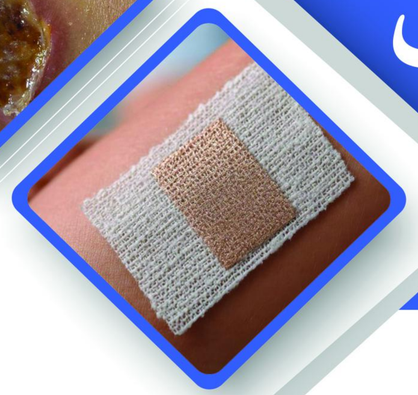
CMRC
مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی

Vascular & Endovascular Surgery Research Center
مرکز تحقیقات جراحی عروق و اندوواسکولار

Innovations and Advances in Wound Healing







نوآوری ها و پیشرفت های ترمیم زخم

تألیف:
سئونگ- کیوهان

مترجمین
دکتر محمد هادی سعید مدقق
فوق تخصص جراحی عروق و ترومبا، استاد تمام گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
دکتر الهه عمادی
دکتری تخصصی پزشکی مولکولی و پسادکتری پژوهشی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

با همکاری
محمد امین طالب پور
دانشجوی پزشکی عمومی
آرمین ناظری
کارشناسی ارشد پرستاری داخلی جراحی

ویراستار
دکتر الهه عمادی
دکتری تخصصی پزشکی مولکولی و پسادکتری پژوهشی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

۶۴۰

نوآوری ها و پیشرفت های ترمیم زخم

مترجمین:
دکتر محمد هادی سعید مدقق
دکتر الهه عمادی

Mashhad University of Medical Sciences
Vice Chancellor for Research and Technology
640

نوآوری ها و پیشرفت های ترمیم زخم

Innovations and Advances in Wound Healing

کتاب «نوآوری‌ها و پیشرفت‌ها در بهبود زخم» مروری جامع بر دانش پیشرفته در حوزه تکنیک ها و مواد نوین ترمیم زخم ارائه می دهد؛ رویکردهایی که ضمن بهبود نتایج عملکردی و زیبایی شناختی، میزان تهاجم درمانی را به حداقل می رسانند. این اثر بر پایه تجربه بالینی و پژوهشی نسبتاً گسترده نویسنده تدوین شده است. هدف کتاب، توانمندسازی پزشکان، پرستاران و پژوهشگران حوزه زخم با اطلاعات علمی و کاربردی لازم برای انتخاب راهبردهای درمانی مؤثر است؛ راهبردهایی که با تسریع فرآیند ترمیم زخم، خطر بروز عوارض و تشکیل اسکار را پس از بهبود کامل به حداقل می رسانند.

Translated by:
Mohammad Hadi Saeid Modaghegh
MD, Professor of Surgery, Department of Surgery, Fellowship in Vascular and Trauma Surgery, Mashhad University of Medical Sciences

Elaheh Emadi
PhD in Molecular Medicine, Postdoctoral Research Fellow, Assistant Professor, Sabzevar University of Medical Sciences

With the collaboration:
Mohammad Amin Talebpour
General practitioner Student

Armin Nazari
MSc in Medical–Surgical Nursing

Edited by
Elaheh Emadi
PhD in Molecular Medicine, Postdoctoral Research Fellow, Assistant Professor, Sabzevar University of Medical Sciences

9786003693241
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد


به نام خدا

سرشناسه : هان، سیونگ کیو
Han, Seung-Kyu
عنوان و نام پدیدآور : نوآوری‌ها و پیشرفت‌های ترمیم زخم/ تالیف سئونگ-کیو هان ؛ مترجمین محمدهادی سعیدمدقق، الهه عمادی؛ با همکاری محمدامین طالب‌پور، آرمین ناظری ؛ ویراستار الهه عمادی.
مشخصات نشر : مشهد: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، انتشارات، ۱۴۰۴.
مشخصات ظاهری : ۴۸۶ ص.: مصور.
فروست : انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۶۴۰ .
شابک : ۹۷۸-۶۰۰-۳۶۹-۳۲۴-۱
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : عنوان اصلی: 3rd ed,2023,Innovations and Advances in Wound Healing.
یادداشت : کتابنامه.
موضوع : زخم‌ها و آسیب‌ها -- ترمیم Wound healing
زخم‌ها و آسیب‌ها -- درمان Wounds and injuries -- Treatment
پوست -- زخم‌ها و آسیب‌ها -- درمان Skin -- Wounds and injuries -- Treatment
شناسه افزوده : مدقق، محمدهادی، ۱۳۵۱-، مترجم
شناسه افزوده : عمادی، الهه، ۱۳۶۴-، مترجم، ویراستار
شناسه افزوده : ناظری، آرمین، ۱۳۷۵-
شناسه افزوده : طالب‌پور، محمدامین، ۱۳۷۸-
شناسه افزوده : دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد. انتشارات
رده بندی کنگره : RD۹۴
رده بندی دیویی : ۶۱۷/۱۰۶
شماره کتابشناسی ملی : ۱۰۳۶۸۴۸۱
اطلاعات رکورد کتابشناسی : فیپا

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نوآوری‌ها و پیشرفت‌های ترمیم زخم

شماره اثر ۶۴۰

مترجمین | دکتر محمدهادی سعید مدقق
دکتر الهه عمادی
طراح جلد | الهه نوری
نوبت چاپ | اول، زمستان ۱۴۰۴
قطع | رحلی، ۴۸۶ صفحه
شابک | ۹۷۸-۶۰۰-۳۶۹-۳۲۴-۱
حق چاپ محفوظ است | انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دفـتـر انـتـشارات:
مشهد، میدان آزادی، درب شرقی
دانشگاه فردوسی، پردیس دانشگاه،
مجتمع آموزشی شهید دکتر خوارزمی،
طبقه چهارم، اتاق ۴۱
ص.پ | ۹۱۷۷۹۴۹۰۲۵
تلـفـن | ۰۵۱-۳۱۴۲۸۷۶۱
http://pub.mums.ac.ir
pub@mums.ac.ir

نوآوری‌ها و پیشرفت‌های ترمیم زخم

تألیف: سئونگ-کیو هان

مترجمین:

دکتر محمد هادی سعید مدقق

فوق تخصص جراحی عروق و تروما، استاد تمام گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر الهه عمادی

دکتری تخصصی پزشکی مولکولی و پسادکتری پژوهشی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

با همکاری:

دکتر محمد امین طالب پور

دانشجوی پزشکی عمومی

آقای آرمین ناظری

کارشناسی‌ارشد پرستاری داخلی جراحی

ویراستار:

دکتر الهه عمادی

دکتری تخصصی پزشکی مولکولی و پسادکتری پژوهشی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

یادداشت ناشر

بسمه تعالی

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد به عنوان یک نهاد علمی – فرهنگی، چاپ و نشرِ کتاب‌های مورد استفاده استادان و دانشجویان رشته‌های علوم پزشکی را از وظایف اساسی خود می‌داند و بر آن است تا با انتشار متون مربوط به علوم پزشکی، هم بر اعتبار و اعتلای آن‌ها بیفزاید و هم موجبات دل‌گرمی و شوق و نشاط ایشان در امر تحقیق را فراهم آورد. به یقین چاپ و نشر آثار معتبر علمی، امکان دست‌یابی اهل تحقیق به منابع مختلف و گوناگون علمی مورد نیاز به بهترین صورت ممکن خواهد ساخت و راه را برای تحقیقات بعدی هموار خواهد کرد.

گستردگی فعالیت‌های ناشران خصوصی، نه تنها از مسئولیت مراکز معتبر دانشگاهی برای کوشش در این زمینه‌ها با تکیه بر جنبه‌های علمی و فرهنگی موضوع نمی‌کاهد، بلکه به دلایل گوناگون از جمله لزوم بررسی‌های دقیق کارشناسی، ویرایش‌های علمی و فنی و نیز توجه بیشتر به توان مالی مخاطبان آثار به ویژه دانشجویان، باید دانشگاه‌های دولتی دامنه خدمات خود را با تکیه بر جنبه‌های کیفی و گاه صرف نظر از بازده اقتصادی گسترش دهند.

مسئولان انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد با اشتیاق و اخلاص تمام می‌خواهند جدیدترین آثار مربوط به دانش‌های پزشکی را به بهترین شیوه فراهم آورند و می‌کوشند تا آثار منتشر شده با کیفیت مطلوب عرضه شود. در عین حال انتشارات مترصد دریافت نظرها و انتقادهای به جا و سازنده اهل نظر است، تا از این طریق بتواند بر کمال آثار منتشره شده خویش بیفزاید.

معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد با استعانت از الطاف خداوندی امیدوار است که نشر این اثر با نظارت همه جانبه این معاونت و با تکیه بر ابتکار و کوشش اعضا و کارشناس دانش‌آموخته خویش، همانند دیگر آثار این انتشارات، موجب ارتباط محکم و پایدار با جامعه پزشکی و دانشجویان پژوهشگر در جهت ارتقای کیفی و تنوع موضوعات مورد نیاز دانش‌پژوهان رشته‌های علوم پزشکی شود و مورد استفاده دانشجویان و مقبول طبع صاحب نظران و دانشگاهیان نکته‌بین قرار بگیرد.

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تقدیر و تشکر

پروردگار مهربانم تو را سپاس می گوئیم که راه را برایمان هموار کردی تا گامی در این عرصه برداریم.

از مسئولان و کارکنان محترم کتابخانه ی آستان قدس رضوی، به ویژه تالار محققان، بسیار سپاسگزاریم

که ما و دیگر پژوهشگران را در فراهم آوردن امکانات پژوهشی همراه و همیار بوده اند.

این اثر را به ساحت نورانی امام مهربانی ها، علی بن موسی الرضا (علیه السلام) پیش کش می نمائیم.

دکتر محمدهادی سعید مدقق - دکتر الهه عادی

زمستان ۱۴۰۳

فهرست مطالب

فصل ۱ مبانی التیام زخم ۱۷
آناتومی بالینی پوست ۱۷
اپیدرم ۱۹
درم ۲۲
بافت زیر جلدی ۲۳
نمای کلی زخم ۲۳
تعریف ۲۳
طبقه بندی ۲۴
مستندسازی زخم ۲۵
فرآیند ترمیم زخم ۳۵
مراحل ترمیم زخم ۳۷
روش‌های مرسوم ترمیم زخم ۴۶
ترمیم در مقابل بازسازی ۴۶
انواع ترمیم زخم ۴۷

پیوند پوستی ۴۸
پیوند مجدد ۵۲
مطالعه بیشتر ۵۶

فصل ۲ پانسمان‌های تعاملی زخم ۵۹

بررسی اجمالی ۵۹
عملکرد پانسمان‌های زخم ۶۰
شرایط لازم برای مواد پانسمان ۶۰
پانسمان‌های تعاملی ۶۲
طبقه بندی بر اساس نوع مواد ۶۴
گاز و پانسمان با گاز مرطوب (اشباع شده) ۶۴
فیلم‌ها ۶۵
هیدروژل‌ها ۶۶
فوم‌ها ۶۶
هیدروکلوئیدها ۷۴
آلژینات‌ها و هیدروفیبرها ۷۵
پانسمان‌های بیولوژیک ۷۵
پانسمان‌های ترکیبی و کمکی‌ها ۷۷
پانسمان‌های بیوالکتریک ۷۸
تحریک الکتریکی و ترمیم زخم ۷۸
مکانیسم عمل ۷۸
مطالعه بالینی ۷۹
پانسمان‌های آنتی میکروبیال ۷۹
پانسمان نقره ۸۱
مکانیسم عمل ۸۱
پانسمان‌های ید ۸۴
پانسمان فوم آغشته با PVP-I ۸۵
انتخاب پانسمان ۸۹
زخم‌های عفونی ۹۰
زخم‌های غیرعفونی ۹۰
مطالعه بیشتر ۹۲

فصل ۳ ▌ پیوند درم بیولوژیک ۹۵
پیوند درم اتوژن ۹۷
تکنیک جراحی ۹۷
اندیکاسیون ۹۸
مطالعه بالینی ۹۸
پوشش زخم‌های عمیق روی صورت ۹۹
مزایا و معایب ۱۰۳
پیوند درم آلوژنیک ۱۰۳
پیوند درم مصنوعی ۱۰۴
کلاژن ۱۰۵
هیالورونیک اسید ۱۰۵
مزایا و موارد کاربری ۱۰۶
مطالعه بیشتر ۱۱۱

فصل ۴ ▌ پیوند درم با مهندسی بافت ۱۱۵
درم مصنوعی در مقابل درم با مهندسی بافت ۱۱۶
مطالعه حیوانی ۱۱۸
درم مصنوعی با فیبروبلاست ۱۲۲
روش‌های کاربرد ۱۲۲
مطالعه بالینی ۱۲۳
درم مصنوعی دارای سلول‌های SVF مشتق از چربی ۱۲۸
بازسازی نوک انگشت دست ۱۲۸
پوشش صورت ۱۴۰
توانایی‌های ماتریکس سازی سلول‌های SVF ۱۴۴
مطالعه بیشتر ۱۴۶

فصل ۵ ▌ استفاده از چسب فیبرین برای حمایت از ترمیم زخم ۱۵۱
چسب فیبرین به عنوان حامل برای انتقال سلول ۱۵۲
چسب فیبرین اشباع شده با آنتی بیوتیک ۱۵۳
مطالعه آزمایشگاهی ۱۵۴
مزایا و محدودیت‌ها ۱۵۷
چسب فیبرین برای آناستوموز میکروواسکولار ۱۵۸

مطالعه حیوانی ۱۵۹
مطالعه بالینی ۱۶۰
چسب فیبرین برای بسته شدن زخم ملتحمه ۱۶۰
مطالعه بالینی ۱۶۱
مزایا و معایب ۱۶۳
مطالعه بیشتر ۱۶۶

فصل ۶ ▌ جراحی ترمیمی منحصر به فرد ۱۶۹
چکیده ۱۶۹
فلپ جزیره‌ای شریانی ۱۷۰
تکنیک جراحی ۱۷۰
مطالعه بالینی ۱۷۲
فلپ جزیره‌ای وریدی ۱۷۳
تکنیک جراحی ۱۷۴
مطالعه بالینی ۱۷۶
پیوند بافت چربی میکرونیزه با چاپ سه بعدی ۱۷۹
مکانیسم عمل ۱۷۹
تکنیک ۱۸۰
مطالعه بالینی ۱۸۱
تکنیک نوین برش مرحله‌ای ۱۸۴
تکنیک جراحی ۱۸۷
مطالعه بالینی ۱۸۸
مطالعه بیشتر ۱۹۱

فصل ۷ ▌ مدیریت زخم‌های مزمن: تمرکز روی زخم‌های دیابتی ۱۹۵
علت تمرکز روی زخم دیابت ۱۹۶
چرا زخم دیابتی دچار مشکل می‌شود؟ ۱۹۶
عوامل دخیل در ترمیم تأخیر زخم ۱۹۷
واسکولاریته ۱۹۷
عفونت ۱۹۹
فشار ۲۰۱
منبع ترمیم (عملکرد سلولی) ۲۰۹

عوامل خطر برای آمپوتاسیون ماژور ۲۱۰
پیش بینی نتیجه ترمیم زخم ۲۱۵
واسکولوپاتی و عفونت ۲۱۶
سیستم امتیاز دهی خطر ۲۱۶
ایجاد سیستم امتیاز دهی خطر ۲۱۷
مزایا و محدودیت‌ها ۲۱۹
مدیریت ایسکمی ۲۲۰
تشخیص نارسایی شریانی ۲۲۰
درمان ایسکمی ۲۲۹
نیاز به همکاری ۲۳۹
حال و آینده ۲۳۹
مطالعه بیشتر ۲۴۱

فصل ۸ ▌ اهمیت رطوبت پوست ۲۴۹
خشکی پوست در بیماران مبتلا به دیابت ۲۵۰
عوامل مرتبط با رطوبت پوست ۲۵۱
تأثیر نوروپاتی و میکروآنژیوپاتی بر رطوبت پوست ۲۵۲
مطالعه بالینی ۲۵۲
سطح رطوبت پوست و ترمیم زخم دیابت ۲۵۴
مطالعه بالینی ۲۵۴
مقدار آستانه رطوبت پوست برای پیش بینی بهبودی زخم دیابتی ۲۵۶
مطالعه بالینی ۲۵۶
اهمیت اندازه گیری رطوبت پوست ۲۵۸
موارد احتیاط ۲۵۹
منابع ۲۶۱

فصل ۹ ▌ عفونت، دبریدمان و بیوفیلم ۲۶۵
تشخیص ۲۷۰
نشانه‌ها و علائم ۲۷۰
کشت بیوپسی بافت ۲۷۱
آسپیراسیون مایع ۲۷۱
آزمایش‌های خون ۲۷۱

تست‌های تصویربرداری ۲۷۳
دستگاه تصویربرداری فلورسانس ۲۷۷
ضرورت کشت بافت زخم غیرعفونی بالینی ۲۷۹
میکروبیولوژی عفونت پای دیابتی (DFI) ۲۸۲
عوامل خطر MRSA و سودوموناس ۲۸۳
درمان ۲۸۴
درمان ضد میکروبی ۲۸۴
درمان ضد میکروبی موضعی ۲۸۴
درمان ضد میکروبی سیستمیک ۲۸۵
دبریدمان ۲۸۵
NPWT ۲۸۵
اکسیژن هیپرباریک، فتودینامیک تراپی و نور فرابنفش ۲۸۶
دبریدمان ۲۸۶
دبریدمان اتولیتیک ۲۸۷
دبریدمان آنزیمی (شیمیایی) ۲۸۸
دبریدمان بیولوژیکی ۲۸۸
دبریدمان مکانیکی ۲۸۹
دبریدمان جراحی سرپایی ۲۹۴
دبریدمان جراحی بستری ۲۹۵
بیوفیلم ۲۹۹
تشکیل بیوفیلم ۲۹۹
تشخیص ۳۰۰
درمان ۳۰۰
روش درمانی مؤلف ۳۰۲
مطالعه بیشتر ۳۰۵

فصل ۱۰ ▌ درمان زخم با فشار منفی (NPWT) ۳۰۹
اجزای دستگاه NPWT ۳۱۰
مکانیسم عمل ۳۱۰
جمع شدن زخم یا دفرمیته بارز ۳۱۰
دفرمیته جزئی ۳۱۱
خارج کردن ترشحات/مایع ۳۱۱

ایجاد محیط مناسب زخم ۳۱۱
اثرات ثانویه ۳۱۲
کاربرد بالینی ۳۱۲
روش کاربرد ۳۱۲
مزایا ۳۱۳
اندیکاسیون‌ها ۳۱۴
موارد منع مصرف ۳۱۴
عوارض جانبی ۳۱۴
نوآوری ۳۱۵
NWPT در زخم پای دیابتی ۳۱۵
تاثیر NPWT بر اکسیژن رسانی بافتی در پا ۳۱۶
NPWT برای زخم پای دیابتی ۳۱۸
منابع ۳۲۴

فصل ۱۱ ▌ درمان با فاکتور رشد ۳۲۷
پیشینه ۳۲۸
نمای کلی ۳۲۹
ارزیابی فعالیت سلولی ۳۳۰
فاکتورهای رشد و ترمیم زخم ۳۳۰
مکانیسم عمل ۳۳۱
فاکتورهای رشد تجاری ۳۳۱
فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGF) ۳۳۲
اندیکاسیون ۳۳۲
دوز و نحوه مصرف ۳۳۳
مطالعه بالینی ۳۳۳
موارد احتیاط ۳۳۳
فاکتور رشد فیبروبلاستی قلیایی (bFGF) ۳۳۴
اندیکاسیون ۳۳۴
دوز و نحوه مصرف ۳۳۴
مطالعه بالینی ۳۳۶
موارد احتیاط ۳۳۶
فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) ۳۳۶

اندیکاسیون ۳۳۷
دوز و نحوه مصرف ۳۳۷
مطالعه بالینی ۳۳۸
موارد احتیاط ۳۳۹
منابع ۳۴۳

فصل ۱۲ ▌ سلول درمانی ۳۴۵
فیبروبلاست‌ها ۳۴۷
اتوگرافت فیبروبلاست ۳۴۷
آلوگرافت فیبروبلاست ۳۵۰
کراتینوسیت‌ها ۳۵۵
اتوگرافت کراتینوسیت ۳۵۵
آلوگرافت کراتینوسیت ۳۵۵
سلول‌های SVF مشتق از چربی ۳۶۰
اتوگرافت سلول‌های SVF مشتق از چربی ۳۶۱
تزریق سلول‌های SVF مشتق از چربی ۳۶۶
کنسانتره پلاکت ۳۷۲
آلوگرافت کنسانتره پلاکت بانک خون (BBPC) ۳۷۲
ریز محیط بافت چربی میکرونیزه شده (MAT) ۳۷۹
ریز محیط MAT با استفاده از چسب فیبرین ۳۸۱
ریز محیط MAT با دمای پایین ۳۸۷
سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCها) ۳۸۸
MSCهای مشتق از چربی ۳۸۹
MSCهای مشتق از مغز استخوان ۳۹۴
MSCهای مشتق از خون بند ناف ۳۹۵
محدودیت‌ها ۴۰۱
مطالعه بیشتر ۴۰۳

فصل ۱۳ ▌ درمان کمکی ۴۱۱
حمایت تغذیه‌ای ۴۱۳
مواد مغذی اصلی ۴۱۴
ویتامین‌ها ۴۱۴

مواد معدنی ۴۱۵
کمبـود مواد مغذی در بیـماران با زخم دیـابتی مزمن ۴۱۶
تحریک الکتریکی ۴۱۶
اولتراسوند (سونوگرافی) ۴۱۷
دبریدمان جراحی اولتراسوند ۴۱۸
اکسیژن درمانی ۴۱۸
اکسیژن هیپرباریک (HBO) ۴۱۹
اکسیژن نورموباریک (NBO) ۴۲۰
درمان با لیزر کم توان (LLLT) ۴۲۲
مکانیسم عمل ۴۲۲
مطالعه آزمایشگاهی ۴۲۴
نور فرابنفش (UV) ۴۲۸
درمان اسکرامبلر (تداخلی) درد ۴۲۸
مکانیسم عمل ۴۲۸
موارد احتیاط ۴۲۹
دستگاه ماساژور پا ۴۳۰
شوک درمانی برون بدنی (ESWT) ۴۳۰
مطالعه بالینی ۴۳۱
مطالعه بیشتر ۴۳۴

فصل ۱۴ ▌ بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت ۴۳۹
بافت نرم تزریقی با استفاده از فیبروبلاست‌ها ۴۴۳
افزودن فیبروبلاست‌ها به پُرکننده‌ی هیالورونیک اسید ۴۴۳
داروهای تجاری جدید حاوی فیبروبلاست ۴۵۵
بافت نرم قابل تزریق با استفاده از سلول‌های مشتق از بافت چربی ۴۵۸
سلول‌های بخش عروقی استروما (SVF) ۴۵۸
آدیپوسیت‌های تمایز یافته آزمایشگاهی ۴۶۵
مطالعه بیشتر ۴۶۹

فصل ۱۵ ▌ ایجاد و استقرار تیم پانسمان زخم ۴۷۳
نقش تیم پانسمان زخم ۴۷۵
تأسیس تیم پانسمان زخم ۴۷۵

تحصیلات اعضای تیم..... ۴۷۵
فرآیند سیستم ارجاع..... ۴۷۷
عناصر کلیدی..... ۴۷۸
مطالعه بالینی..... ۴۷۹
مشخصات دموگرافیک زخم..... ۴۷۹
نتیجه نظرسنجی..... ۴۸۰
عوارض..... ۴۸۲
مزایا..... ۴۸۲
مطالعه بیشتر..... ۴۸۴

فصل ۱

مبانی التیام زخم

خلاصه

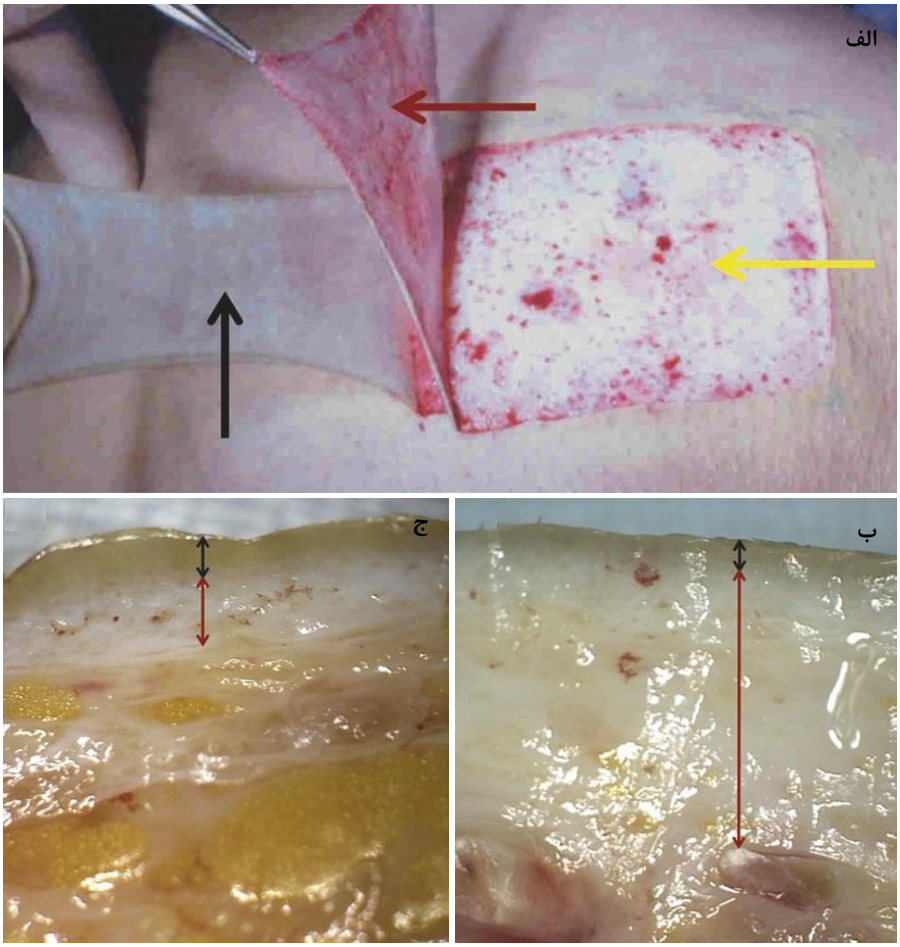
پوست بزرگترین عضو بدن و یک سد محافظ بین بدن و محیط خارجی در برابر عوامل بیماری زا، مواد خطرناک و آسیب‌های مکانیکی و حرارتی است. پوست همچنین مانعی برای از دست رفتن مایعات بدن است و دارای عملکرد نوروانـدوکرین ایمنی[1] است که به حفظ هموستاز بدن کمک می‌کند. یکپارچگی پوست باید به سرعت بازیابی شود تا عملکرد آن حفظ شود. همه‌ی ما در طول زندگی، زخم را تجربه می‌کنیم. انتخاب یک استراتژی مناسب برای ترمیم زخم برای بهبود موفقیت آمیز آن بسیار مهم است زیرا می‌تواند خطر عوارض را به حداقل برساند، سرعت بهبود زخم را افزایش دهد و تشکیل اسکار را پس از بهبود کامل زخم به حداقل برساند. در طول چند دهه گذشته، فناوری‌های مختلفی برای بهبود بهینه زخم توسعه یافته است. به منظور درک تکنیک‌ها، روش‌ها و مواد جدید در ترمیم زخم، متخصصان پزشکی باید دانش اولیه در مورد بهبود زخم داشته باشند. در این فصل، اطلاعاتی در مورد آناتومی بالینی پوست، اصطلاحات و مستندسازی برای زخم‌ها، فرآیند اولیه ترمیم زخم و روش‌های مرسوم التیام زخم قبل از موضوعات اصلی این کتاب به طور خلاصه شرح داده خواهند شد.

آناتومی بالینی پوست

پوست بزرگترین عضو بدن است و تمام سطح خارجی بدن را می‌پوشاند. لایه پوست عملکردهای بسیار مهمی دارد. نقش اصلی آن عملکرد ممانعتی می‌باشد، یعنی محافظت از بدن در برابر عوامل خارجی مانند پاتوژن‌ها، نور UV، مواد شیمیایی و آسیب‌های مکانیکی. پوست همچنین دما و میزان مایعات آزاد شده در محیط را

1. Immuneneuroendocrine

تنظیم می‌کند. یکپارچگی پوست باید به سرعت بازیابی شود تا عملکرد آن حفظ شود. زمانی که زخم به درستی ترمیم نشود، یکپارچگی سد پوستی به خطر می‌افتد و به میکروب‌های خارجی مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها اجازه می‌دهد آزادانه به بدن حمله کنند. این حتی می‌تواند منجر به آسیب جدی اندام شود. علاوه بر این، پوست جنبه مهمی از ظاهر فرد را تشکیل می‌دهد که تأثیر بسزایی در زندگی اجتماعی فرد دارد. بنابراین، لایه پوست نیز می‌تواند به عنوان یک عامل مهم سلامت روان در نظر گرفته شود. از آن جایی که پوست یک عنصر حیاتی برای سلامت جسمی و روانی است، باید مراقبت بهینه از هر زخم صورت گیرد، به طوری که ناحیه آسیب دیده پوست در سریع‌ترین زمان ممکن به ساختار و شکلی شبیه به حالت اولیه بازگردد و پوست عملکردهای خود را از سر بگیرد. برای ارائه چنین مراقبت مطلوبی از زخم، ابتدا باید آناتومی پوست را درک کرد. وزن پوست در محدوده ۲/۷ تا ۳/۶ کیلوگرم است و یک سوم از حجم خون بدن را شامل می‌شود. ضخامت پوست از ۰/۵ تا ۶/۰ میلی‌متر متغیر است. پوست از سلول‌ها و ماتریکس‌های خارج سلولی تشکیل شده است. در پوست سه لایه وجود دارد: اپیدرم یک لایه نازک و بیرونی پوست، درم یک لایه ضخیم تر و داخلی و بافت چربی زیر جلدی (هیپودرم) لایه‌ای از بافت همبند سست که در زیر درم قرار دارد (شکل ۱-۱).



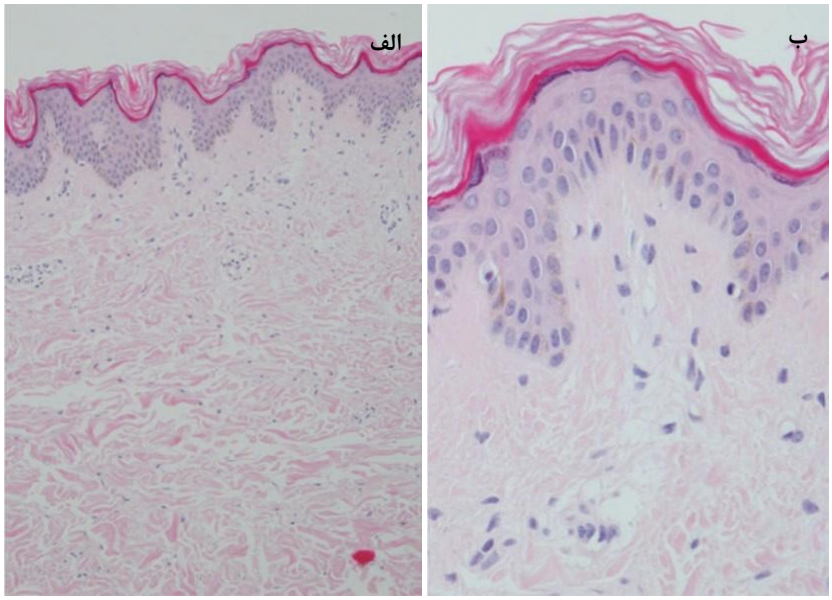
شکل ۱-۱. لایه‌های پوست. (الف) اپیدرم (یک فلش سیاه)، درم (یک فلش قرمز) و هیپودرم (یک فلش زرد). (ب) اپیدرم (یک فلش سیاه) و درم (فلش قرمز) پوست ضخیم (پوست کف دست). (ج) اپیدرم (یک فلش سیاه) و درم (یک فلش قرمز) پوست نازک (پشت دست).

اپیدرم

ضخامت اپیدرم در قسمت‌های مختلف متفاوت است. نازک‌ترین اپیدرم روی پلک‌ها با ۰/۰۵ میلی‌متر ضخامت و ضخیم‌ترین آن در کف دست و پا با ۱/۵ میلی‌متر می‌باشد. اپیدرم یک لایه بدون عروق است که خون را از درم در سراسر غشای پایه نیمه تراوا دریافت می‌کند.

لایه‌های اپیدرمی

اپیدرم شامل پنج لایه است: از پایین به بالا لایه‌ها به نام‌های لایه بازال یا پایه[1]، لایه سنگفرشی یا خاردار[2]، لایه دانه دار یا گرانولر[3]، لایه شفاف یا براق[4] و لایه شاخی[5]. ضخامت و لایه‌های اپیدرم بسته به محل بدن متفاوت است (شکل‌های ۲-۱ و ۳-۱).

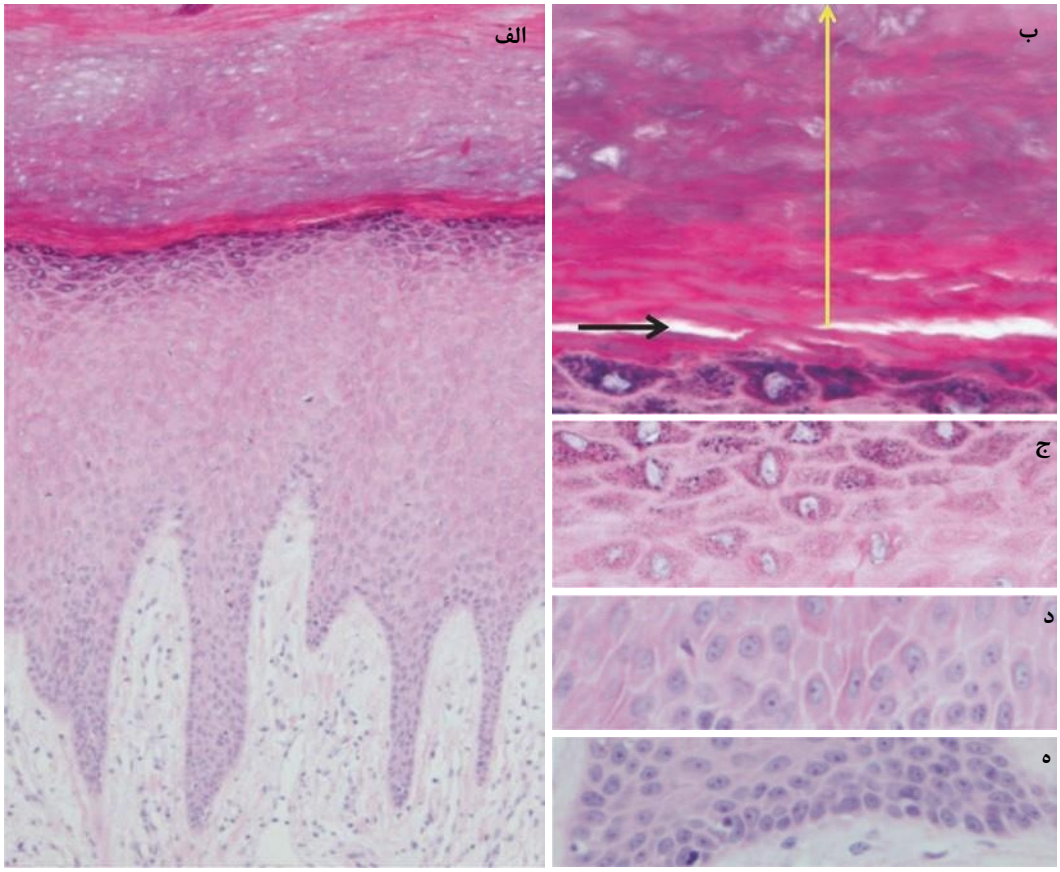


شکل ۲-۱. اپیدرم ران. تعداد لایه اپیدرمی کم ضخامت است. (الف) ۱۰۰ × (ب) ۴۰۰ ×

لایه پایه عمیق‌ترین لایه با ضخامت یک سلول است. این تنها لایه‌ای از اپیدرم است که در آن سلول‌ها دچار میتوز می‌شوند. لایه پایه، اتصال اپیدرمی-درمی را تشکیل می‌دهد که اپیدرم را از درم جدا می‌کند. لایه خاردار از چندین ردیف کراتینوسیت بالغ تشکیل شده است که در زیر میکروسکوپ خاردار به نظر می‌رسند. لایه دانه‌ای شامل سه تا پنج ردیف سلولی مسطح است که حاوی غلظت بالاتری از کراتین است. لایه شفاف، لایه نازک و شفافی از سلول‌های مرده پوست است که به دلیل ظاهر شفاف آن در زیر میکروسکوپ نامگذاری شده است. این لایه توسط میکروسکوپ نوری فقط در پوست ضخیم مانند کف دست و پا یافت می‌شود. لایه شاخی از سلول‌های مُرده (کورنئوسیت‌ها[6]) و کراتین تشکیل شده است. این لایه از تبخیر آب جلوگیری می‌کند، آب را جذب می‌کند و به راحتی خود را می‌ریزد.

---

1. Stratum Basale
2. Stratum spinosum
3. Stratum granulosum
4. Stratum lucidum
5. Stratum corneum
6. Corneosyte

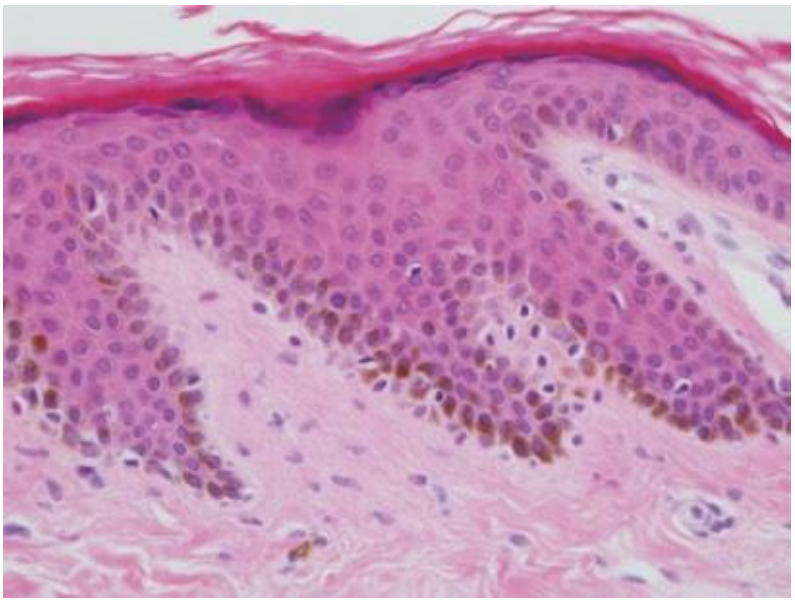


شکل ۳–۱. اپیدرم پوست کف پا. در مقایسه با پوست ران (شکل ۲,۱)، لایه‌های بسیار بیشتری در اپیدرم وجود دارد. (الف) ۱۰۰ × (ب) ۴۰۰ × لایه‌های شاخدار (یک پیکان زرد) و شفاف (یک پیکان سیاه). (ج) لایه دانه‌ای ۴۰۰ × (د) لایه خاردار ۴۰۰ × (ه) لایه پایه ۴۰۰ × .

سلول‌های اپیدرمی

کراتینوسیت‌ها[1] سلول‌های اصلی اپیدرم هستند و تقریباً ۹۰ درصد سلول‌های اپیدرم را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها مسئول سفتی پوست هستند. آن‌ها کراتین تولید می‌کنند و جزء اصلی مو، پوست و ناخن را تشکیل می‌دهند. سلول‌های لانگرهانس[2] با حمله و بلعیدن مواد خارجی از بدن در برابر عفونت محافظت می‌کنند. ملانوسیت‌ها[3] مسئول تولید ملانین هستند (شکل ۴–۱). تعداد ملانوسیت‌ها در مناطق مختلف بدن در همه انسان‌ها یکسان است ولی فعالیت آن‌ها می‌تواند بین مناطق مختلف بدن و در افراد مختلف متفاوت باشد. در پوست‌های سفید و شرقی، ملانوزوم‌ها به‌صورت «مجموعه‌ها» بسته‌بندی می‌شوند، اما در پوست سیاه، بزرگ تر و به طور یکنواخت تر توزیع می‌شوند. تعداد ملانوزوم‌ها در کراتینوسیت‌ها با قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش (UV) افزایش می‌یابد، در حالی که توزیع آن‌ها تا حد زیادی بی تاثیر می‌ماند. سلول‌های مرکل[4] گیرنده‌های مکانیکی هستند که اطلاعاتی در مورد حس لمس نور ارائه می‌دهند.

1. Keratinocytes
2. Langerhans cells
3. Melanocytes
4. Merkel cells



شکل ۴-۱. ملانوسیت‌ها و ملانین (رنگ قهوه ای).

ضمیمه‌های اپیدرمی[1]

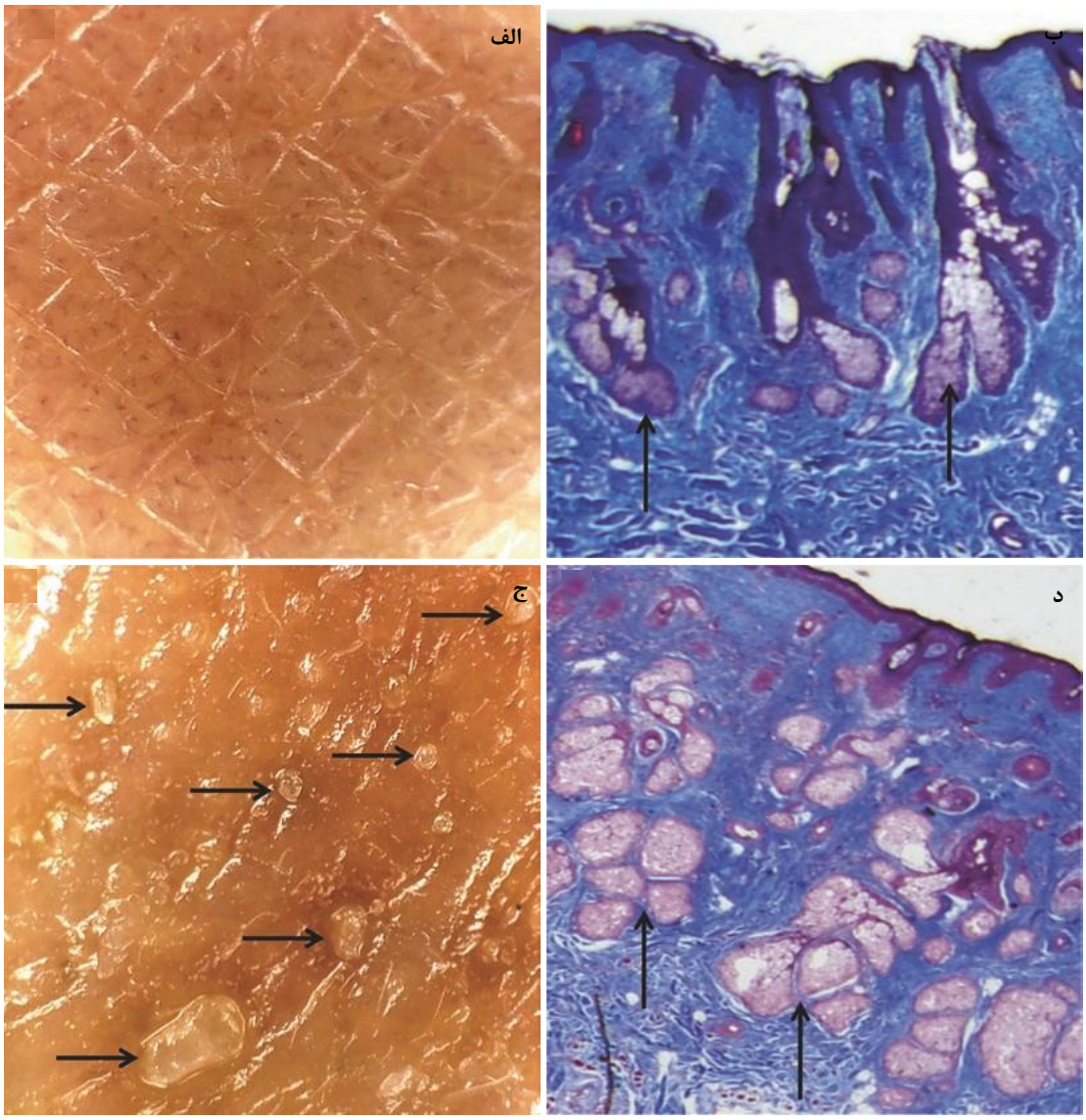
غدد چربی پوست[2] سبوم (چربی) را در فولیکول‌های مو ترشح می‌کنند. سبوم ماده‌ای روغنی است که رطوبت و نرمی پوست را تامین می‌کند. سبوم همچنین به عنوان یک مانع در برابر مواد خارجی عمل می‌کند (شکل ۵-۱). مو به ظاهر، دمای بدن، محافظت و احساس کمک می‌کند. غدد عرق اکرین[3] که به وفور در سراسر بدن قرار دارند، برای کمک به تنظیم دمای بدن و از بین بردن مواد زائد، عرق تولید می‌کنند. غدد عرق آپوکرین[4] یک نوع عرق پرچرب و سنگین تر آزاد می‌کنند که بوی مشخصی نیز دارد. بویی که اغلب به آن "بوی بدن"[5] گفته می‌شود. این بو زمانی ایجاد می‌شود که عرق غدد آپوکرین شکسته شده و با باکتری‌های موجود در پوست مخلوط می‌شود. این نوع غدد عرق معمولاً فقط در فولیکول‌های موی زیر بغل، کشاله ران و پوست سر متمرکز هستند. ناخن‌ها از سلول‌های مرده حاوی کراتین ساخته شده اند.

وظایف اپیدرم

وظیفه اصلی اپیدرم این است که به عنوان یک مانع محافظ در برابر محیط بیرون عمل کند. پوشش اسیدی از پوست در برابر میکروارگانیسم‌ها محافظت می‌کند. لایه سفت کراتین از بدن در برابر هجوم عفونت و حفظ رطوبت کمک می‌کند. سلول‌های لانگرهانس با تشخیص آلرژن‌ها به ایمنی کمک می‌کنند. توانایی پوست در نگه داشتن آب به دلیل لایه شاخی است و برای حفظ سلامت پوست بسیار مهم است. میزان و توزیع رنگدانه ملانین در اپیدرم دلیل اصلی تغییر رنگ پوست است. ویتامین D با قرار گرفتن در معرض اشعه UV-B، عمدتاً در کراتینوسیت‌های لایه‌های پایه و لایه‌های خاردار اپیدرم، در اپیدرم سنتز می‌شود.

---

1. Epidermal Appendages
2. Sebaceous glands
3. Eccrine sweat glands
4. Apocrine sweat glands
5. Body odor



شکل ۵-۱. تفاوت هایی را می‌توان در رشد غدد چربی پوست با توجه به هر فرد مشاهده کرد. (الف و ب) پوست با غدد چربی کمتر توسعه یافته (پیکان). (ج و د) پوست با غدد چربی به خوبی توسعه یافته (پیکان).

درم

ضخامت درم بسته به محل قرارگیری پوست متفاوت است. ۰/۳-۰/۵ میلی‌متر در پلک و ۳/۰-۶/۰ میلی‌متر در پشت است.

لایه‌های درم

دو لایه درم، لایه پاپیلاری[1] و لایه شبکه‌ای[2] است.

درم پاپیلاری یک لایه بالایی است که به خاطر برجستگی‌های انگشتی شکل به نام پاپیلار نامگذاری شده است. درم شبکه‌ای یک لایه پایین تر است که از درم پاپیلاری متراکم تر است. این لایه به پوست استحکام می‌بخشد.

1. Papillary
2. Reticular

سلول‌های درم

فیبروبلاست‌ها سلول‌های اصلی درم هستند که کلاژن[1]، الاستین[2]، بافت گرانوله[3] و سیتوکین ها[4] از جمله فاکتورهای رشد را تولید می‌کنند. ماکروفاژها و گلبول‌های سفید خون به مبارزه با عفونت کمک می‌کنند. ماست سل‌ها از طریق ترشح هیستامین، آنزیم‌ها و واسطه‌های شیمیایی به شروع التهاب کمک می‌کنند.

اجزای درم

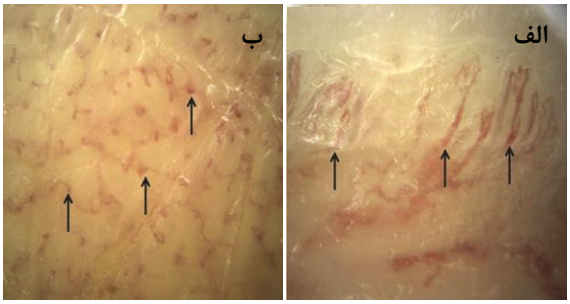
کلاژن پروتئینی است که به درم استحکام می‌بخشد. الاستین پروتئینی است که باعث انعطاف پذیری پوست می‌شود. رگ‌های خونی مواد مغذی و اکسیژن را به پوست می‌رسانند و ضایعات سلولی را دور می‌کنند (شکل ۶-۱). عروق لنفاوی، لنف که مایعی حاوی سلول‌های سیستم ایمنی ضد عفونت است را انتقال می‌دهند و پروتئین‌های اضافی بافت‌های بینابینی را حذف می‌کنند. جسم مایسنر[5]، گیرنده بسیار حساس شامل پایانه‌ی یک تار عصبی پیچ خورده به صورت کلاف در داخل یک کپسول است که در نواحی بدون موی بدن وجود دارد و احساس درد، خارش، فشار و دما را منتقل می‌کند.

عملکردهای درم

درم زائده‌های اپیدرمی را در خود جای داده است. عفونت توسط بسیاری از سلول‌های واقع در درم کنترل می‌شود. درم همچنین حمایت تغذیه‌ای برای خود و اپیدرم، تنظیم حرارت از طریق عروق سطحی و احساس از طریق گیرنده‌های عصبی را فراهم می‌کند.

بافت زیر جلدی[6]

بافت زیر جلدی لایه‌ای از چربی و بافت همبند است که رگ‌های خونی و اعصاب بزرگ تری را در خود جای داده است. این لایه در تنظیم دمای خود پوست و بدن مهم است. اندازه این لایه در سراسر بدن و از فردی به فرد دیگر متفاوت است.



شکل ۶-۱. شبکه عروقی زیر پوستی که مواد مغذی و اکسیژن را به پوست می‌رساند (پیکان‌ها، ۱۰۰ ×). (الف) سطح پوست (ب) سطح مقطع پوست.

نمای کلی زخم

تعریف

اصطلاح "زخم" به شرایطی اشاره دارد که در آن ساختار طبیعی پوست شکسته یا از بین می‌رود، اگرچه شدت و عمق آن ممکن است بسیار متفاوت باشد. زخم‌ها نه تنها شامل پارگی در لایه پوست و در معرض قرار گرفتن بافت زیر جلدی هستند (زخم باز[7] یا ترومای نافذ[8]) بلکه کوفتگی‌های ناشی از اجسام بلانت[9] (زخم بسته[10] یا ترومای غیرنافذ[11]) را نیز شامل

1. Collagen
2. Elastin
3. Granulation tissue
4. Cytokines
5. Meissner’s corpuscle
6. Subcutaneous tissue
7. Open wound
8. Penetrating trauma
9. Blunt objects
10. Closed wound
11. Blunt trauma

می‌شوند. با این حال، در آسیب شناسی، اصطلاح زخم به مواردی محدود می‌شود که در آن ترومای ناشی از ساختارهای پوستی از طریق اپیدرم نفوذ کرده و به درم آسیب وارد کرده است.

طبقه بندی

سطح زخم

انواع زخم‌های باز عبارتند از: برشی[1]، پارگی[2]، خراشیدگی[3]، سوراخ شدگی[4]، نفوذی[5] و سرتاسری[6]. انواع زخم‌های بسته شامل کوفتگی[7] (کبودی[8]) و هماتوم[9] هستند. زخم‌های بسته دسته‌های کمتری دارند اما به اندازه زخم‌های باز خطرناک هستند (شکل ۷-۱).



شکل ۷-۱. زخم‌های بسته (الف) و (ب) باز.

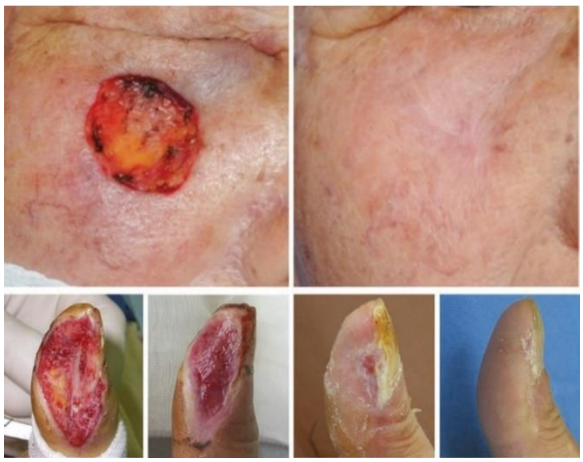
مزمن بودن[10]

زخم‌های حاد آن‌هایی هستند که در مدت زمان قابل پیش‌بینی بهبود می‌یابند، به طور کلی برای اکثر زخم‌ها در یک فرد سالم ۲ هفته (شکل ۸-۱).

زخم‌های مزمن زخم‌هایی هستند که به‌درستی بهبود نمی‌یابند یا بهبودی کند یا راکد دارند. زخم هایی که در عرض ۳ تا ۶ هفته علائم بهبودی را نشان نمی‌دهند اغلب مزمن در نظر گرفته می‌شوند. دلایل زیادی مانند دیابت، بیماری‌های خودایمنی، عوامل شیمیایی، عوامل پرتودرمانی، عفونت‌ها و بیماری‌های عروق محیطی باعث مزمن شدن زخم‌ها می‌گردند (شکل ۹-۱).

با توجه به عمق

زخم‌های سطحی[11] فقط اپیدرم را تحت تأثیر قرار می‌دهند. زخم‌های با ضخامت جزئی[12] اپیدرم و بخشی از درم را درگیر می‌کنند. زخم‌های تمام ضخامت[13] در کل اپیدرم و درم گسترش می‌یابند. زخم‌های تمام ضخامت ممکن است به بافت زیر جلدی، فاشیا و عضله نیز گسترش یابد.



شکل ۸-۱. زخم‌های حاد. زخم‌های حاد در مدت زمان قابل پیش بینی بهبود می‌یابند.

1. Incision
2. Laceration
3. Abrasion
4. Puncture wound
5. Penetrating wound
6. Through-and-through wound
7. Contusion
8. Bruise
9. Hematoma
10. Chronicity
11. Superficial wounds
12. Partial-thickness wounds
13. Full-thickness wounds



شکل ۹-۱. زخم‌های مزمن. این زخم (الف) بعد از ۱ ماه (ب) و ۲ ماه (ج) هیچ علامتی از بهبودی نشان نمی‌دهد. (د و ت) زخم‌های مزمن انگشت پا در نهایت با آمپوتاسیون زیر زانو بسته شدند.

مستندسازی زخم

بررسی پایه

تاریخچه بیمار و بررسی سیستمیک باید ثبت شود. تاریخچه بیمار شامل مشخصات دموگرافیک، سبک زندگی و سابقه پزشکی عمومی است. هدف از بررسی سیستمیک شناسایی عوامل خطر و فرآیندهای بیماری زمینه‌ای است.

انواع زخم

بافت جوانه‌ای (گرانوله)[1]

بافت جوانه‌ای معمولاً قرمز رنگ، دانه‌دار و حباب دار است (شکل‌های ۱۰-۱ و ۱۱-۱).

1. Granulation tissue

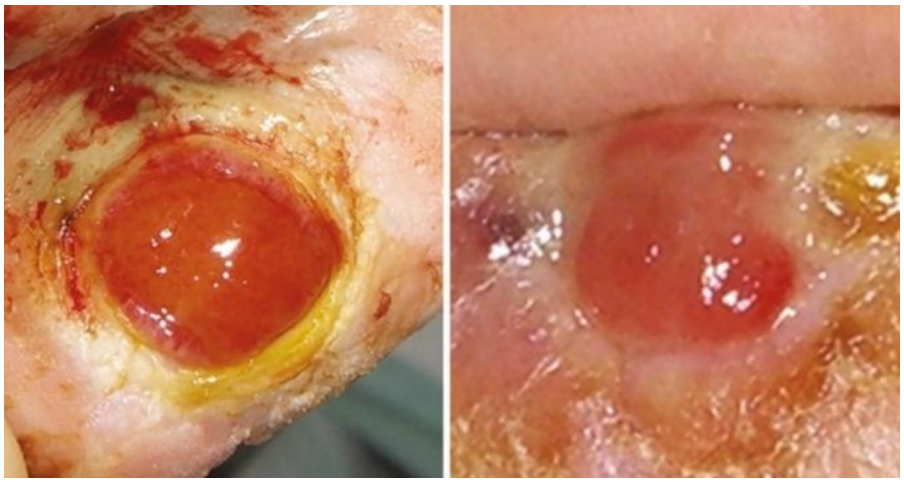
اپیتلیال سازی[1]

اپیتلیال شدن می‌تواند به رنگ صورتی تیره ظاهر شود و سپس به رنگ صورتی مرواریدی تبدیل می‌شود و دوباره از لبه‌ها در زخم‌های تمام ضخامت به ارغوانی روشن تبدیل شود یا ممکن است در زخم‌های سطحی، جزایری در پایه زخم ایجاد کند (شکل‌های ۱۲-۱، ۱۳-۱ و ۱۴-۱).



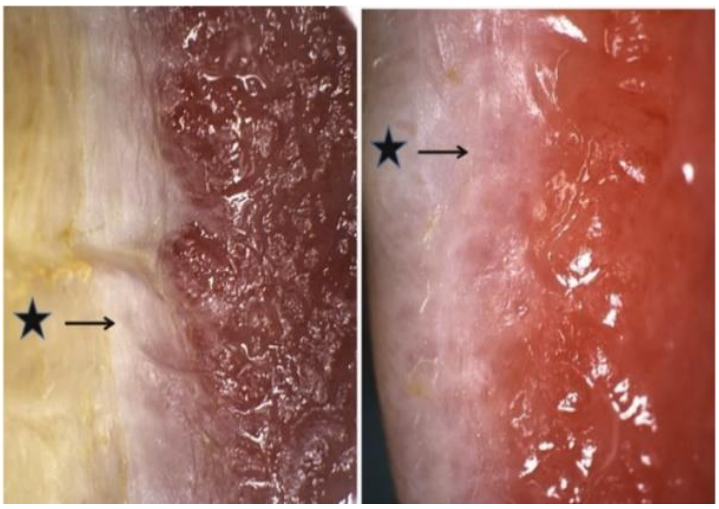
g

شکل ۱۰-۱. بافت‌های جوانه‌ای سالم



شکل ۱۱-۱. بافت‌های جوانه‌ای شکننده (گرانوله پفکی) که نیاز به دبریدمان دارند.

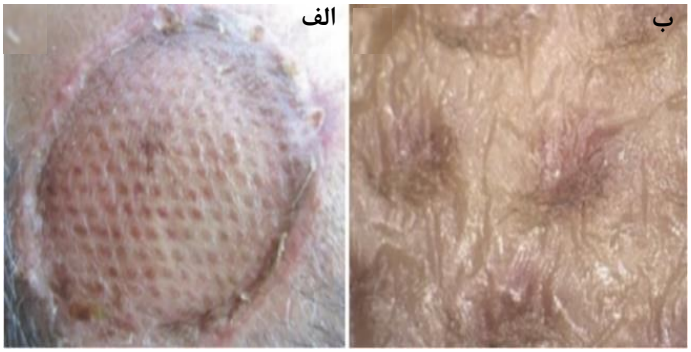
1. Epithelialization



شکل ۱۲–۱. تکثیر اپیدرمی (پیکان ها) از لبه‌های زخم‌ها (ستاره ها) ظاهر می‌شود.



شکل ۱۳–۱. تکثیر اپیدرمی نامطلوب، که در داخل بستر زخم پیشرفت می‌کند.



شکل ۱۴–۱. (الف) تکثیر اپیدرمی در پیوند پوست مشبک شده (ب) نمای بزرگنمایی.

زخم نکروتیک[1]

زخم‌های نکروزه، نقص‌ها موضعی یا حفاری پوست یا بافت نرم زیرین است که حاوی بافت مُرده و بدون عروق است. سطح و نوع مرگ بافت بر ظاهر بالینی بافت نکروزه تأثیر می‌گذارد. نمونه‌هایی از نکروز شامل بافت غیر زنده سفید/خاکستری، اسلاف های[2] زرد یا قهوه‌ای مایل به زرد رشته ای[3] و اسکارهای[4] سیاه سخت هستند (شکل ۱۵-۱).

اسکار[5]

اسکار یک پوسته خشک سخت شده از بافت نکروز است که ممکن است روی زخم ایجاد شود. معمولاً ضخیم، چرمی و سیاه است. اسکار سفید نشان دهنده ایسکمی کلی (کمبود خون) بافت است. اسکار قرمز (یا قهوه ای) نشان دهنده هموگلوبین از گلبول‌های قرمز تخریب شده است (شکل ۱۶-۱، ۱۷-۱، و ۱۸-۱).



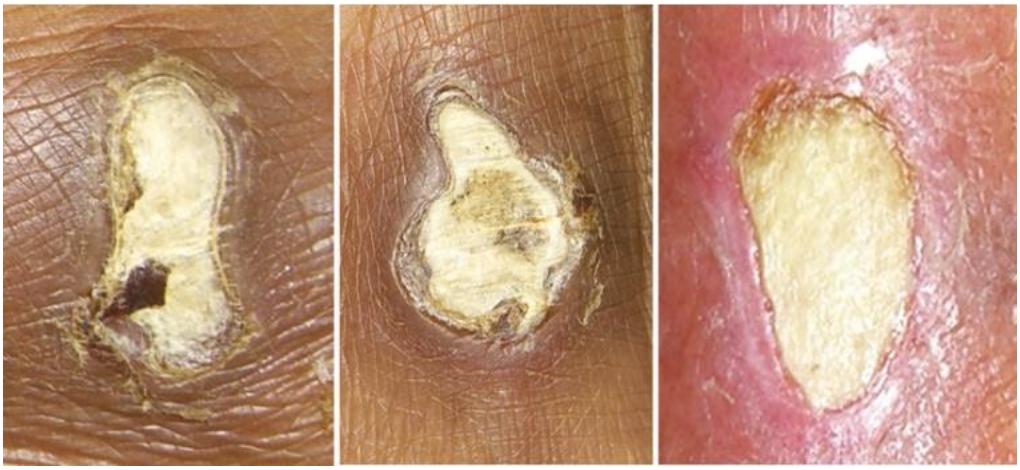
شکل ۱۵-۱. زخم‌های نکروزه

---

1. Necrotic Wound
2. Sloughs
3. Stringy
4. Eschars
5. Eschar



شکل ۱۶-۱. اسکار سیاه



شکل ۱۷-۱. اسکار سفید



شکل ۱۸-۱. اسکار قهوه‌ای

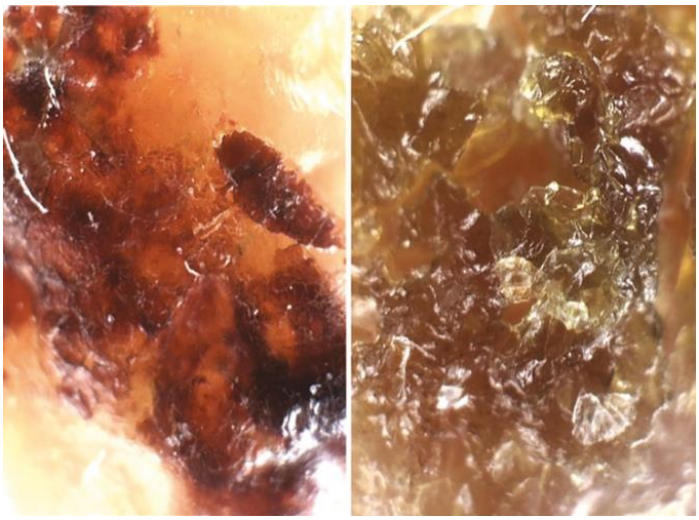
دلمه[1]

دلمه مجموعه‌ای از خون و سرم خشک شده روی زخمی است که در طی فرآیند بهبود زخم ایجاد شده است. این ترکیبی از پلاکت‌ها، گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید، فیبرین و پلاسما است. با خشک شدن ترکیب، دلمه‌ها معمولا رنگ قهوه‌ای تیره به خود می‌گیرند و لبه‌های سخت[2] ایجاد می‌کنند. دلمه‌ها معمولاً تا زمانی که پوست زیرین ترمیم شود و سلول‌های پوستی جدید ظاهر شوند، محکم می‌مانند. دلمه‌ها در واقع از تشکیل سلول‌های جدید پوست جلوگیری می‌کنند که می‌تواند منجر به بهبودی طولانی‌تر شود. پیشگیری از ایجاد دلمه بهترین راه برای تحریک بهبودی است. با این حال، برداشتن دلمه‌ها نیز خطرناک است، زیرا دلمه‌ها به عنوان کلاهک‌های محافظ روی زخم عمل می‌کنند و از ورود کثیفی، میکروب‌ها و سایر آلاینده‌ها به بستر زخم جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، اگر پوسته‌ها زودتر از موعد برداشته شوند، پوست آشکار شده ممکن است قرمز باشد و تراوش کند. دلمه‌های جدید ممکن است دوباره تشکیل شوند، اما اغلب، پوست جدید بافت اسکار ایجاد می‌کند. دلمه سفید معمولاً به دلیل رطوبت داخل دلمه ایجاد می‌شود. رنگ قرمز-قهوه‌ای معمولی دلمه زمانی که در معرض آب حمام یا دوش قرار می‌گیرد، تغییر می‌کند (شکل ۱۹-۱ و ۲۰-۱).



شکل ۱۹-۱. دلمه‌ها

2. Crusty edges
1. Scab



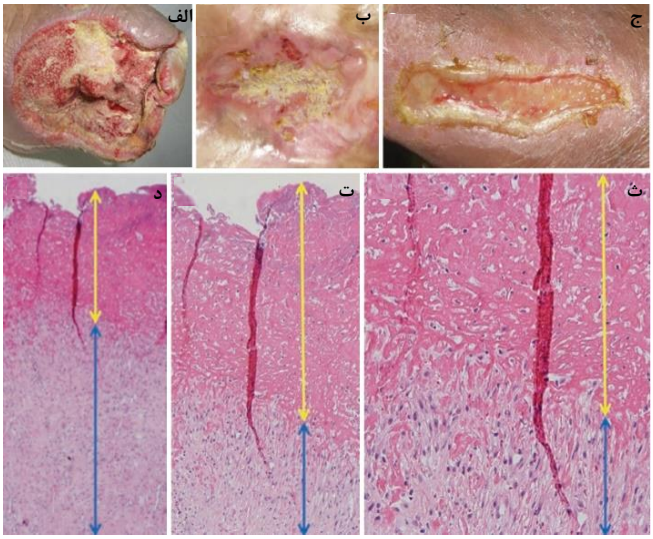
شکل ۲۰-۱. نمای بزرگنمایی دلمه‌ها

کراست[1] یا ضایعه پوستی

کراست به معنای هر بخش سخت خارجی یا سطح ماده جامد است. هنگامی که یک زخم توصیف می‌شود، کراست به عنوان یک اصطلاح عمومی برای توصیف اسکار و دلمه استفاده می‌شود.کراست ضایعه‌ای پوستی است که روی زخم در حال بهبود دیده می‌شود. این ضایعه از سرم خشک شده، سلول‌های آسیب دیده و بقایای باکتری‌ها تشکیل شده است.

اسلاف

اسلاف یک لایه یا توده بافت مرده است که از بافت زنده اطراف در زخم جدا شده است (شکل‌های ۲۱-۱، ۲۲-۱، و ۲۳-۱).

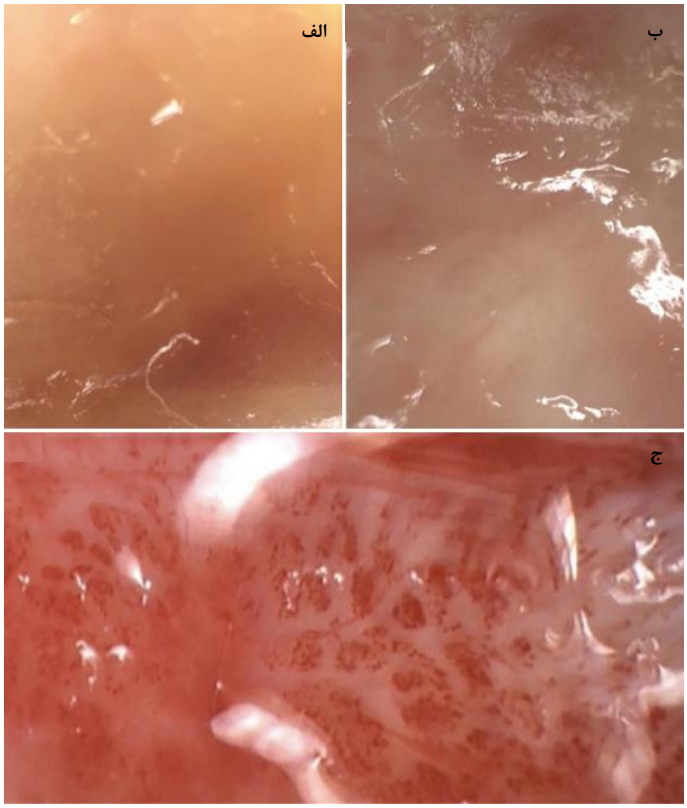


شکل ۲۱-۱. اسلاف. (الف–ج) نمای ظاهری (د–ث) نماهای میکروسکوپی (به ترتیب ۴۰×، ۱۰۰× و ۲۰۰×). پیکان‌های زرد و آبی به ترتیب لایه‌های بافت اسلاف و جوانه‌ای را نشان می‌دهند.

1. Crust



شکل ۲۲-۱. زخم‌های مختلط دارای بافت جوانه‌ای و اسلاف



شکل ۲۳-۱. (الف و ب) نماهای نزدیک از اسلاف‌های روی بافت جوانه ای. (ج) پس از برداشتن اسلاف، بافت جوانه‌ای سالم ظاهر شده است.

پینه (کالوسیتی)[1]

پینه ناحیه‌ای از پوست است که در پاسخ به اصطکاک، فشار یا سایر تحریکات مکرر، نسبتاً ضخیم و سخت شده است (شکل ۲۴-۱).

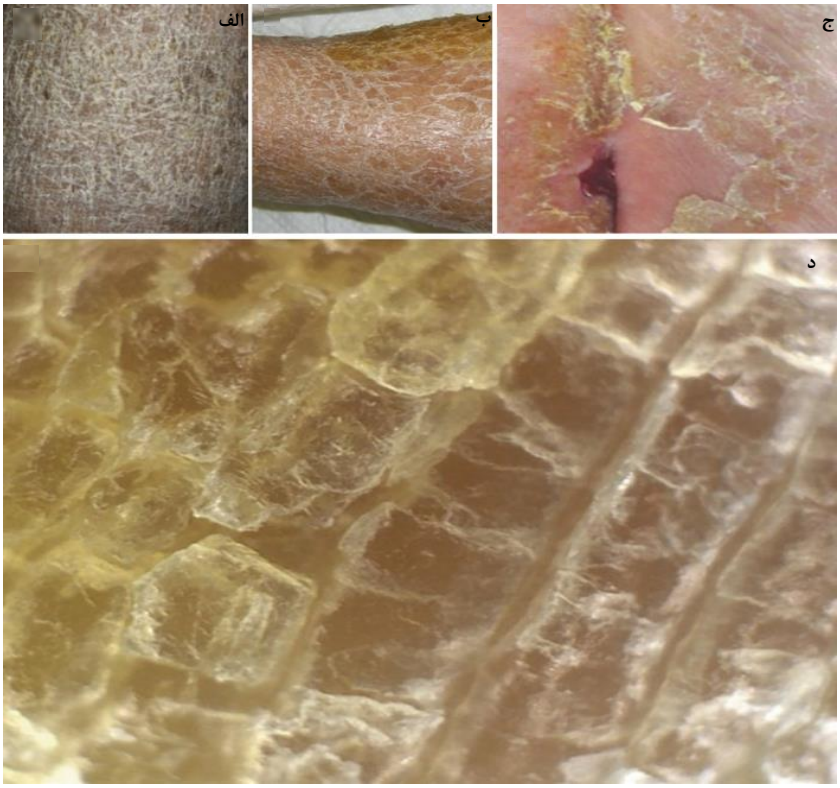
فلس[2]

فلس یک قطعه نازک از لایه کراتین پوست است که به دلیل شرایط غیر طبیعی پوست، اغلب خشکی بیش از حد، تولید می‌شود (شکل‌های ۲۵-۱ و ۲۶-۱).

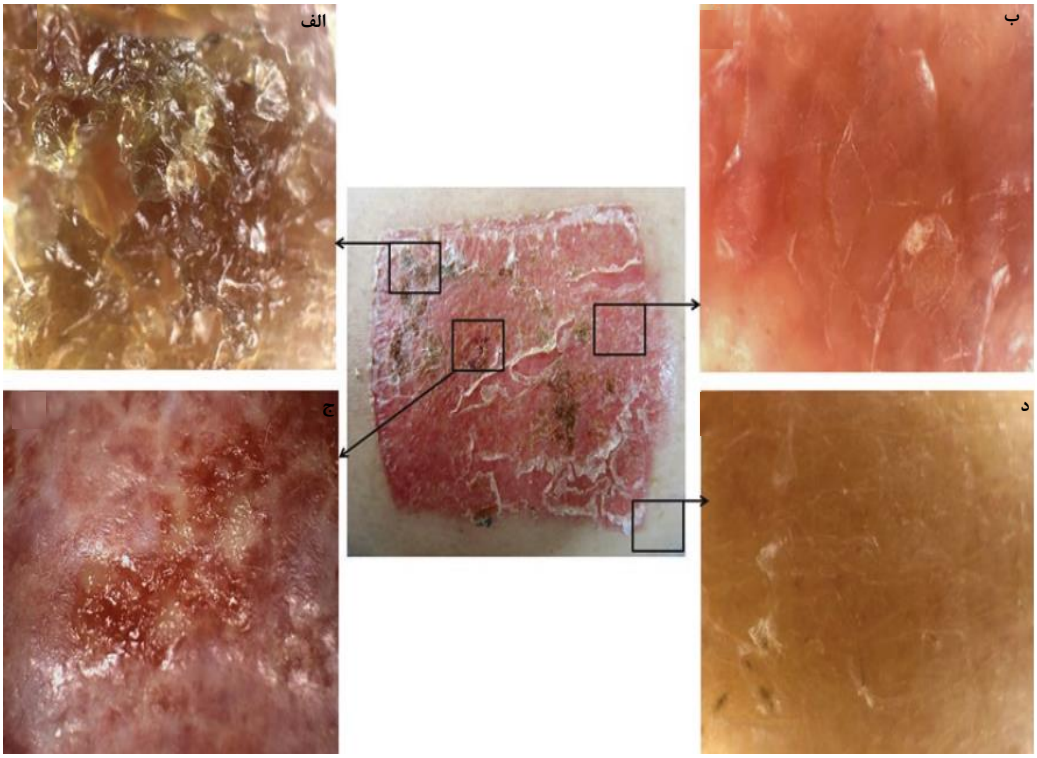


شکل ۲۴-۱. پینه‌ها (الف-ج، پیکان ها) و نمای نزدیک (د)

1. Callus (Callosity)
2. Scale



شکل ۲۵-۱. فلس (الف-ج) و نمای نزدیک (د)



شکل ۲۶-۱. یک محل اهداکننده پیوند پوست با ضخامت چندشاخه که چندین نوع زخم را نشان می‌دهد. (الف) دلمه یاکراست (ب) اپیتلیزه شدن با فلس (ج) محل التیام نیافته (د) پوست نرمال.

خصوصیات زخم

محل و اندازه زخم باید ثبت شود. وجود مجرای سینوسی یا آزادسازی[1] نیز باید بررسی شود. مجرای سینوسی (تونل زنی)[2] مسیری است که می‌تواند به هر جهتی از زخم از طریق بافت و/یا استخوان گسترش یابد و در نتیجه فضای مُرده ایجاد شود. آزادسازی، تخریب بافت زیر پوست سالم در امتداد حاشیه زخم است. لبه‌های زخم باید به دقت مشاهده شوند: بهبود (شواهد اپیتلیزه شدن)، گرد شده[3] یا پینه. ترشحات زخم (اگزودا یا درناژ[4]) باید با تمرکز بر روی نوع (سروز[5] (مایع زرد رنگ شفاف)، خونی[6] (وجود لکه‌های خونی کاملا مشخص در ترشحات)، سروسنگوایئس[7] (معمولاً به رنگ قرمز روشن یا صورتی بسته به مقدار خون لخته شده) یا عفونی[8] (به رنگ شیری، خاکستری، زرد و یا سبز)، مقدار (هیچ[9]، حداقل[10]، متوسط[11] یا زیاد[12]) و بو (تند[13]، زننده[14]، تیز[15]، مدفوع[16]، کپک زدگی[17] یا شیرین[18]) مستند شود. وضعیت اطراف زخم نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد: هیدراتاسیون[19]/تورگر پوست[20]، رنگ، لیچافتادگی یا مسراسیون پوست[21]، ادم[22]، برآمدگی قابل لمس و سفتی[23]، گود افتادگی پوست[24]، یا دما.

فرآیند ترمیم زخم

همانطور که قبلا توضیح داده شد، ساختار پوست از سه لایه تشکیل شده است. خارجی‌ترین لایه اپیدرم، لایه بعدی درم و در زیر درم لایه چربی زیر جلدی قرار دارد. ضمیمه‌های پوستی مانند غدد عرق،ناخن‌های دست و پا و مو نیز بخشی از پوست هستند. چندین نوع سلول در هر لایه از پوست به وفور یافت می‌شود و فضای بین این سلول‌ها با مواد مختلفی که توسط همین سلول‌ها تولید می‌شود پر می‌شود. سلول‌ها و مواد بین سلولی منحصر به فرد برای هر لایه مسئول عملکردهای مختلف ساختار پوست هستند. در زخم‌ها با ضخامت سطحی یا جزئی، که آسیب به اپیدرم یا لایه فوقانی پوست محدود می‌شود، فقط اپیدرم نیاز به بازسازی دارد و در نتیجه بهبودی سریع و کمترین جای زخم ایجاد می‌شود. با این حال، در زخم‌های جدی که عمیق تر از لایه میانی پوست با بریدگی پوست یا قرار گرفتن در معرض چربی زیر جلدی نفوذ می‌کنند، عوارضی مانند عفونت بیشتر ایجاد می‌شوند و اسکارها تمایل دارند حتی پس از بهبودی کامل زخم باقی بمانند. روند بهبود زخم را می‌توان به ساخت یک ساختمان مانند یک آپارتمان تشبیه کرد. ساخت و ساز باید طبق یک نقشه مشخص انجام شود. ابتدا، محل ساختمان باید با موانع یا پارتیشن‌ها احاطه شود تا از آسیب به اطراف یا عابران پیاده جلوگیری شود. گام بعدی حذف هر گونه زباله یا سنگ از محل است که ممکن است روند ساخت و ساز را مختل کند و به دنبال آن، صاف کردن زمین است. تنها در این مرحله می‌توان

---

1. Undermining
2. Sinus tract (tunneling)
3. Rolled
4. Wound drainage
5. Serous
6. Sanguineous
7. Serosanguinous
8. Purulent
9. None
10. Minimal
11. Moderate
12. Copious
13. Strong
14. Foul
15. Pungent
16. Fecal
17. Musty
18. Sweet
19. Hydration
20. Skin turgor
21. Maceration
22. Edema
23. Induration
24. Pitting

ساختمان واقعی آپارتمان را با استفاده از مصالح مختلف مانند آجر، میلگرد و بتن آغاز کرد. با این حال، تکمیل سازه به معنای کامل بودن ساختمان نیست. تاسیسات مختلف مانند آب و فاضلاب، برق و گاز باید تأمین شود، کاغذ دیواری و رنگ آمیزی باید انجام شود و جاده‌های داخل مجتمع آپارتمانی باید ساماندهی و آسفالت شوند تا ساختمان آپارتمان بتواند به عنوان مکانی برای سکونت مردم عمل کند. مکانیسم ترمیم زخم در انسان شبیه به ساختمان یک آپارتمان است زیرا طبق یک فرآیند خاص و توالی انجام می‌شود. اولین رویدادی که در هنگام ایجاد زخم اتفاق می‌افتد را می‌توان به محاصره یک محل ساختمان با پارتیشن تشبیه کرد. رگ‌های خونی باز شده توسط زخم منقبض می‌شوند و لخته‌های خون در اطراف دیواره رگ باز شده تشکیل می‌شوند و در نتیجه از خونریزی بیش از حد جلوگیری می‌کنند. این مرحله اول بهبود زخم، مرحله هموستاز نامیده می‌شود و معمولاً در عرض ۱۰ تا ۱۵ دقیقه پس از ایجاد زخم به پایان می‌رسد. با این حال، از آن جایی که این مرحله هموستاز در مقایسه با کل فرآیند بهبود زخم (که معمولاً بیش از یک سال طول می‌کشد) بسیار کوتاه است، در بیشتر موارد، این مرحله جداگانه در نظر گرفته نمی‌شود و به عنوان بخشی از فاز بعدی (فاز التهابی) در نظر گرفته می‌شود. فاز بعدی، مرحله التهابی، فرآیندی را توصیف می‌کند که در آن زخم به همان روشی که زباله‌ها از محل ساختمان خارج می‌شوند، تمیز می‌شوند تا مانعی برای روند ساخت و ساز نشوند. اجسام خارجی، باکتری‌ها و پوست مُرده‌ای که از زمان زخمی شدن پوست ایجاد شده‌اند، از ناحیه زخم خارج می‌شوند زیرا می‌توانند در روند بهبود زخم اختلال ایجاد کنند. این عمدتاً توسط سلول‌های التهابی در جریان خون انجام می‌شود، از این رو نام این مرحله است. همراه با مرحله هموستاز، این مرحله معمولاً به عنوان اولین مرحله بهبود زخم نامیده می‌شود که به طور کلی حدود ۳ تا ۵ روز طول می‌کشد. مرحله بعدی شامل یک فرآیند کلی است که در آن عیوب پوست زخمی از طریق بازسازی بافت پُر می‌شود، درست همانطور که موادی مانند آجر، میلگرد و بتن در کارخانه‌ها ساخته می‌شوند، به محل ساخت و ساز آورده می‌شوند و برای برپایی ساختمان‌ها استفاده می‌شوند. سلول‌های پوست مانند کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها «کارخانه‌هایی» هستند که پوست را بازسازی می‌کنند و همزمان کلاژن، پروتئوگلیکان‌ها و دیگر ماتریکس‌های خارج سلولی را برای پر کردن نقص زخم تولید می‌کنند. این مرحله که به طور معمول حدود ۳ هفته طول می‌کشد، فاز تکثیر نامیده می‌شود. با اتمام مرحله تکثیر، زخم، هرچند ناقص، پر شده و با اپیدرم پوشانده می‌شود و بار دیگر در برابر تهاجم باکتری‌ها و ویروس‌های خارجی محافظت می‌شود.

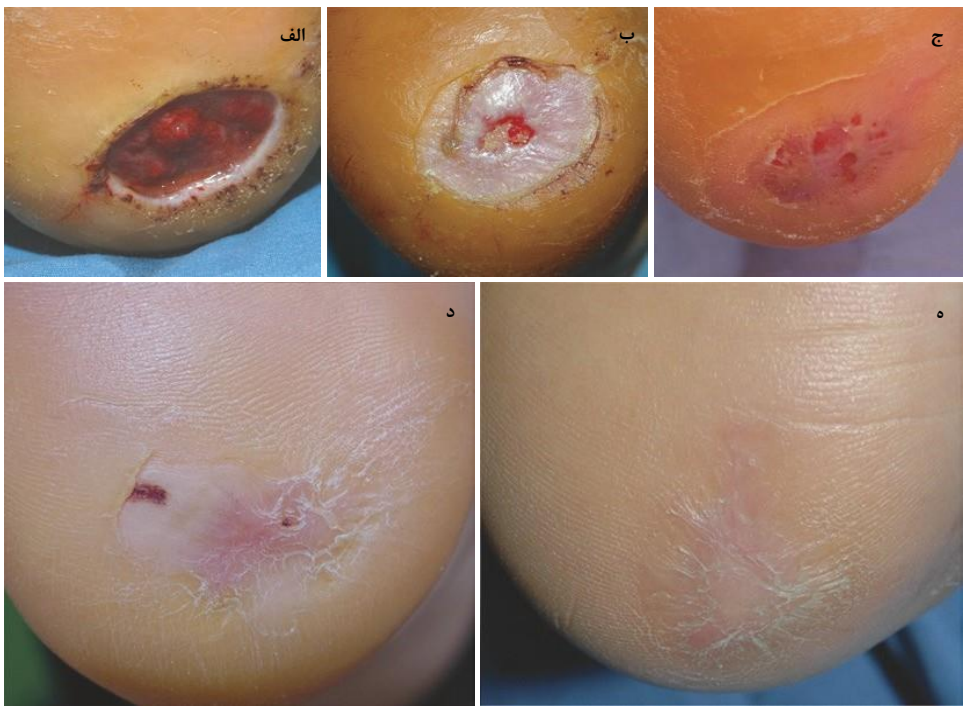
آخرین مرحله، مرحله بلوغ یا بازسازی است که در آن نقص زخم که به طور تصادفی و به طور موقت پر شده است با بافت مناسب جایگزین می‌شود تا به بهترین شکل ممکن شبیه بافت اصلی شود. هنگام ساخت یک آپارتمان، زمان مورد نیاز برای نصب تاسیساتی مانند برق، آب، فاضلاب و گاز و سایر تاسیسات لازم برای عملکرد موثر ساختمان به عنوان یک آپارتمان بیشتر از زمان مورد نیاز برای نصب پارتیشن، حذف آشغال‌ها و ساختن مواد و قرار دادن خود چارچوب است. به همین ترتیب، در بهبود زخم، این مرحله بلوغ بیش از یک سال ادامه دارد. حتی پس از بسته شدن کامل زخم، برای مدت معینی، اریتماتوز، ادم و خارش باقی می‌ماند و همچنین ممکن است سوزن سوزن و گزگز شود. این علائم نشان می‌دهد که زخم هنوز به طور کامل بهبود نیافته و در مرحله بلوغ است. اگرچه بسیاری از بیماران

فکر می‌کنند که پس از برداشتن بخیه‌ها و اجازه دوش گرفتن، روند بهبود زخم به پایان رسیده است، اما زخم در واقع فقط به ساخت چارچوب برای آپارتمان جدید پایان داده است و هنوز نیاز دارد برای تکمیل فرآیند بهبودی بیش از یک سال را پشت سر بگذارد. در طول مرحله بلوغ، زخم تثبیت می‌شود و رنگ پوست به رنگ طبیعی پوست سالم اطراف باز می‌گردد. تورم و فشار کاهش می‌یابد، ناحیه زخم کاهش می‌یابد و خارش و درد فروکش می‌کند. (شکل ۲۷-۱). مدت زمان فرآیند بهبود زخم در واقعیت در افراد مختلف و شدت‌های مختلف زخم متفاوت است. در بخش بعدی، جزئیات هر مرحله از روند بهبود زخم از دیدگاه بیوشیمیایی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

مراحل ترمیم زخم

فاز التهابی

اولین رویداد در مرحله التهابی، قطع جریان خون از زخم است. همانطور که قبلاً گفته شد، در برخی از منابع این فرآیند به خودی خود به عنوان یک مرحله "هموستاز" جداگانه در نظر گرفته می‌شود. هنگامی که زخم ایجاد می‌شود، اپیدرم، درم، بافت‌های زیر جلدی، اجزای عروق و غیره آسیب دیده و از بین می‌روند و نقصی در بافت باقی می‌ماند. اولین واکنش فیزیولوژیک در برابر این هموستاز است. بافت آسیب دیده منجر به آسیب میکروواسکولار همراه با خونریزی می‌شود. عروق آسیب دیده به سرعت منقبض می‌شوند و هموستاز با قرار گرفتن اجزای خون در لایه‌های زیر اندوتلیال دیواره عروق شروع می‌شود. پلاکت‌ها زمانی فعال می‌شوند که لایه اندوتلیال مختل شود و کلاژن ساب اندوتلیال زیرین در معرض قرار گیرد. پلاکت‌ها می‌چسبند، جمع می‌شوند و پلاک هموستاتیک اولیه (پلاکت) را تشکیل می‌دهند. این اقدامات برای به حداقل رساندن از دست دادن خون در سریع‌ترین زمان ممکن انجام می‌شود.



شکل ۲۷-۱. مراحل بهبود زخم (الف) مرحله التهابی (ب) فاز تکثیر (ج) بلافاصله پس از اتمام مرحله تکثیر (د) در مرحله بلوغ (ه) پس از مرحله بلوغ.

سپس آبشارهای انعقادی و کمپلمان آغاز می‌شوند. فیبرین همراه با پلاکت‌ها و فیبرونکتین[1] پلاسما، لخته فیبرین را تشکیل می‌دهد که ترومبوز را در خود محصور کرده و تقویت می‌کند. لخته فیبرین عمدتاً از فیبرین متقاطع، گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و پروتئین هایی مانند فیبرونکتین، ویترونکتین[2] و ترومبوسپوندین[3] تشکیل شده است. لخته‌های خون زخم را می‌بندند و به عنوان یک مانع فیزیولوژیکی در برابر عفونت باکتریایی و کم آبی بدن عمل می‌کنند. همچنین بیش از ۳۰۰ ماده فعال شامل فاکتورهای رشد مختلف (PDGF، IGF-1، EGF، TGF-β و غیره) که در داخل گرانول‌های پلاکت‌ها وجود دارد، ترشح شده و به سرعت از زخم به بافت‌های اطراف پخش می‌شوند و فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماکروفاژها را فعال می‌کنند. فعال شدن این سلول‌ها به طور موثری باعث شروع روند بهبود واقعی زخم می‌شود. پلاکت‌ها همچنین دارای گرانول‌های متراکم هستند که آمین‌های وازواکتیو مانند سروتونین را ذخیره می‌کند که باعث افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود. بنابراین، پلاکت‌ها چیزی بیش از یک عامل انعقاد غیرفعال هستند. آن‌ها اولین پاسخ دهندگان به محل زخم هستند و به طور فعال مولکول‌های محلول در آب ترشح می‌کنند که روند بهبود را تنظیم و کنترل می‌کنند. علاوه بر این، در سال ۲۰۰۲ نشان داده شد که پلاکت‌ها دارای خواص ضد میکروبی مستقیم هستند. آنژیوژنز[4] – تشکیل عروق جدید، رگزایی– یکی دیگر از نقش‌های مهم پلاکت‌ها است. از آنجایی که پلاکت‌ها دارای طیف گسترده‌ای از گیرنده‌های غشایی و سیتوکین‌ها هستند، در میانجی گری آنژیوژنز نیز شرکت می‌کنند. پلاکت‌ها به دلیل انواع واسطه‌های ذخیره شده در گرانول هایشان، هم می‌توانند فرآیند رگ زایی را تحریک و هم مهار کنند. به طور خلاصه، القا و تنظیم هموستاز به وظایف اولیه پلاکت‌ها تعلق دارد. فعال شدن پلاکت‌ها بر سایر قسمت‌های فرآیند بهبود زخم نیز تأثیر می‌گذارد. آن‌ها باعث جذب و فعال شدن سلول‌های التهابی می‌شوند، به طور مستقیم باکتری‌ها را از بین می‌برند و رگ زایی را تنظیم می‌کنند. با انقباض عروق، تجمع پلاکت‌ها و فعال شدن فرآیند انعقاد، مواد مختلفی وارد زخم می‌شوند. آسیب بافتی و مرگ سلولی، الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب[5] (DAMPs؛ مانند پروتئین‌های شوک حرارتی، پروتئین‌های جعبه گروه با تحرک بالا، و قطعات مولکولی ماتریکس خارج سلولی) را آزاد می‌کند که ماکروفاژها را تحریک می‌کنند تا سیتوکین‌های پیش‌التهابی را آزاد کنند. به طور همزمان، آلودگی باکتریایی هم به ماکروفاژها و هم ماست سل‌ها از طریق الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs)[6] سیگنال می‌دهد که منجر به آزادسازی بیشتر کموکاین و دگرانولاسیون ماست سل می‌شود. ماست سل‌ها هیستامین آزاد می‌کنند که اتساع عروق را تسهیل می‌کند. در عرض ۱۰ تا ۱۵ دقیقه، این مواد باعث اتساع عروقی ثانویه با افزایش نفوذپذیری عروق می‌شوند و همچنین با افزایش نفوذپذیری عروق خونی، مهاجرت سلول‌های ایمنی را به بافت‌ها تحریک می‌کنند. نتیجه نهایی افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی به داخل زخم برای شرکت در فاگوسیتوز پاتوژن‌ها و بقایای نکروز است. نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در این مرحله نقش اصلی را بر عهده می‌گیرند.

---

1. Fibronectin
2. Vitronectin
3. Thrombospondin
4. Angiogenesis
5. Damage-associated molecular patterns (DAMPs)
6. Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)

پروتئین‌های باکتریایی حاوی C5a، N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) و leukotriene B4 به عنوان عوامل کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها عمل می‌کنند تا چسبندگی نوتروفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال عروقی را افزایش دهند. نوتروفیل‌ها اولین لکوسیت هایی هستند که به محل زخم می‌رسند و باعث التهاب حاد می‌شوند. آن‌ها همچنین نقش ایمونولوژیک پیشگیری از آلودگی و عفونت ناشی از باکتری‌های ساکن محلی را ایفا می‌کنند. علاوه بر این، نوتروفیل‌ها پروتئازهایی مانند الاستاز و کلاژناز ترشح می‌کنند و ماتریس‌های خارج سلولی آسیب دیده یا تخریب شده و بافت مرده را حذف می‌کنند. با این وجود، کمبود نوتروفیل مانع مهمی برای بهبود زخم نیست. نفوذ نوتروفیل در ۲۴ ساعت به اوج خود می‌رسد و با ورود مونوسیت‌ها به زخم شروع به کاهش می‌کند.

مانند نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها نیز توسط محصولات باکتری به محل زخم کشیده می‌شوند. نوتروفیل‌ها و مونوسیت با ماکروفاژها به عنوان شریک در زمان و مکان در طول شروع، تکامل و رفع فاز التهابی همکاری می‌کنند. پس از آسیب، DAMPها و PAMPها به ماکروفاژهای ساکن بافت سیگنال می‌دهند که به نوبه خود مونوسیت‌های در حال گردش را برای مهاجرت به داخل زخم فعال می‌کنند. مونوسیت‌های مهاجرت شده، سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها را برای جذب نوتروفیل‌ها در زخم آزاد می‌کنند. انتشار محتویات گرانول نوتروفیل، مونوسیت‌های التهابی را فعال می‌کند که در نهایت به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند، که اجسام و باکتری‌های خارجی را فاگوسیته و دبرید می‌کنند و زخم را تمیز می‌کنند. این ماکروفاژها به عنوان سلول‌های کنترل کننده اصلی ترمیم بافت، مهمترین نقش را در فاز التهابی دارند. ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از آسیب، ماکروفاژها علی رغم فاگوسیتاسیون باکتری‌ها و باقی مانده‌ها، با القای تولید و تکثیر ماتریکس‌های خارج سلولی توسط فیبروبلاست‌ها و رگزایی با القای تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف و سلول‌های اندوتلیال عروقی از طریق ترشح چندین فاکتور رشد به نوع سلول غالب در ترمیم زخم تبدیل می‌شوند. بنابراین، کمبود ماکروفاژها پیشرفت فاز التهابی، عروقی شدن و تکثیر فیبروبلاست را به تاخیر می‌اندازد و در عین حال باعث ایجاد فیبروز معیوب می‌شود که منجر به تغییرات شدید در بهبود زخم می‌شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ماکروفاژها در چندین حالت فنوتیپی مختلف در زخم التیام یافته وجود دارند و تأثیر این سلول‌ها در هر مرحله از ترمیم با فنوتیپ خاص متفاوت است. در طول مرحله التهابی اولیه یک زخم حاد، ماکروفاژهای پیش التهابی M1 عمدتاً یافت می‌شوند. انتقال در فنوتیپ غالب (ضد التهاب یا ترمیمی M2) در مرحله انتهایی التهاب دیده می‌شود. این ماکروفاژهای فنوتیپ M2 ضد التهابی (ترمیمی) سیتوکین‌های مختلفی از جمله فاکتورهای رشد ترشح می‌کنند که رگ زایی را تنظیم می‌کنند و زخم را ترمیم می‌کنند. در زخم‌های مزمن از جمله زخم‌های دیابتی، تعداد ماکروفاژها افزایش یافته و سیتوکین‌های پیش التهابی بیشتری ترشح می‌کنند. با این حال، آن‌ها توانایی‌های فاگوسیتی کاهش یافته دارند و احتمال انتقال به فنوتیپ M2 در مرحله التهابی انتهایی که در زخم‌های حاد سالم دیده می‌شود، کمتر است. التهاب بیش از حد حاصل، تخریب داخل زخم و کاهش رسوب ماتریکس باعث عدم بسته شدن می‌شود.

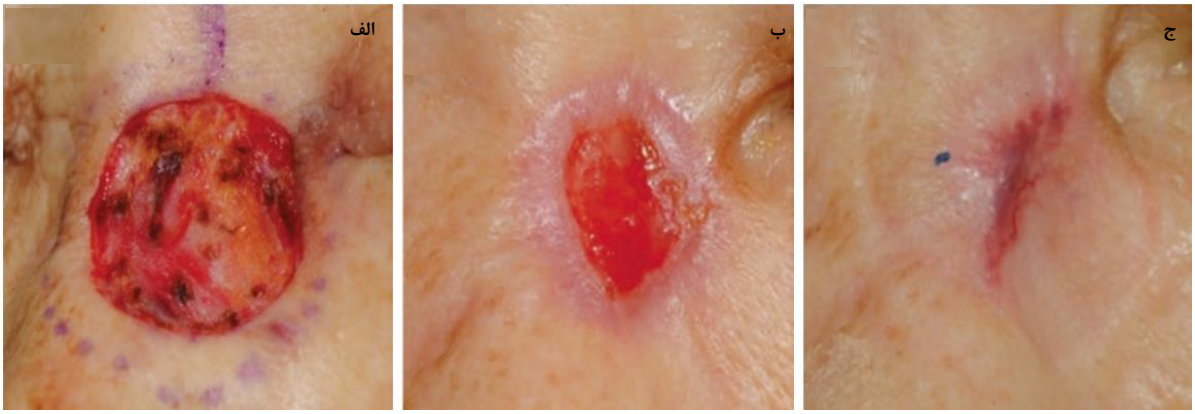
نقش لنفوسیت‌ها، نوع دیگری از سلول‌های التهابی که در ترمیم زخم طبیعی دخیل هستند، هنوز به طور کامل درک نشده است. اگرچه گفته می‌شود لنفوسیت‌ها به دلیل تولید سیتوکین‌ها، اجزای مهم پاسخ التهابی هستند، مطالعات دیگر گزارش داده اند که لنفوسیت‌ها قدرت بهبود زخم‌ها را ضعیف می‌کنند. آن‌ها آخرین نوع سلولی هستند که به محل زخم می‌رسند، معمولاً حداقل ۷۲ ساعت پس از آسیب ظاهر می‌شوند. عوامل کموتاکتیک مسئول فراخوانی آن‌ها اینترلوکین-۱، ایمونوگلوبولین G و محصولات کمپلمان هستند. بسته به وجود اجسام خارجی یا شدت عفونت، لنفوسیت‌ها ممکن است فاز التهابی طبیعی را طولانی کنند و زخم را در این مرحله به دام بیندازند و در نتیجه آن را به زخم مزمن تبدیل کنند.

ماست سل‌ها هیستامین و لکوترین‌ها را آزاد می‌کنند، اما عملکرد آن‌ها در بهبود زخم نامشخص است. اختلال در ترمیم زخم در موش‌های مبتلا به کمبود ماست سل گزارش شده است. اخیراً تحقیقات در مورد نقش ماست سل‌ها در بهبود زخم به دلیل ارتباط بین ماست سل‌ها و اسکارهای پاتولوژیک مورد توجه شدید قرار گرفته است.

فاز تکثیر

پس از پاک شدن زخم در فازهای هموستاز و التهابی، رویداد اصلی بعدی تکثیر سلول‌های مختلف و ماتریکس‌های خارج سلولی است. سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد ترشح شده در زخم بر روی چندین نوع سلول عمل می‌کنند تا تکثیر، مهاجرت و سنتز آن‌ها را تقویت کنند. فیبروبلاست‌ها، که مسلماً مهم‌ترین نوع سلولی هستند نه تنها در مرحله تکثیر، بلکه در کل فرآیند بهبود زخم، به ماتریکس موقت (ماتریکس فیبرین) ناحیه زخم مهاجرت می‌کنند و در آنجا تکثیر می‌شوند و منجر به افزایش تراکم سلول‌های فیبروبلاست زخم می‌گردند. این فرآیند تقریباً ۳ هفته ادامه دارد. با شروع کاهش تعداد ماکروفاژها در زخم، سلول‌های دیگری مانند فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروقی و کراتینوسیت‌ها تشکیل می‌شوند و شروع به ترشح فاکتورهای رشد مختلف می‌کنند. فیبروبلاست‌ها IGF-1، bFGF، TGF-β، PDGF، KGF و غیره ترشح می‌کنند، در حالی که سلول‌های اندوتلیال عروقی فاکتورهای رشد مانند VEGF، bFGF و PDGF را ترشح می‌کنند. کراتینوسیت‌ها TGF-α، TGF-β و KGF ترشح می‌کنند. این فاکتورهای رشد باعث تحریک نئوواسکولاریزاسیون، تشکیل و تکثیر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی می‌شوند. مرحله تکثیر مرحله‌ای است که زخم واقعاً بسته می‌شود. این از طریق سه فرآیند مختلف رخ می‌دهد: اپیتلیالیزه شدن (تکثیر اپیدرمی)[1]، تجمع ماتریکس‌های خارج سلولی[2] و جمع شدگی زخم[3]. در زخم‌های طبیعی، هر سه این فرآیندها به طور همزمان اتفاق می‌افتد (شکل ۲۸-۱). با این حال، در شرایط زخم معمولی، یکی از این سه ممکن است بر دو فرآیند دیگر تسلط داشته باشد. لازم به ذکر است که در این مرحله، رگ زایی نیز رخ می‌دهد و اکسیژن و مواد مغذی را به بافت بازسازی شده می‌رساند. بافت انسانی یا با بافت اسکار یا بازسازی بافت اصلی ترمیم می‌شود. در حالت ایده آل، تمام عیوب ایجاد شده توسط زخم‌ها باید توسط بافت طبیعی بازسازی شده ترمیم شوند، اما پوست نمونه بارز از اندامی است که به جای بازسازی، خود را از طریق اسکار ترمیم می‌کند.

1. Epithelization
2. Accumulation of extracellular matrices
3. Wound contraction



شکل ۲۸-۱. زخم در واقع در مرحله تکثیر با اپیتلیالیزه شدن، تجمع ماتریکس‌های خارج سلولی و جمع شدگی زخم بسته می‌شود. (الف) زخمی با برداشتن سرطان پوست ایجاد شده است. (ب) فاز تکثیر (ج) بلافاصله پس از اتمام مرحله تکثیر.

اپیتلیالیزاسیون (پوشش اپیدرم)[1]

ترمیم نقص‌ها اپیتلیال (اپیدرمی) برای بهبود موفقیت آمیز زخم ضروری است. در غیر این صورت، عملکردهای مهم پوست از جمله تنظیم حرارت، حفظ تعادل آب، ترشح پروتئین و عمل به عنوان یک مانع در برابر تهاجم باکتری‌ها قابل حفظ نیستند. سلول‌ها در ناحیه غشای پایه به چسباندن اپیدرم و درم به غشای پایه کمک می‌کنند. برای اینکه زخم‌ها اپیتلیالیزه شوند، اتصالات پیچیده بین غشای پایه و این سلول‌ها باید تغییر یابد. هنگامی که آسیب می‌بینند، سلول‌های غشای پایه طبیعی فوراً صاف می‌شوند و سیتوپلاسم آن‌ها به سمت زخم بیرون می‌زند. چسبندگی بین سلول هایی که به طور معمول فشرده شده‌اند از بین می‌رود و سلول‌های غشای پایه توسط لخته‌های خون[2] تحریک به مهاجرت می‌شوند. این مهاجرت سلولی کاملاً مستقل از تکثیر سلولی است و معمولاً در لایه‌ای با ضخامت یک تا دو سلول انجام می‌شود و یا زمانی که لایه سلولی در حال مهاجرت با کراتینوسیت هایی که از جهت دیگری مهاجرت می‌کنند تماس پیدا می‌کند یا هنگامی که نقص به طور کامل ترمیم می‌شود متوقف می‌شود. تکثیر سلول‌های غشای پایه در عرض ۲ روز پس از آسیب اتفاق می‌افتد و در نهایت منجر به ایجاد اپیتلیوم طبقه بندی شده‌ی بازسازی شده می‌شود. با یک غشای پایه طبیعی سالم، اپیتلیوم را می‌توان به طور کامل در ۴ روز بازسازی کرد. منبع اولیه اپیتلیالیزه شدن در لبه اپیتلیوم طبیعی در مرز زخم، همراه با سلول‌های پایه موجود در فولیکول‌های مو، غدد چربی و غدد عرق است که در داخل زخم باقی می‌مانند. با این حال، باید توجه داشت که بر خلاف اپیتلیوم طبیعی، این اپیتلیوم تازه بازسازی شده به درستی برجستگی‌های rete مورد نیاز برای اتحاد محکم بین اپیدرم و درم را تشکیل نمی‌دهد. بنابراین، اپیدرم می‌تواند به راحتی از درم در اثر ضربه جدا شود (شکل ۱-۲۹). اپیتلیالیزه شدن نیز نقش مهمی در تشکیل اسکار دارد. به طور کلی، اپیتلیالیزه شدن زودتر منجر به اسکار کمتر می‌شود. در مواردی که زخم به خصوص عمیق است یا عوامل دیگر مانع از اپیتلیالیزه شدن اولیه می‌شوند، معمولاً اسکار هیپرتروفیک رخ می‌دهد. به طور معمول، کراتینوسیت‌ها به روش‌های مختلفی برای سرکوب فعالیت بیش از حد فیبروبلاست، مانند ترشح

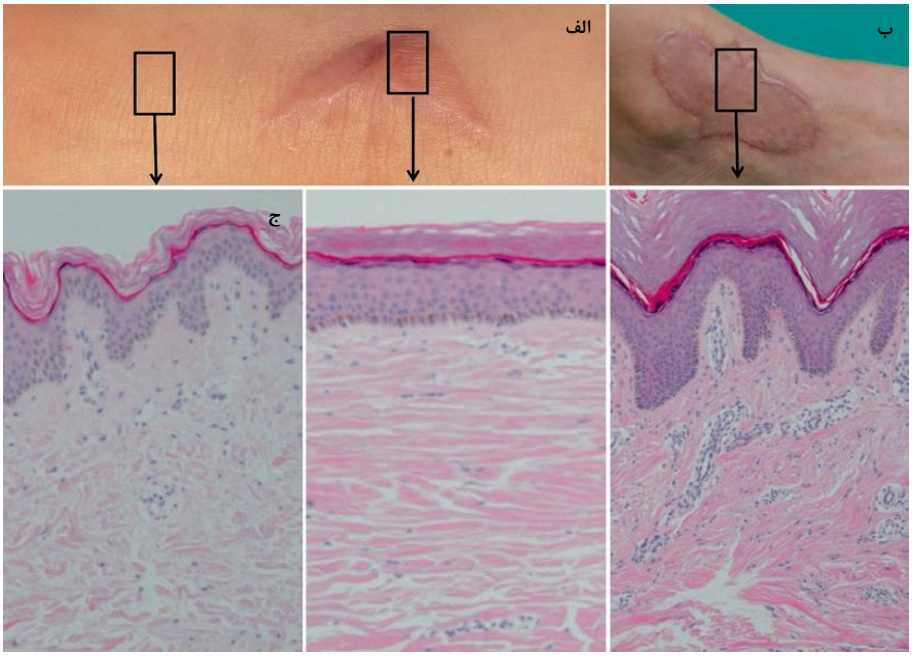
1. Epithelization (Epidermization)

2. Blood clots and thrombi

فاکتور آنتی فیبروتیک مشتق از کراتینوسیت (KDAF)[1] عمل می‌کنند. با این حال، اگر اپیتلیالیزه شدن به تأخیر بیفتد، کراتینوسیت کافی برای تنظیم فعالیت فیبروبلاست کافی نخواهد بود، در نتیجه منجر به سنتز بیش از حد کلاژن می‌شود (که به نوبه خود منجر به هیپرتروفی اسکار می‌شود). ملانوسیت‌ها همچنین در اپیدرم قرار دارند و بر رنگ پوست تأثیر می‌گذارند.

تجمع ماتریکس‌های خارج سلولی[2]

در مراحل اولیه ترمیم زخم، ماتریکس موقتی متشکل از فیبرین، فیبرونکتین و پروتئوگلیکان‌ها توسط پروتئازها از جمله الاستاز مشتق از نوتروفیل حل می‌شود و به ماتریکس دائمی تر که عمدتاً از کلاژن تشکیل شده است، تبدیل می‌شود. سنتز و تجمع کلاژن به طور مستقیم با مهاجرت فیبروبلاست به داخل زخم مرتبط است، که حدود ۲-۳ روز پس از آسیب شروع می‌شود و به تدریج برای ۲-۳ هفته افزایش می‌یابد (شکل ۳۰-۱). در میان بسیاری از عوامل رشد دخیل در سنتز کلاژن، TGF-β قوی‌ترین تأثیر را دارد. پروتئین‌های غیر کلاژنی نیز در ماتریکس خارج سلولی قرار دارند. الاستین، یکی از این پروتئین‌ها، خاصیت فیزیولوژیکی انعطاف پذیری را به پوست می‌دهد. از آن جایی که الاستین بسیار کمی در فرآیند بهبود زخم بازسازی می‌شود، بافت اسکار نسبت به بافت معمولی بسیار سفت تر است و انعطاف پذیری کمتری دارد. انعطاف پذیری الاستین دلیلی است که دسته‌های کلاژن به طور معمول در خطوط موج دار قرار می‌گیرند. در بافت اسکار، به دلیل کمبود الاستین، کلاژن معمولاً در خطوط مستقیم قرار می‌گیرد (شکل ۲۹-۱).



شکل ۲۹-۱. نماهای میکروسکوپی از پوست (الف) پوست طبیعی که برجستگی‌های rete به خوبی توسعه یافته را نشان می‌دهد. بسته‌های کلاژن معمولاً در خطوط مواج قرار می‌گیرند. (ب) پوست اسکار شده که اپیدرم مستقیم و بدون برجستگی‌های rete را نشان می‌دهد. کلاژن نیز در خطوط مستقیم قرار گرفته است. (ج) پوست پیوند شده که ویژگی‌های اپیدرمی پوست طبیعی و ویژگی‌های درم پوست اسکار شده را نشان می‌دهد.

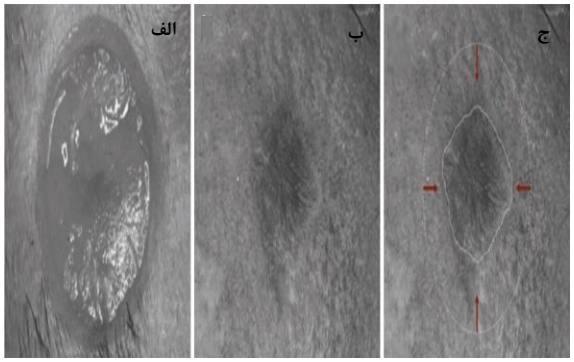
1. Keratinocyte- derived antifibrotic factor (KDAF)
2. Accumulation of Extracellular Matrices



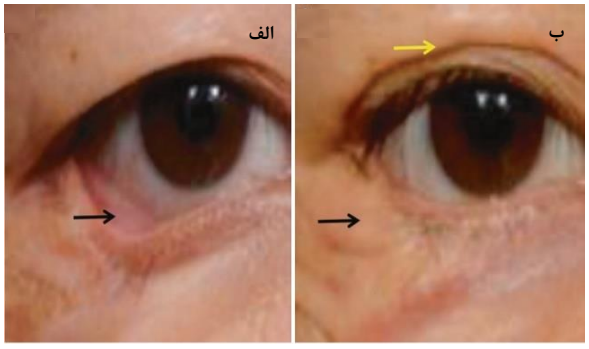
شکل ۳۰-۱. نمای ظاهری، تجمع ماتریکس‌های خارج سلولی را نشان می‌دهد.

جمع شدگی زخم[1]

جمع شدگی زخم یک پدیده بیولوژیکی فعال است که در آن سطح زخم باز به تدریج کاهش می‌یابد و به سمت مرکز آن منقبض می‌شود (شکل ۳۱-۱). با این حال، جمع شدگی بیش از حد زخم یا یک روند غیر طبیعی ترمیم زخم می‌تواند باعث جمع شدگی، نوعی از اسکار بد شکل شود (شکل ۳۲-۱). هنگامی که یک زخم خطی کوتاه می‌شود یا تغییر می‌کند، جمع شدگی می‌تواند بدون آسیب بافتی رخ دهد. میوفیبروبلاست‌ها[2] عامل شناخته شده اصلی جمع شدگی زخم هستند که توسط گابیانی[3] در سال ۱۹۷۹ کشف شد. این که آیا میوفیبروبلاست‌ها نوعی فیبروبلاست متمایز هستند یا یک نوع سلول کاملاً متفاوت، هنوز مورد بحث است، شناخته شده است که آن‌ها دارای ریز رشته‌های اکتینی سازمان یافته‌ای هستند که در جمع شدگی زخم نقش دارند. این سلول‌ها حدود ۳ روز پس از حفظ زخم ظاهر می‌شوند، تعداد آن‌ها بین روز ۱۰ و ۲۱ ام به اوج خود می‌رسد و پس از اتمام جمع شدگی زخم (پس از اتمام مرحله بازسازی) از زخم ناپدید می‌شوند.



شکل ۳۱-۱. جمع شدگی زخم. (الف) زخم اصلی (ب) زخم التیام یافته (ج) درجه جمع شدگی زخم



شکل ۳۲-۱. (الف) اکتروپیون پلک پایین (پیکان) ناشی از جمع شدگی اسکار پس از ترمیم زخم. (ب) جمع شدگی با قرار دادن یک فلپ درون یابی (interpolation flap) (پیکان سیاه) برداشته شده از پلک بالایی (پیکان زرد) اصلاح شد.

1. Wound Contraction
2. Myofibroblasts
3. Gabbiani

میوفیبروبلاست‌ها ارتباط مستقیمی با میزان جمع شدگی زخم دارند و همچنین در شرایط پاتولوژیک مانند تشکیل کپسول در اطراف جسم خارجی ایمپلنت شده، سیروز کبدی و گره هایی که در جمع شدگی‌های دوپویترن[1] یافت می‌شوند.

آنژیوژنز

آنژیوژنز فرآیندی است که در آن عروق خونی جدید که به عنوان منبع اکسیژن و مواد مغذی برای بافت بازسازی شده عمل می‌کنند، تشکیل می‌شود، به این معنا که این فرآیند پایه‌ای برای تمام فرآیندهای ترمیم زخم‌ها است. آنژیوژنز با تشکیل مویرگ‌های جدید از ونول‌ها[2] (سیاهرگچه ها) به عنوان واکنشی به محرک‌های مختلف شروع می‌شود. سلول‌های اندوتلیال ونول‌های تحریک شده شروع به مهاجرت می‌کنند، در حالی که کلاژناز مسیری را از طریق بافت‌ها برای پیروی سلول‌های اندوتلیال هموار می‌کند. به طور همزمان، سلول‌ها به شکل لوله‌ای تکثیر می‌شوند و در نهایت یک لومن لوله‌ای تشکیل می‌دهند. هنگامی که این رگ تازه تشکیل شده در تماس با مویرگ جدید دیگری در داخل زخم قرار می‌گیرد، این دو به یکدیگر متصل می‌شوند که منجر به آناستوموز موثر می‌شود. پس از برقراری جریان خون، مویرگ‌های جدید مراحل آتروفیک و بلوغ را طی می‌کنند تا در شبکه‌ای متراکم پراکنده شده و به شریان‌ها و ونول‌ها تبدیل شوند. این فرآیند پایه‌ای نه تنها در بهبود زخم بلکه همچین پس از جراحی فلپ و در ضایعات سرطانی نیز رخ می‌دهد. انواع مختلفی از محرک‌ها و واسطه‌ها در این فرآیند درگیر هستند که بر یکدیگر به‌طور مستقیم و غیرمستقیم تأثیر می‌گذارند.

عوامل مستقیم شامل bFGF، aFGF، TGF، TNF-α و VEGF همگی بر مهاجرت سلول‌های اندوتلیال تأثیر می‌گذارند. عوامل آنژیوژنز غیرمستقیم، از جمله PDGF، پروستاگلاندین، و آنژیوژنین، بر سلول‌های اندوتلیال تأثیر نمی‌گذارند، بلکه با جمع آوری اجزای سلولی مانند ماکروفاژها، عروقی شدن را افزایش می‌دهند. پلاکت‌ها در مراحل اولیه وارد زخم می‌شوند و فاکتورهای رشد از جمله PDGF را ترشح می‌کنند، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها را جذب می‌کنند و در نتیجه آنژیوژنز را تقویت می‌کنند. ماکروفاژها به عنوان عوامل اصلی آنژیوژنز با ترشح بسیاری از مواد آنژیوژنز از جمله TNF-α و bFGF عمل می‌کنند. فشار اکسیژن در ناحیه زخم یکی دیگر از محرک‌ها و راهنمای قوی برای آنژیوژنز است. به نظر می‌رسد نئوواسکولاریزاسیون به سمت ناحیه‌ای که فشار اکسیژن در آن کمتر است پیش می‌رود. عوامل آنژیوژنز از ماکروفاژها ترشح می‌شوند نیز تحت تأثیر فشار اکسیژن در داخل ناحیه زخم قرار دارند.

مرحله بلوغ و بازسازی[3]

تصور کنید که پارچه‌ای از پنبه بافته می‌شود: انباشتن پنبه می‌تواند به مرحله تکثیر تشبیه شود. با این حال، پنبه به خودی خود نمی‌تواند با هم نگه داشته شود و هرچقدر هم که انباشته شود برای تحمل تنش کافی نیست. برای اینکه پنبه به درستی به عنوان پارچه‌ای که قادر به تحمل نیروهای خارجی باشد عمل کند، باید به نخ‌های تابیده تبدیل شود و این نخ‌ها به نوبه خود تابیده و با هم بافته شوند تا یک توده متراکم تشکیل دهند. مرحله بلوغ را می‌توان به این فرآیند بافتن و تقویت تشبیه کرد. این مرحله یک فرآیند پویا است که

1. Dupuytren's contracture
2. Venule
3. Maturation and remodeling phase

با فیبروبلاست‌ها آغاز می‌شود که کلاژن سنتز می‌کنند و ممکن است برای چندین ماه تا سال‌ها ادامه یابد. متأسفانه، بافت بهبود یافته و بازسازی شده هرگز نمی‌تواند ساختار بسیار سازمان یافته‌ای را که توسط درم طبیعی آسیب‌ندیده نشان داده می‌شود، به طور کامل بازیابی کند. در موش‌ها، نرخ رشد استحکام کششی زخم در حال بهبود از ۳ ماهگی شروع به کاهش می‌کند و در یک سال به اوج خود می‌رسد؛ حتی در این حالت اوج بهبودی کامل، تنها حدود ۸۰ درصد از مقدار طبیعی قبل از آسیب است.

در طول این مرحله، اجزای سلولی زخم بهبود یافته افزایش نمی‌یابد. فرآیندهای اساسی مرحله بلوغ، بازسازی کلاژن و تشکیل اسکار بالغ است. بلوغ اسکار حدود ۳ هفته پس از آسیب شروع می‌شود و ثابت شده است که حتی پس از ۲۰ سال نیز ادامه می‌یابد (شکل ۳۳-۱).



شکل ۳۳-۱. یک زخم در حال پیشرفت در مرحله بلوغ. بلافاصله (الف)، ۳ (ب)، ۶ (ج)، ۹ (د)، ۱۲ (ه)، و ۳۶ (ی) ماه پس از بسته شدن زخم.

اگرچه سنتز کلاژن در طول بلوغ کاهش می‌یابد، اما استحکام کششی زخم به تدریج افزایش می‌یابد. این به دلیل تغییرات ساختاری کلاژن تازه انباشته شده است. به عبارت دقیق‌تر، پیوندهای کووالانسی بین

مولکول‌های کلاژن شکل می‌گیرد و فیبرهای کلاژن را به حدی ضخیم می‌کنند که در آن فاسیکل‌ها[1] (دسته‌های فیبری) را تشکیل می‌دهند، که به نوبه خود الیاف محکم و نزدیک به هم را شکل می‌دهند. افزایش قطر فیبرهای کلاژن به طور مستقیم با افزایش استحکام کششی زخم نسبت دارد. تلاقی فیبرهای کلاژن به این تغییرات ساختاری و افزایش استحکام کششی زخم مرتبط است. با پیشرفت بلوغ، پیوند متقاطع پیچیده‌تری بین مولکول‌ها ایجاد می‌شود که منجر به استحکام و ثبات قوی می‌شود. اگرچه فیبروبلاست‌ها نقش اصلی در سنتز اجزای ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن، الاستین و پروتئوگلیکان‌ها دارند، اما منبع مهمی از متالوپروتئینازهای حل کننده‌ی ماتریکس (MMPs) هستند و به این ترتیب، به عنوان مهم‌ترین سلول‌ها به تغییرات کمی و کیفی در ماتریکس خارج سلولی کمک می‌کنند. مرحله بلوغ معمولاً به صورت قابل پیش بینی و به موقع پیش می‌رود. اگر این گونه نباشد، بهبود ممکن است به شکل نامناسب پیش برود و منجر به اسکارهای پاتولوژیک مانند اسکارهای کلوئیدی شود (شکل ۳۴-۱).



شکل ۳۴-۱ . (الف) تشکیل اسکار کلوئیدی پس از سوراخ کردن لاله گوش. کلوئیدها، بر خلاف اسکارهای هیپرتروفیک، فراتر از مرزهای زخم اصلی رشد می‌کنند. (ب) از نظر بافت شناسی، یک کلوئید با رسوب بیش از حد ماتریکس‌های خارج سلولی در درم مشبک مشخص می‌شود. از طرف دیگر، اپیدرم و درم پاپیلاری ویژگی‌های پوست طبیعی را نشان می‌دهند.

روش‌های مرسوم ترمیم زخم

ترمیم در مقابل بازسازی[2]

بهبود زخم فرآیند پیچیده‌ای است که در آن اندام یا بافت پس از آسیب، خود را ترمیم می‌کند. زخم‌ها با ترمیم و/یا بازسازی بهبود می‌یابند. تمایز ظریفی بین «ترمیم» و «بازسازی» وجود دارد. ترمیم به سازگاری فیزیولوژیکی یک اندام پس از آسیب در تلاش برای

1. Fascicle
2. Repair vs. regeneration

برقراری مجدد تداوم بدون توجه به جایگزینی دقیق بافت از دست رفته یا آسیب دیده اشاره دارد. بازسازی به جایگزینی بافت از دست رفته یا آسیب دیده با یک نمونه‌ی بافتی کاملا مشابه اشاره دارد، به طوری که مورفولوژی و عملکرد بافت به طور کامل بازسازی شود. پوست پستانداران خود به خود بازسازی نمی‌شود بلکه با اسکار ترمیم می‌شود. انواع مختلفی از استراتژی‌های ترمیم زخم را می‌توان به کار گرفت.

انواع ترمیم زخم

ترمیم اولیه[1]

زخم‌ها با فرآیند اپیتلیالیزه شدن ترمیم می‌یابند. برای زخم هایی که اپیدرم و درم را درگیر می‌کنند، می‌توان از ترمیم اولیه استفاده کرد. هنگامی که لبه‌های زخم با بخیه[2]، منگنه[3] یا نوار چسب[4] در مجاورت یکدیگر قرار می‌گیرند، زخم با ترمیم اولیه بهبود می‌یابد. پارگی‌هایی که به خوبی ترمیم شده اند و بیشتر زخم‌های جراحی نیز با ترمیم اولیه بهبود می‌یابند. ترمیم اولیه می‌تواند اسکار زخم را به حداقل برساند (شکل ۳۵-۱).



شکل ۳۳-۱. ترمیم اولیه

ترمیم ثانویه[5]

زخم‌ها با تشکیل گرانولاسیون (فیبروز)، جمع شدگی و اپیتلیزه شدن بهبود می‌یابند. مراقبت از زخم باید برای جلوگیری از عفونت و تحریک تشکیل بافت گرانولاسیون انجام شود. زخم‌های باز تمام ضخامت ترمیم نشده با ترمیم ثانویه بهبود می‌یابند. ترمیم ثانویه معمولاً منجر به اسکار گسترده تر و یک جمع شدگی می‌شود (شکل‌های ۳۶-۱ و ۳۷-۱).



شکل ۳۶-۱. ترمیم ثانویه

1. Primary intention
2. Sutures
3. Staples
4. Adhesive tape
5. Secondary Intention



شکل ۳۷–۱. ترمیم با ترکیب ترمیم اولیه و ترمیم ثانویه. این ترکیب در کاهش زمان بهبودی و میزان آمپوتاسیون مفید است.

ترمیم ثالثیه (بستن اولیه تاخیری یا بخیه ثانویه)[1]

زخم‌ها در ابتدا باز رها می‌شوند و پس از چند روز (معمولاً ۴ یا ۵ روز) توسط نزدیک کردن لبه‌ها یا با استفاده از پیوندهای[2] بافتی (پیوندهای پوستی یا فلپ) بسته می‌شوند. در طی ۴ تا ۵ روز اول، زخم تمیز، دبریده و مورد مشاهده قرار می‌گیرد. این نوع بهبود ممکن است در موارد زخم‌های آلوده مورد نظر باشد. تا روز چهارم یا پنجم، فاگوسیتوز بافت‌های آلوده انجام می‌شود و زخم وارد فاز تکثیر می‌شود. معمولاً در این مرحله زخم با جراحی بسته می‌شود.

پیوند پوستی

پیوند پوست نوعی جراحی پیوند است که شامل پیوند پوست می‌باشد. پیوند پوست منبع خون سالمی ندارد و بنابراین به رشد عروق خونی جدید از بستر زخم متکی است. پیوندهای پوستی غالباً برای درمان زخم‌های گسترده ناشی از تروما، سوختگی، برداشت سرطان پوست و عفونت استفاده می‌شوند. پیوند پوست دو هدف را دنبال می‌کند: کاهش دوره درمان مورد نیاز (و زمان بستری در بیمارستان) و بهبود عملکرد و ظاهر ناحیه‌ای از بدن که پیوند پوست را دریافت می‌کند. دو نوع پیوند پوستی وجود دارد: پیوند پوستی با ضخامت نسبی (STSG)[3] و پیوند پوست با ضخامت کامل (FTSG)[4]. STSG یک پیوند پوستی شامل اپیدرم و بخشی از درم است. ضخامت آن به محل اهدا کننده و نیاز بیمار بستگی دارد. STSGها معمولاً استفاده

1. Tertiary Intention (Delayed Primary Closure or Secondary Suture)
2. Graft
3. Split-thickness skin graft
4. Full-thickness skin graft

می‌شوند زیرا پیوندهای پوست با ضخامت کامل ساده تر هستند، می‌توانند مناطق وسیعی را پوشش دهند و زمان عمل را کاهش دهند (شکل ۳۸-۱ و ۳۹-۱). محل اهدا کننده با اپیتلیالیزه شدن مجدد بهبود می‌یابد.

FTSG شامل اپیدرم و تمام ضخامت درم است. محل اهدا کننده یا به طور مستقیم بسته می‌شود یا توسط STSG پوشش داده می‌شود. این معمولاً برای نقص‌های صورت و دست انجام می‌شود که در آن جمع شدگی پیوند باید به حداقل برسد (شکل ۴۰-۱). قاعده کلی این است که هر چه پیوند ضخیم تر باشد، جمع شدگی و تغییر شکل کمتری خواهد داشت.

در نواحی پوشیده از مخاط، مانند لب و حفره دهان، پیوند مخاطی می‌تواند به عنوان جایگزینی برای پیوند پوست استفاده کرد. مخاط لب و دهان دارای اپیتلیوم سنگفرشی مطبق فاقد عروق خونی غیر کراتینه شده[1] با بافت همبند عروقی[2] است. در واقع، پیوند مخاطی برای پوشش مخاطی ایده آل است. پیوند را می‌توان از مخاط لب یا دهان برداشت شود. این نواحی دارای عروق خونی وسیع هستند که امکان پذیرش عالی پیوندهای مخاطی را فراهم می‌کند (شکل ۴۱-۱).



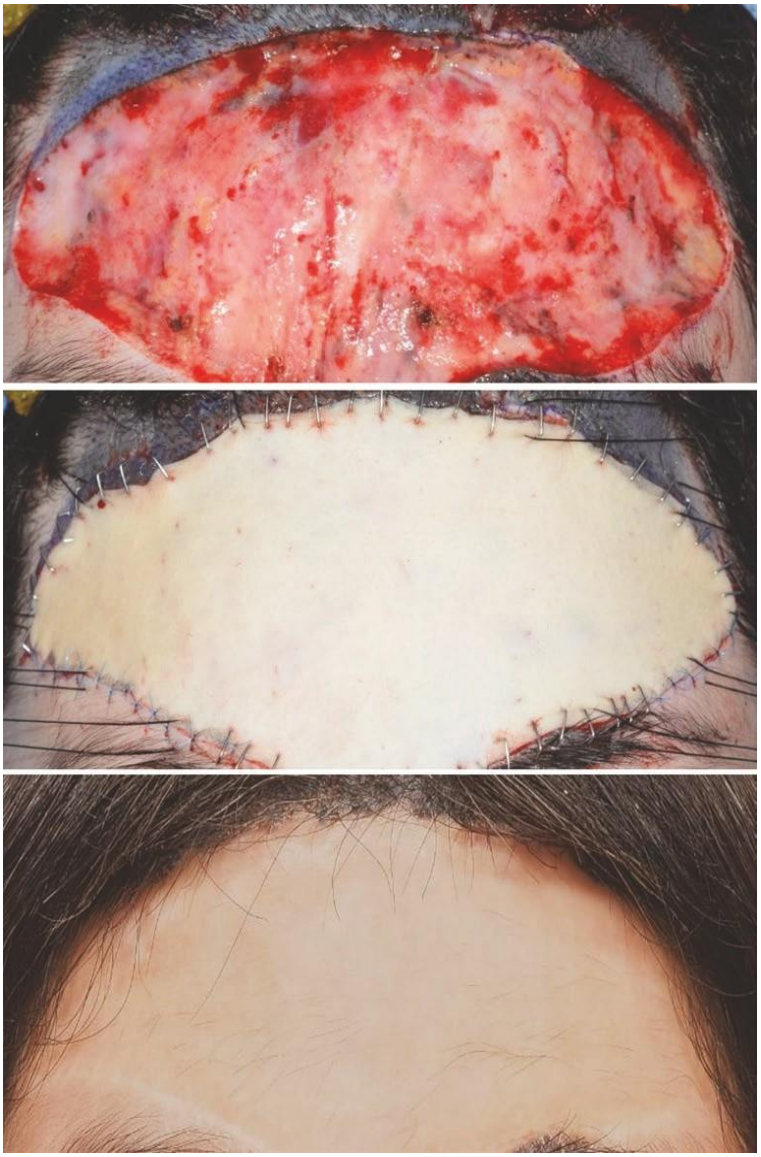
شکل ۳۸-۱. ترمیم با STSG

1. Non-keratinized stratified squamous avascular epithelium

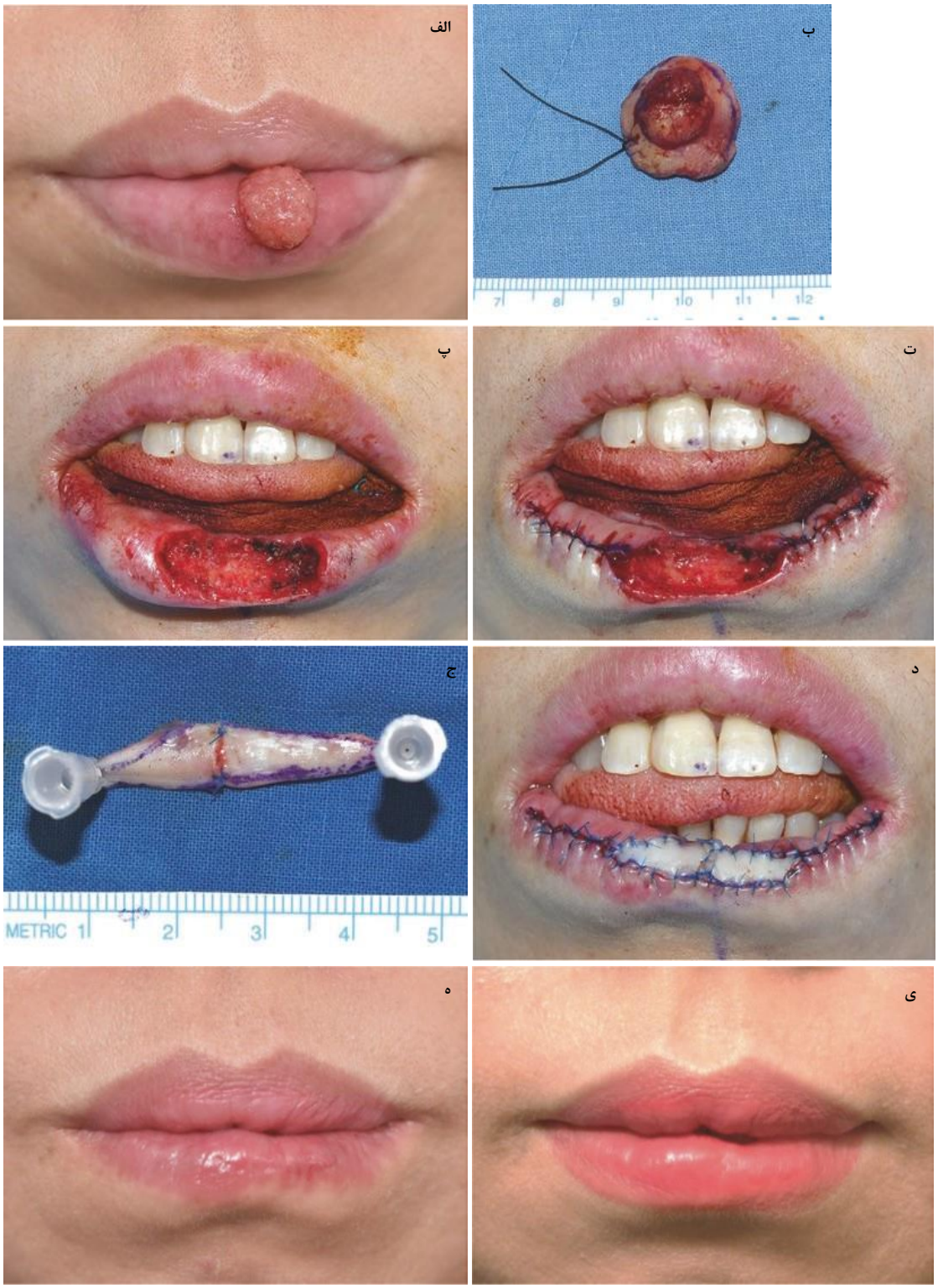
2. Vascular connective tissue



شکل ۳۹-۱. ترمیم توسط STSG حتی می‌تواند بر روی بستری با عروق ضعیف مورد استفاده قرار گیرد، مشروط بر اینکه با مراقبت خوب از زخم، تشکیل بافت جوانه‌ای سالم القا شود.



شکل ۴۰-۱. یک نقص پوستی تمام ضخیم در پیشانی که در اثر برداشتن یک خال بزرگ ایجاد شده است. زخم توسط FTSG برداشته شده از بازوی داخلی بیمار پوشانده شد.



شکل ۴۱-۱. نقص لب پایینی که با پیوند ترکیبی عضلانی–مخاطی[1] درمان شده است. (الف) نمای پیش از عمل از کارسینوم سلول سنگفرشی ب) تومور خارج شده پ) نقص پس از برداشت گسترده تومور (ت، ج) پیوند ترکیبی عضلانی از ناحیه مجاور در هر دو طرف نقص لب پایین برداشت شد. (د) نمای بلافاصله بعد از عمل پیوند ترکیبی عضلانی–مخاطی (ه) دو ماه پس از پیوند (ی) یک سال پس از پیوند.

1. Musculomucosal composite graft

پوشش فلپ[1]

جراحی فلپ تکنیکی است که در آن هر نوع بافتی از محل اهداکننده برداشته می‌شود و با یک منبع خون سالم به محل دریافت کننده منتقل می‌شود. این معمولاً برای پر کردن نقصی مانند نقص ناشی از تروما یا جراحی انجام می‌شود که بستر زخم باقی مانده قادر به حمایت از پیوند پوست نیست. فلپ‌ها را می‌توان اساساً بر اساس سطح پیچیدگی، انواع بافت‌های موجود یا بر اساس خون رسانی آن‌ها طبقه بندی کرد. طبقه بندی رایج تر بر اساس خون رسانی به فلپ است: فلپ‌های تصادفی[2] و فلپ‌ها با پایه‌ی عروقی[3].

فلپ‌های تصادفی ساده‌تر هستند و عروق نامگذاری شده ندارند. در عوض، آن‌ها توسط شبکه‌های عروقی مشترک تغذیه می‌شوند (شکل‌های ۴۲-۱، ۴۳-۱، و ۴۴-۱). فلپ‌ها با پایه‌ی عروقی توسط شریان و ورید نامگذاری شده تغذیه می‌شوند. فلپ‌های جزیره‌ای و آزاد در این گروه قرار می‌گیرند (شکل‌های ۴۵-۱، ۴۶-۱ و ۴۷-۱). بر خلاف فلپ‌ها با پایه‌ی عروقی رایج، برخی از فلپ‌ها فقط بر پایه شریانی یا فقط بر پایه‌ی وریدی طراحی شده اند و به صورت بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. جزئیات فلپ‌های جزیره‌ای غیر معمول در فصل ۵ توضیح داده خواهد شد.

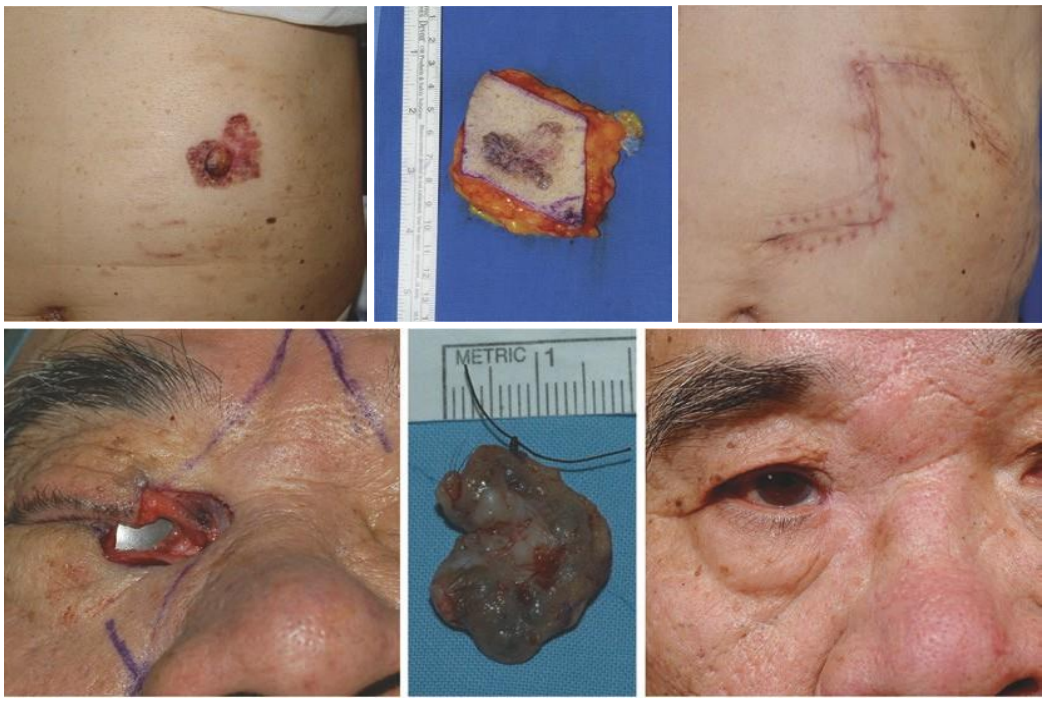
پیوند مجدد[4]

پیوند مجدد می‌تواند به عنوان گزینه‌ای برای پوشاندن زخم‌ها در موارد انتخابی که قسمت‌های موجود هستند، مورد استفاده قرار گیرند. پیوند مجدد قسمت‌های قطع شده بر روی انگشتان، دست‌ها، ساعدها، بازوها، انگشتان پا، پاها، گوش‌ها، آسیب‌های پوست سر که به صورت کشیده شده هستند، صورت، لب‌ها، آلت تناسلی و زبان انجام شده است. برای افزایش احتمال پیوند مجدد موفق، لازم است که آسیب دیدگی به سرعت در یک محیط خنک و استریل یا تمیز حفظ شود (شکل ۴۸-۱).



شکل ۴۲-۱. التیام زخم‌های مزمن با فلپ‌های موضعی تصادفی

1. Flap Coverage
2. Random pattern flaps
3. Axial pattern flaps
4. Replantation



شکل ۴۳–۱. نقص‌های پوست و بافت نرم ایجاد شده در اثر برداشتن سرطان پوست معمولاً توسط فلپ‌های تصادفی موضعی پوشانده می‌شوند.



شکل ۴۴–۱. یک بافت اسکار گسترده با پوست طبیعی با استفاده از فناوری گسترش بافت جایگزین شد، که نمونه‌ای از فلپ پیشرفته موضعی است.

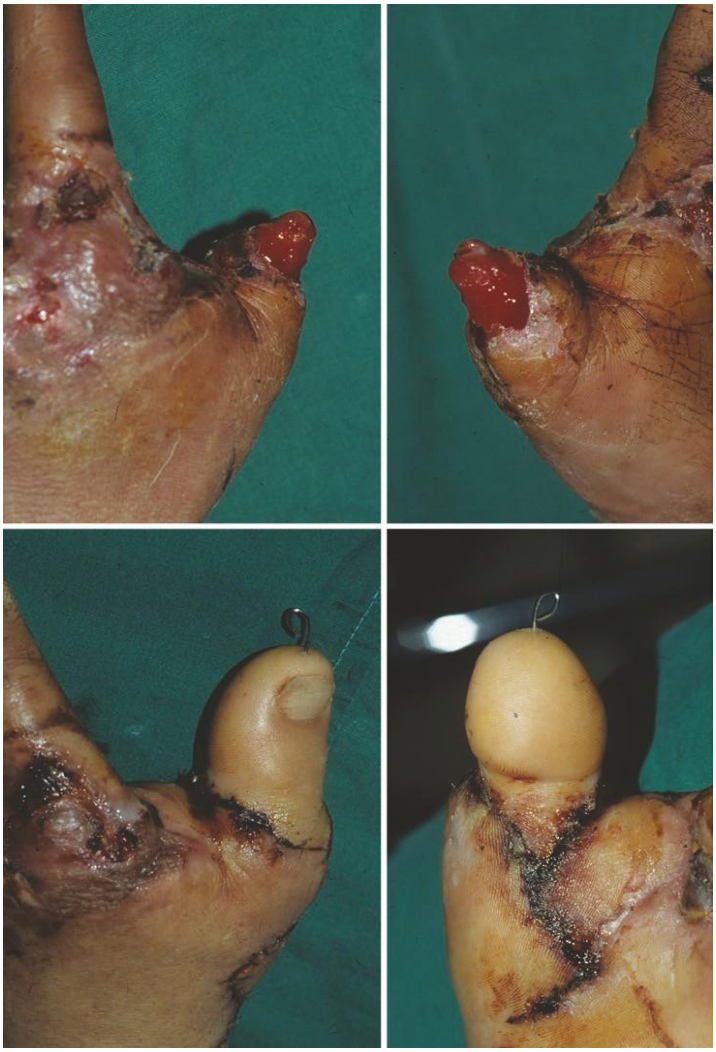


شکل ۴۵–۱. پوشش نقص پاشنه توسط فلپ جزیره‌ای کف پا داخلی[1]

1. Medial plantar



شکل ۴۶-۱. پوشش نقص روی پشت دست توسط یک فلپ آزاد استخوانی-پوستی از پشت پا[1]. الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای بعد از عمل (ج) محل اهدا کننده.



شکل ۴۷-۱. نقص انگشت شست توسط یک فلپ آزاد از انگشت تا شست پوشانده شده است.

1. Foot dorsum



شکل ۴۸-۱. پیوند مجدد در سطح مفصل متاکارپوفالانژیال[1]

1. Metacarpophalangeal

مطالعه بیشتر

Assoian RK, Fleurdely BE, Stevenson HC, et al. Expression and secretion of type β transforming growth factor by activated human macrophages. Proc Natl Acad Sci. 1987;84:6020–4.

Bauer EA, Cooper TW, Huang JS, et al. Stimulation of in vitro human skin collagenase expression by platelet-derived growth factor. Proc Natl Acad Sci. 1985;82:4132–6.

Brucker MJ, Gruskin E, Farrel C, et al. Differential expression of platelet-derived growth factor receptor- in an aging model of wound repair. Wound Repair Regen. 1996;4:219–23.

Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Skin acute wound healing: a comprehensive review. Int J Inflamm. 2019;2:3706315.

Cohen SC, Gabelnick HL, Johnson RK, et al. Effects of antineoplastic agents on wound healing in mice. Surgery. 1975;78:238–44.

Detwiler TC, Feinman RD. Kinetics of thrombin induces release of calcium by platelets. Biochemistry. 1973;12:282–9.

Doillon CJ, Dunn MG, Bender E, et al. Collagen fiber formation in repair tissue: development of strength and toughness. Coll Relat Res. 1985;5:481–92.

Ehrlich HP. Wound closure: evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix. Eye. 1988;2:149–57.

Estes JM, Adzick NS, Harrison MR, et al. Hyaluronate metabolism undergoes an ontogenic transition during fetal development: implications for scar-free wound healing. J Pediatr Surg. 1993;28:1227–31.

Farsi JM, Aubin JE. Microfilament rearrangements during fibroblast-induced contraction of three-dimensional hydrated collagen gels. Cell Motil. 1984;4:29–40.

Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factors in mammals. Endocr Rev. 1990;11:418–42.

Gospodarowicz D. Fibroblast growth factor: chemical structure and biologic function. Clin Orthop Relat Res. 1990;257:231–48.

Grinnell F. Fibronectin and wound healing. J Cell Biochem. 1984;26:107–16.

Grotendorst GR, Martin GR, Pencev D, et al. Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. J Clin Invest. 1985;76:2323–9.

Han SK, You HJ. Wound coverage using advanced technology in Korea. J Korean Med Assoc. 2011;54:594–603. Hebda PA, Collins MA, Tharp MA. Mast cell and myofibroblast in wound healing. Dermatol Clin. 1993;11:685–96.

Newman SL, Henson JE, Henson PM. Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. J Exp Med. 1982b;156:430–42.

Overall CM, Wrana JJ, Sodek J. Independent regulation of collagenase, 72kD progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblast by transforming growth factor-β. J Biol Chem. 1989;264:1860–9.

Ruberg RL. Role of nutrition in wound healing. Surg Clin North Am. 1984;64:705–14.

Rudolph R. Location of the force of wound contraction. Surg Gynecol Obstet. 1979;148:547–51.

Sporn MB, Roberts AB. Peptide growth factors and inflammation, tissue repair and cancer. J Clin Invest. 1986;78:329–32.

Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. J Am Coll Surg. 1996;183:61–4.

Stocum DL. Tissue restoration: approaches and prospects.Wound Repair Regen. 1996;4:3–15.

Tanaka K, Sueishi K. Biology of disease: the coagula- tion and fibrinolysis systems and atherosclerosis. Lab Investig. 1993;69:5–18.

Tanzer ML. Cross-linking of collagen. Science.1973;180:561–6.

Trenqove NJ, Langton SR, Stacey MC. Biochemical analysis of wound fluid from nonhealing and healing chronic leg ulcers. Wound Repair Regen. 1996;4:234–9.

Welch MP, Odland GF, Clark RA. Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression in wound contraction. J Cell Biol. 1990;110:133–45.

Westermark B. The molecular and cellular biology of platelet derived growth factor. Acta Endocrinol. 1990;123: 131–42.

Wysocki AB, Grinnell F. Fibronectin profiles in nor- mal and chronic wound fluid. Lab Investig. 1990;63:825–31.

Holloway GA, Steed DL, Demarco MJ. A randomized controlled dose response trial of activated platelet supernatant topical CT-102(APST) in chronic non- healing wounds in patients with diabetes mellitus. Wounds. 1993;5:198–206.

Hubner G, Griesel S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. Cytokine. 1996;8:548–56.

Hunt TK, Ehrlich HP, Garcia JA, et al. Effects of vitamin a on reversing the inhibitory effect of cortisone on healing of open wounds in animals and man. Ann Surg. 1969;170:633–41.

Irvin TT. Effects of malnutrition and hyperalimentation on wound healing. Surg Gynecol Obstet. 1978;146:33–7.

Jackson DS. Development of fibrosis: cell proliferation and collagen biosynthesis. Ann Rheum Dis. 1977;36:2–4.

Ley K. Leukocyte adhesion to vascular endothelium. J Reconstr Microsurg. 1992;8:495–503.

Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with growth factors. Proc Natl Acad Sci. 1987;84:7696–700.

McPherson JM, Sawamura S, Condell RA, et al. The effects of heparin on the physico chemical properties of reconstituted collagen. Coll Relat Res. 1988;8:65–82.

Moncada S, Grylewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits plate- let aggregation. Nature. 1976;263:663–5.

Mustoe TA, Porras-Reyes BH. Modulation of wound healing in chronic irradiated tissues. Clin Plast Surg. 1993;20:465–72.

Newman SL, Henson JE, Henson PM. Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. J Surg Res. 1982a;33:164–9.

فصل ۲

پانسمان‌های تعاملی زخم[1]

خلاصه

مواد پانسمان ایده آل باید محیطی مرطوب را برای زخم فراهم کند و در عین حال از آن در برابر تهاجم باکتری محافظت کند. پانسمان سنتی با گاز نمی‌تواند به زخم رطوبت برساند و ترشحات اضافی را جذب کند. الیاف گاز بسیار از یکدیگر فاصله دارند و نمی‌توانند به طور موثر از تهاجم باکتری‌ها جلوگیری کنند. اخیراً، مواد پانسمانی تعاملی (یا پیشرفته) مختلفی برای ارتقاء بهبود زخم یا به حداقل رساندن تشکیل اسکار توسعه یافته‌اند و در حال حاضر نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. با توجه به شرایط زخم، فرد می‌تواند از بین پانسمان‌های فیلم، هیدروکلوئید، هیدروژل، فوم، هیدروفیبر، بیولوژیک و ترکیبی انتخاب کند. علاوه بر این، با توجه به پیشرفت‌های اخیر در علم و فناوری پیشرفته، پانسمان‌هایی که طبقه بندی آن‌ها با روش طبقه بندی موجود دشوار است، در حال توسعه هستند. از جمله این موارد می‌توان به پانسمان بیوالکتریک اشاره کرد. در این فصل، اطلاعات پانسمان‌های تعاملی زخم شامل طبقه بندی، عملکرد و چگونگی انتخاب آن‌ها ارائه شده است. همچنین، مزایا، مکانیسم‌های عمل و اقدامات احتیاطی پانسمان‌های ضد میکروبی مبتنی بر نقره و ید نیز شرح داده شده اند.

بررسی اجمالی

پانسمان زخم، مکملی است که برای بهبود زخم و/یا جلوگیری از آسیب بیشتر روی زخم اعمال می‌شود. پانسمان برای تماس مستقیم با زخم طراحی می‌شود. مواد پانسمان ایده آل باید محیط مرطوبی را برای زخم فراهم کند و در عین حال از آن در برابر تهاجم باکتری محافظت کند و سلول‌های ناحیه زخم را قادر سازد تا به

1. Interactive Wound Dressings

شیوه‌ای فعال و پایدار عمل کنند. متداول‌ترین مواد پانسمان سنتی – گاز – به هیچ عنوان باعث ارتقاء عملکرد یا فعالیت‌های سلولی نمی‌شود. پانسمان‌های سنتی گازی نمی‌توانند یک محیط مرطوب را حفظ کنند یا ترشحات اضافی را جذب کنند، و الیاف گاز آنقدر فاصله دارند که نمی‌توانند به طور مؤثر از تهاجم باکتری‌ها جلوگیری کنند. اخیراً، مواد پانسمان مختلفی برای ارتقاء بهبود زخم یا به حداقل رساندن تشکیل اسکار ساخته شده‌اند و در حال حاضر نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. تاکنون بیش از ۳۰۰۰ محصول پانسمانی ثبت شده است. با توجه به شرایط زخم می‌توان از بین پانسمان هایی مانند فیلم، هیدروکلوئید، هیدروژل، فوم، هیدروفیبر، بیولوژیک و ترکیبی انتخاب کرد. علاوه بر این، با توجه به پیشرفت‌های اخیر در علم و فناوری پیشرفته، پانسمان هایی که طبقه بندی آن‌ها با روش طبقه بندی موجود دشوار است، در حال توسعه هستند. از جمله این موارد می‌توان به پانسمان بیوالکتریک اشاره کرد. در این فصل، اطلاعات پانسمان‌های تعاملی زخم شامل طبقه بندی، عملکرد و نحوه انتخاب ارائه شده است.

عملکرد پانسمان‌های زخم

پانسمان باید یک محیط زخم مرطوب ایجاد کند. اگر زخم خیلی مرطوب باشد، پانسمان باید ترشحات اضافی را جذب کند. اگر زخم خیلی خشک است، پانسمان باید به بستر زخم رطوبت بدهد. یک محیط مرطوب زخم، هر سه مرحله‌ی بهبود زخم را با به دام انداختن آنزیم‌های اندوژن برای تسهیل دبریدمان اتولیتیک، حفظ فاکتورهای رشد اندوژن و کاهش شکایت درد بیمار تسهیل می‌کند. زخم مرطوب باعث ایجاد اسکار کم تری می‌شود. زخمی که خیلی مرطوب است می‌تواند بهبود را به تأخیر بیندازد. اگر پوست اطراف مسره[1] شود، زخم و عفونت اضافی ممکن است رخ دهد. علاوه بر این، پانسمان زخم باید عایق حرارتی باشد به عبارت دیگر از زخم در برابر تغییرات دما محافظت کند. مانعی برای میکروارگانیسم‌ها برای محافظت در برابر عفونت فراهم سازد. از اعصاب در معرض قرار گرفته برای کاهش درد زخم حفاظت کند. فضای مرده در بستر زخم را برای جلوگیری از بسته شدن زودرس زخم و تشکیل آبسه از بین ببرد. ترشحات بافتی، بافت نکروزه و مواد خارجی را حذف کند و در نهایت تبادل گاز کافی بین زخم و محیط را فراهم می‌کند (شکل ۱-۲، ۲-۲، و ۳-۲).

شرایط لازم برای مواد پانسمان

مواد پانسمان ایده آل باید محیط مرطوب برای زخم فراهم کند و در عین حال از آن در برابر تهاجم باکتری محافظت کند و سلول‌های ناحیه زخم را قادر سازد تا به شیوه‌ای فعال و پایدار عمل کنند. به طور خاص، به منظور حفظ رطوبت کافی، سطح پانسمان در تماس با زخم نباید خشک شود و در عین حال ترشحات اضافی را نیز جذب کند. پانسمان باید به عنوان یک مانع عمل کند و از زخم در برابر هجوم باکتری‌های خارجی محافظت کند و باید بتواند هم به صورت بدون درد و هم بدون ایجاد تروما در هنگام تعویض پانسمان از زخم برداشته شود. بسیاری از مطالعات این واقعیت را تأیید کرده اند که یک محیط مرطوب بهتر از محیط خشک باعث بهبود زخم می‌شود. سلول‌های اپیتلیال بازسازی شده در یک محیط مرطوب به آرامی در امتداد سطح زخم پخش می‌شوند، بر خلاف سلول‌هایی که در یک محیط خشک هستند به طور انتخابی و نامنظم در هر محیط مرطوبی که می‌توانند پیدا کنند- زیر پوست-

1. Macerated

پیش می‌روند و منجر به ترمیم تأخیری و ناکارآمد زخم می‌شوند. علاوه بر این، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (PMN)[1]، ماکروفاژها، پروتئینازها، فاکتورهای رشد سلولی و سایر موادی که در بهبود زخم نقش دارند در ترشحات زخم گنجانده شده‌اند. در یک محیط خشک، این مواد یا خارج از محل زخم آزاد می‌شوند یا خشک می‌شوند و بی اثر می‌گردند، اما یک محیط مرطوب آن‌ها را قادر می‌سازد تا وظایف خود را انجام دهند و باعث بهبود مؤثرتر زخم شوند. زخم هایی که بار باکتریایی زیادی دارند، میزان متابولیسم کلی آن‌ها افزایش می‌یابد. این بدان معناست که اکسیژن و مواد مغذی کمتری به سلول‌های طبیعی می‌رسد که منجر به کاهش عملکرد سلولی می‌شود. سموم و پروتئینازهای ترشح شده از باکتری‌ها همچنین می‌توانند سلول‌ها و ماتریکس‌های خارج سلولی را از بین ببرند، از این رو نیاز به مواد پانسمان برای عمل کردن به عنوان مانعی در برابر باکتری‌های خارجی آشکار می‌شود.

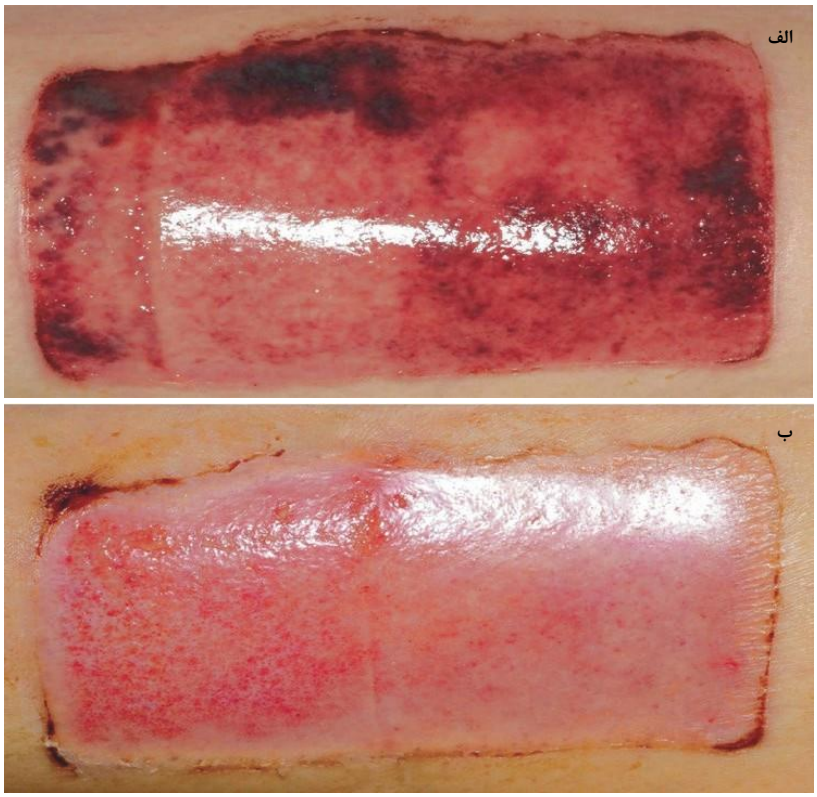


شکل ۱-۲. استفاده از یک پانسمان مناسب برای بهبود زخم ضروری است.



شکل ۲-۲. یک زخم ساکروم به اندازه کف دست تنها با استفاده از پانسمان‌های مناسب توانست به طور کامل بهبود یابد.

1. Polymorphonuclear (PMN)



شکل ۳-۲. (الف) زخم محل اهداکننده پیوند پوستی با ضخامت نسبی. (ب) با توجه به انتخاب مواد پانسمان، نرخ بهبود زخم می‌تواند متفاوت باشد. در این عکس، پانسمان طرف راست زخم باعث بهبود سریع‌تر از پانسمان طرف چپ زخم چپ شده است.

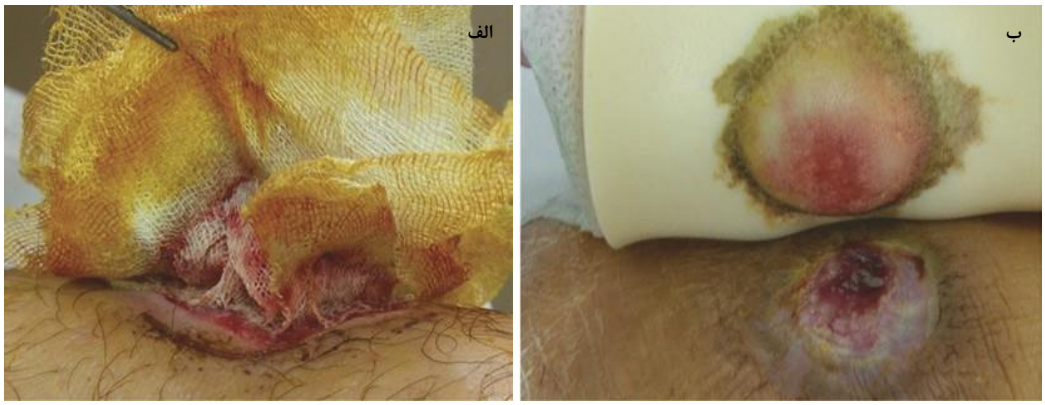
پانسمان‌های تعاملی

با در نظر گرفتن معیارهای ذکر شده برای مواد پانسمان ایده‌آل، متداول‌ترین ماده پانسمان سنتی (یا غیرفعال) – پانسمان با گاز– به هیچ وجه باعث ارتقای عملکرد و فعالیت‌های سلولی نمی‌شود. پانسمان‌ها با گاز نمی‌توانند یک محیط مرطوب را حفظ کنند یا ترشحات اضافی را جذب کنند و الیاف گاز آن قدر فاصله دارند که نمی‌توانند به طور مؤثر از تهاجم باکتری‌ها جلوگیری کنند. علاوه بر این، بافت‌های زخم در حال بازسازی می‌توانند در گاز رشد کنند و به طور مؤثر گاز را به زخم بچسبانند. بنابراین، برداشتن و تعویض این گونه پانسمان‌ها می‌تواند به زخم آسیب وارد کند، بهبود زخم را به تأخیر بیاندازد و تعویض پانسمان را به یک روش دردناک تبدیل کند. از این دیدگاه، پانسمان‌ها با گاز تنها می‌توانند به عنوان پوشش‌های ساده برای زخم‌ها عمل کنند و به هیچ وجه باعث بهبود عملکرد زخم نمی‌شوند (شکل ۴-۲).

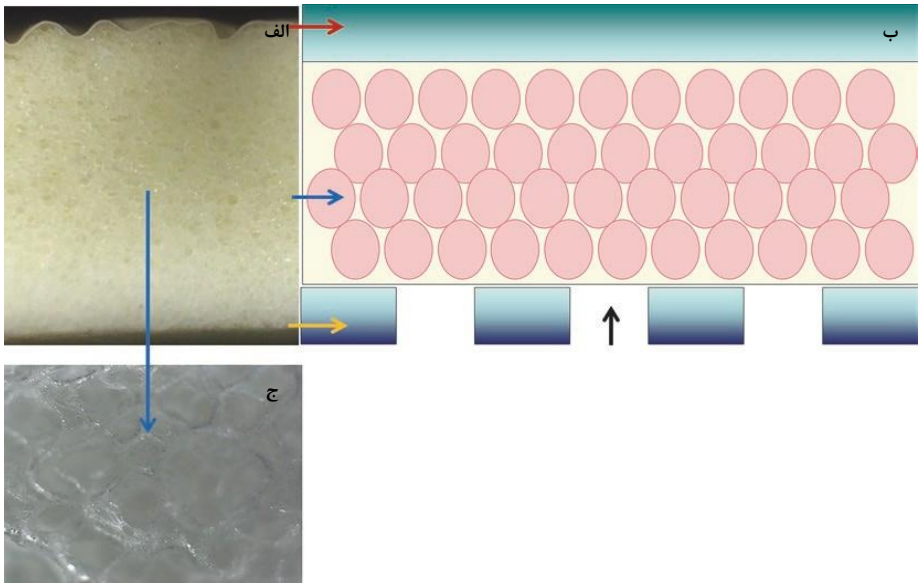
مواد پانسمانی مختلف با هدف تکمیل محدودیت‌های پانسمان‌های معمولی، تجاری سازی شده اند. به آن‌ها پانسمان‌های فعال، پیشرفته یا تعاملی می‌گویند. تاکنون بیش از ۳۰۰۰ محصول پانسمانی ثبت شده است. با توجه به شرایط زخم می‌توان از بین پانسمان هایی مانند فیلم، هیدروکلوئید، هیدروژل، فوم، هیدروفیبر، بیولوژیک و ترکیبی را انتخاب کرد.

با نگاهی دقیق تر به محبوب‌ترین پانسمان‌های فعلی در میان انواع پانسمان‌های تعاملی، پانسمان‌های فوم با لایه محافظ بیرونی منافذ بسیار کوچکی دارند که مانع

ورود باکتری‌ها یا خروج ترشحات می‌شوند، در حالی که گازهایی مانند اکسیژن می‌توانند به طور منظم از طریق همین منافذ مبادله شوند. لایه جذبی میانی برای حفظ و نگهداری ترشحات جذب شده زخم ابداع شده است و منافذ لایه تماس داخلی به اندازه‌ای طراحی شده اند که اجازه عبور ترشحات را می‌دهند اما از رشد بافت بازسازی شده به درون فوم جلوگیری می‌کنند. این سه لایه از نظر عملکردی یک محیط مرطوب را حفظ می‌کنند و از زخم در برابر تهاجم باکتری‌ها بدون چسبیدن به زخم محافظت می‌کنند و تعویض پانسمان غیرتروماتیک و کمتر دردناک را ممکن می‌سازند (شکل ۴-۲ و ۵-۲).



شکل ۴-۲. (الف) یک پانسمان با گاز که به زخم چسبیده است. (ب) پانسمان فوم یکی از محصولات پانسمان تعاملی در مقایسه با پانسمان با گاز مزایای زیادی دارد (جزئیات در شکل ۵،۲).



شکل ۵-۲. (الف) نمای بزرگنمایی از لایه‌های یک پانسمان فوم. (ب) لایه محافظ بیرونی (یک فلش قرمز) که از تهاجم باکتری‌ها جلوگیری می‌کند. لایه جذبی میانی (فلش‌های آبی) ترشحات بیش از حد را جذب می‌کند. لایه تماس داخلی (یک فلش زرد) از رشد بافت‌های بازسازی شده (یک فلش سیاه) و چسبیدن به پانسمان جلوگیری می‌کند. (ج) بزرگنمایی سوراخ‌ها در لایه میانی (×۱۰۰).

طبقه بندی بر اساس نوع مواد

همانطور که گفته شد، امروزه بیش از ۳۰۰۰ محصول پانسمان زخم در بازار موجود است. پانسمان‌های زخم را می‌توان به روش‌های مختلفی با توجه به معیارهایی مانند ماده، منشأ ماده، جذب ترشحات، شکل فیزیکی، درجه انسداد و غیره طبقه‌بندی کرد. در حالی که هیچ سیستم طبقه بندی پذیرفته شده جهانی وجود ندارد، طبقه بندی مبتنی بر مواد بیش از دو دهه است که مورد پذیرش قرار گرفته اند و مدت هاست که از مفید بودن آن‌ها گذشته است. آن‌ها را می‌توان به هفت گروه تقسیم کرد: گاز، فیلم، هیدروکلوئید، هیدروژل، فوم، هیدروفیبر و بیولوژیک. بر اساس مواد و ویژگی‌های هفت پانسمان، تولیدکنندگان پانسمان‌های مختلفی را با ترکیب پانسمان‌ها یا با ترکیب برخی از عوامل مانند ضد میکروبی‌ها[1]، روغن[2]، نمک‌های روی[3]، پترولاتیوم[4]، تری بروموفنات بیسموت[5]، اکسید مس[6] و کلرهگزیدین گلوکونات[7] در پانسمان‌ها ایجاد کرده اند. با این حال، با پیشرفت تکنولوژی، مواد جدیدی برای پانسمان زخم در حال توسعه هستند. سردرگمی، بحث و محدودیت بالینی در مورد طبقه بندی سنتی پانسمان زخم وجود دارد. به نظر می‌رسد تلاش‌های اخیر بر عملکرد به جای ویژگی‌ها و نتایج به جای مواد متمرکز شده است. با این وجود، در این فصل آن‌ها بر اساس مواد پانسمان طبقه‌بندی می‌شوند، زیرا این طبقه‌بندی هنوز برای اکثر متخصصان زخم آشناترین و شناخته شده‌ترین است. پانسمان بیوالکتریک که یکی از جدیدترین محصولات پانسمان با تکنولوژی پیشرفته است و پانسمان‌های ضد میکروبی با عناوین جداگانه در بخش‌های بعدی معرفی می‌شوند.

گاز و پانسمان با گاز مرطوب (اشباع شده)[8]

گاز ساده از نظر تاریخی محبوب‌ترین پانسمان زخم بوده است. گاز پانسمان یک نوع پارچه سفید و توری شکل است که از پنبه، پلی استر یا ترکیبی از این الیاف ساخته می‌شود. دو نوع اصلی گاز پانسمان عبارتند از گازهای بافته شده (پنبه)[9] و گاز بافته نشده (مصنوعی، جاذب تر)[10]. بافت گاز بافته شده در حالت کلی به صورت توری می‌باشد و حالت تاروپودی دارد. در این نوع گاز، تاروپودها به صورت شل می‌باشند که این شل بودن باعث جذب بهتر مایعات و ترشحات از زخم می‌شود. اگرچه این گاز جذب خوبی را فراهم می‌کند، اما باعث خشک شدن بستر زخم می‌شود که می‌تواند برای بهبودی مضر باشد. پانسمان‌های گازی پنبه‌ای اغلب به سطح زخم می‌چسبند و در هنگام تعویض پانسمان باعث درد و آسیب به بستر زخم می‌شوند. علاوه بر این، از آنجا که پانسمان با استفاده از گاز مستعد اشباع تمام ضخامت با ترشحات زخم است (نفوذ سرتاسری[11])، توانایی محدودی برای ایجاد یک مانع موثر در برابر تهاجم باکتری‌ها دارد.

گازهایی با بافت ریزتر و منافذ کوچکتر، خطر آسیب به بستر زخم را به حداقل می‌رساند. پانسمان‌های گازی بسیار نفوذپذیر و نسبتاً غیر انسدادی و ارزان هستند و برای کاربرد طولانی مدت یا کوتاه مدت استفاده می‌شوند. گازهای اشباع، پانسمان گاز مشبک اشباع با

---

1. Antimicrobials
2. Oil
3. Zinc salts
4. Petrolatum
5. Bismuth tribromophenate
6. Copper oxide
7. Chlorhexidine gluconate
8. Gauze and impregnated gauze dressings
9. Woven (cottons)
10. Nonwoven gauze (synthetic, more absorbent)
11. Strikethrough

پترولاتوم، بیسموت یا روی هستند. آن‌ها به عنوان لایه‌های تماسی استفاده می‌شوند که به عنوان پانسمان‌های ثانویه عمل می‌کنند و چسبندگی ندارند و میزان انسداد پانسمان‌های گاز معمولی را افزایش می‌دهند.

پانسمان گاز معمولاً برای زخم‌های عفونی و غیر عفونی با هر اندازه، شکل، عمق یا علتی استفاده می‌شود. آن‌ها همچنین پانسمان انتخابی برای تعویض بسیار مکرر پانسمان، زخم‌های عفونی که با عوامل شیمیایی درمان می‌شوند، زخم هایی که نیاز به پانسمان فشاری[1] دارند و بیماران با پوست شکننده (رول گاز)[2] هستند.

گازهای اشباع را می‌توان برای پانسمان بافت جوانه‌ای بستر زخم و زخم‌های سوختگی استفاده کرد. آن‌ها همچنین می‌توانند برای جلوگیری از کم آبی غلاف یا چسبیدن به پانسمان تاندون در معرض قرار گرفته، استفاده شوند.

اقدامات احتیاطی در مورد استفاده از پانسمان گاز شامل این است که گاز بافته شده ممکن است به نیروی بیشتری برای برداشتن نیاز داشته باشد و ممکن است باقیمانده یا پُرز در بستر زخم باقی بگذارد و باعث تشکیل گرانولوم[3] شود. اگر کم آب شود، پانسمان به بستر زخم می‌چسبد. گاز رول شده باید به طرز محکم و در زاویه‌ای بدون کشش قرار داده شود. پانسمان‌ها با گاز آغشته به بیسموت یا ید برای سلول‌های التهابی سیتوتوکسیک هستند و ممکن است باعث پاسخ التهابی شوند.

فیلم‌ها[4]

پانسمان فیلم نیمه تراوا، ورقه‌های نازک و انعطاف پذیر از پلی اورتان[5] شفاف با پشت چسبنده هستند. آن‌ها نسبت به بخار آب و گاز نفوذپذیر هستند اما برای باکتری‌ها و آب نفوذ ناپذیرند. آن‌ها قابلیت جذب کمی دارند اما اجازه مشاهده بستر زخم را می‌دهند و شکل بدن را می‌گیرند.

پانسمان‌های فیلم نیمه تراوا معمولاً در زخم‌های سطحی مانند پارگی‌ها، خراشیدگی‌ها، زخم‌ها با ضخامت نسبی، زخم‌های بخیه شده و محل‌های اهدا کننده‌ی پیوند با حداقل ترشح قابل استفاده هستند. آن‌ها همچنین ممکن است در زخم‌های دارای بافت گرانوله و مناطق اصطکاک استفاده شوند.

برای جلوگیری از مسره شدن (لچ افتادگی)، باید از یک پوشش پوستی استفاده شود. پانسمان‌های فیلم نباید روی زخم‌های عفونی، زخم هایی با ترشحات متوسط تا زیاد یا بیمارانی که پوست شکننده دارند استفاده شود.



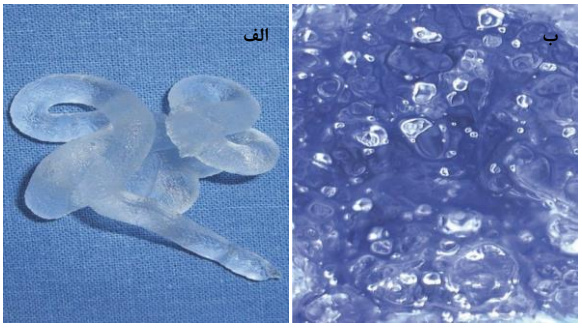
شکل ۶-۲. پانسمان فیلم

1. Wounds requiring packing
2. Roll gauze
3. Granulomas
4. Films
5. Polyurethane

هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها پانسمان‌های مبتنی بر آب یا گلیسیرین محتوی ۸۰ درصد تا ۹۹ درصد آب می‌باشند و به صورت ورق، ژل یا گازهای اشباع شده در دسترس هستند. آن‌ها می‌توانند فقط مقدار کمی مایع را جذب کنند اما رطوبت را به زخم‌های خشک می‌دهند. هیدروژل‌ها در برابر گاز و آب نفوذ پذیر هستند. اکثر هیدروژل‌ها تقریباً غیر چسبنده می‌باشند و بنابراین نیاز به یک پانسمان ثانویه دارند (شکل ۷-۲).

هیدروژل‌ها برای زخم با هر گونه ضخامت با ترشحات کم یا متوسط استفاده می‌شوند. آن‌ها می‌توانند درد را کاهش دهند و نیروهای کشش سطحی را نیز تعدیل کنند. همچنین برای نرم کردن اسکار مؤثر هستند. هیدروژل‌ها را نباید روی زخم‌های عفونی و زخم‌ها با ترشح زیاد استفاده کرد، زیرا مایعات را به آرامی جذب می‌کنند.



شکل ۷-۲. (الف) یک پانسمان هیدروژل. (ب) بزرگنمایی (۱۰۰×).

فوم‌ها

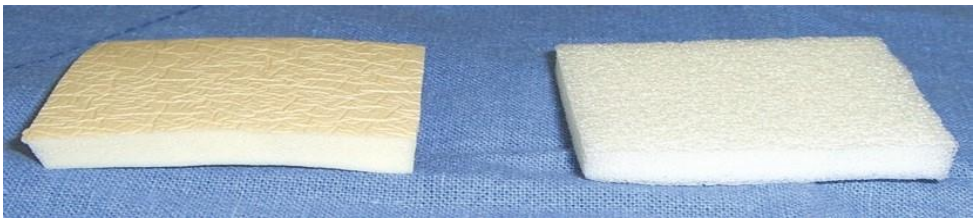
در میان انواع پانسمان، پانسمان‌های فوم بیشترین استفاده را دارند و در حال حاضر پرفروش‌ترین پانسمان‌ها می‌باشند، زیرا ویژگی‌های مهم پانسمان ایده آل بر اساس معیارهای ذکر شده را دارند. بیشتر پانسمان‌های فوم، از فوم‌های سه لایه‌ی پلی اورتان ساخته می‌شوند. یک لایه محافظ آبگریز بیرونی که دارای منافذ بسیار کوچک می‌باشد و مانع از ورود باکتری‌ها و خروج ترشحات می‌شود. در عین حال اجازه مبادله‌ی گازها مانند اکسیژن را فراهم می‌کند. لایه جذبی میانی برای حفظ ترشحات جذب شده زخم طراحی شده است. لایه تماس داخلی آبدوست است و دارای منافذی به اندازه‌ای است که به طور خاص برای عبور ترشحات طراحی شده اند اما از رشد درونی بافت بازسازی شده جلوگیری می‌کنند. این سه لایه به طور عملکردی یک محیط مرطوب را حفظ می‌کنند و از زخم در برابر تهاجم باکتری‌ها بدون چسبیدن به زخم محافظت می‌کنند، در نتیجه تعویض پانسمان بدون آسیب و درد کمتری را ممکن می‌سازد. فوم‌ها به راحتی استفاده می‌شوند و عایق حرارتی هستند. بنابراین، پانسمان‌های فوم را می‌توان به طور کلی بر روی زخم‌ها با ترشحات کم تا زیاد استفاده کرد.

ترشح بیش از حد زخم نه تنها روند بهبودی را مختل می‌کند بلکه منجر به مسره شدن حاشیه زخم می‌شود. پانسمان زخم باید بتواند به سرعت و به طور مؤثر ترشحات را عمیقاً به درون ماده جاذب بکشد و به طور قابل اعتماد آن را نگه دارد. فوم، پانسمان مناسبی برای دستیابی به این هدف است.

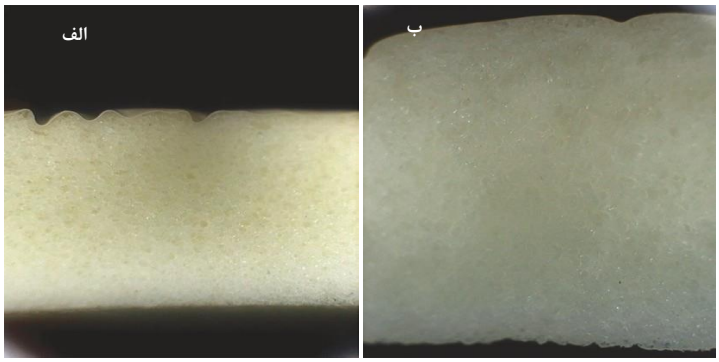
بسیاری از پانسمان‌های فوم عمدتاً برای جذب ترشحات و ایجاد پوشش نرم برای زخم به منظور مدیریت محیط زخم طراحی شده اند. با این حال، زمان جذب مایع، ظرفیت جذب مایع و ظرفیت نگهداری مایع با توجه به نوع پانسمان‌های فوم متفاوت هستند زیرا فوم‌ها در ترکیبات و عملکرد متفاوت می‌باشند. خصوصاً، منافذ پانسمان‌های فوم به گونه‌ای طراحی شده اند که به طور مؤثر ترشحات را جذب می‌کنند، محیط مرطوب را فراهم می‌کنند و مسره شدن پوست

را کاهش می‌دهند. اندازه منافذ لایه‌ی تماس پانسمان فوم ممکن است تأثیر قابل توجهی در بهبود زخم داشته باشد. منافذ بزرگتر، رشد سلول‌ها و بافت‌ها را در ساختار فوم افزایش می‌دهند. هرچه منافذ لایه تماس زخم کوچکتر باشد، احتمال مهاجرت بافت زخم بهبود یافته جدید به داخل فوم کمتر است. اندازه منافذ کوچکتر همچنین می‌تواند سرعت جذب ترشحات زخم را با اثر مویرگی افزایش دهد. هنگامی که منافذ لایه تماس در بستر زخم قرار می‌گیرند، هلال مقعر[1] در منافذ تشکیل می‌شود. چسبندگی روی منافذی که ترشحات را بیرون می‌کشند رخ می‌دهد. طول تماس بین سطح بالایی ترشحات و منافذ متناسب با قطر منفذ است، در حالی که وزن ترشحات متناسب با مربع قطر منافذ است. بنابراین، منافذ کوچک ترشحات را بیشتر از منافذ بزرگتر می‌کشد. این امر باعث می‌شود که ترشحات به سرعت به داخل بدنه فوم کشیده شود و همچنین ماندگاری بالایی را برای ترشحات تضمین می‌کند. جذب سریع ترشحات می‌تواند از گسترش جانبی ترشحات به پوست اطراف زخم جلوگیری کند. پوست اطراف زخم نیاز به محافظت در برابر ترشحات زخم دارد تا از مسره شدن و احتمال شکستگی بیشتر پوست جلوگیری کند. اندازه منافذ پانسمان‌های فوم به طور گسترده‌ای با توجه به محصولات (۵۰۰–۲۵ میکرومتر) متفاوت است.

پانسمان‌های فوم عموماً برای زخم‌های دارای بافت جوانه‌ای و محل‌های اهدا کننده پیوند پوست در نظر گرفته می‌شوند (شکل‌های ۸–۲، ۹–۲، ۱۰–۲، و ۱۱–۲). فوم‌های نیمه تراوا برای زخم‌های خشک یا پوشیده از اسکار توصیه نمی‌شوند و می‌توان از پوشش پوستی برای محافظت از پوست اطراف زخم استفاده کرد.

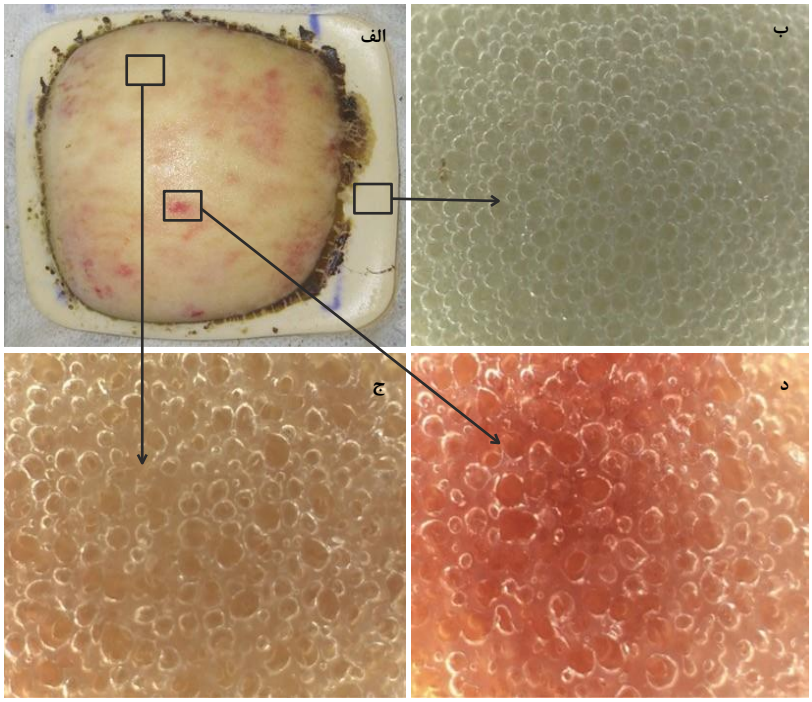


شکل ۸–۲. پانسمان‌های فومی با لایه پشتی (سمت چپ) و بدون لایه پشتی (راست).

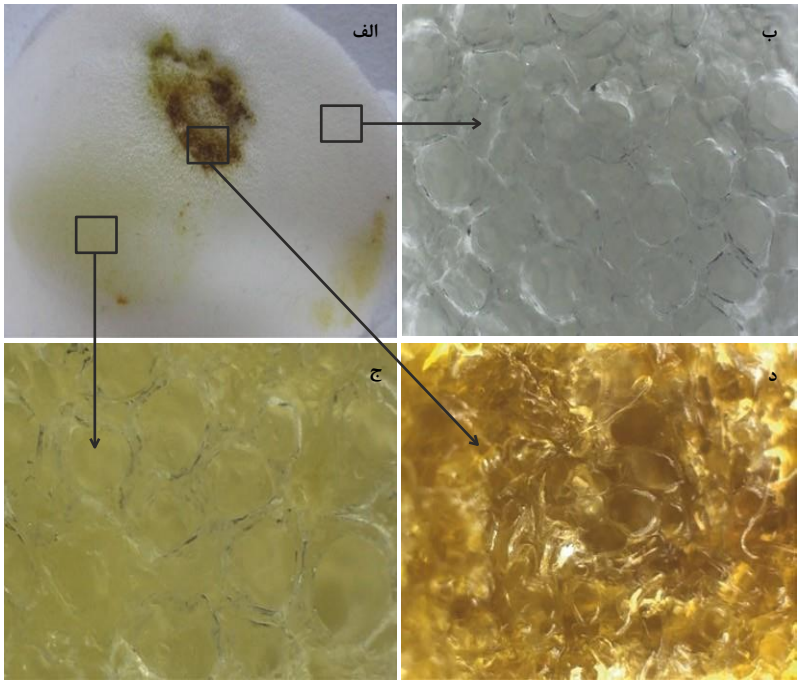


شکل ۹–۲. پانسمان فوم قبل (الف) و بعد (ب) از جذب ترشحات.

1. Concave meniscus



شکل ۱۰-۲. (الف) لایه تماس داخلی یک پانسمان فوم با یک لایه فیلم محافظ. پس از جذب ترشحات. بزرگنمایی (۱۰۰×) از (ب) لایه بدون ترشحات (ج) ترشحات سروزی و (د) ترشحات خونی.



شکل ۱۱-۲. (الف) لایه تماس داخلی یک پانسمان فوم بدون لایه پشتی پس از جذب ترشحات. بزرگنمایی (۱۰۰×) از (ب) لایه بدون ترشحات (ج) ترشحات سروزی و (د) ترشحات خونی. بر خلاف پانسمان فوم با یک لایه‌ی فیلم بیرونی، پانسمان نمی‌تواند رطوبت را حفظ کند.

همانطور که گفته شد، پانسمان‌های فوم در حال حاضر رایج‌ترین و پرفروش‌ترین پانسمان‌ها هستند. مؤلف مایل است با نشان دادن تحقیقات بالینی خود، آن‌ها را با جزئیات بیشتری توضیح دهد.

یک پژوهش بالینی: پانسمان فوم در مقابل پانسمان گاز

پانسمان‌های فوم پلی اورتان بر اساس معیارهای ذکر شده دارای ویژگی‌های مختلف یک پانسمان زخم ایده آل هستند. با این حال، شواهد تحقیقاتی کافی وجود ندارد که نشان دهد پانسمان‌های فوم در بهبود زخم مزمن نسبت به پانسمان‌های گاز معمولی مؤثرتر می‌باشند. کارآزمایی‌های بالینی معدودی با استفاده از پانسمان‌های فوم پلی اورتان انجام شده است، اما شامل تعداد مطالعه زیادی برای نشان دادن ارزش قطعی این پانسمان‌ها نمی‌شود. یک مطالعه بالینی گذشته نگر توسط گروه مؤلف برای نشان دادن اثربخشی پانسمان فوم پلی اورتان بر پانسمان گاز معمولی در درمان زخم پای دیابتی انجام شد.

روش انجام

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از دیابت نوع ۱ یا ۲، زخم پا بیش از ۱ سانتی‌متر مربع اما کمتر از ۱۰ سانتی‌متر مربع، درجه واگنر ۱ یا ۲، فشار اکسیژن از طریق پوست ($TcPO_2$) ۴۰ میلی‌متر جیوه یا بیشتر، پانسمان زخم ساخته شده از فوم پلی اورتان یا گاز سالین و پیگیری موفقیت آمیز از طریق کلینیک سرپایی تا بسته شدن کامل زخم، یا در هفته دوازدهم در صورت عدم بهبود کامل زخم. دویست و هشت بیمار در این مطالعه وارد شدند. در مجموع ۱۳۷ بیمار با پانسمان فوم پلی اورتان و ۷۱ بیمار با گاز سالین درمان شدند. معیار اثربخشی اولیه درصد بیمارانی بود که در طول دوره ۱۲ هفته‌ای مطالعه به بسته شدن کامل زخم دست یافتند. معیارهای اثربخشی ثانویه، میانگین درصد کاهش سطح زخم در هفته ۸ و ۱۲ و میانگین زمان لازم برای بسته شدن کامل در بیمارانی بود که طی ۱۲ هفته به بهبودی کامل دست یافتند.

نتایج

پس از ۱۲ هفته، ترمیم کامل زخم در ۸۷ بیمار (۶۳/۵ درصد) از گروه پانسمان فوم پلی اورتان و در ۲۸ بیمار (۳۹/۴ درصد) از گروه کنترل رخ داد ($P < ۰/۰۵$، test x^2؛ شکل ۱۲-۲، ۱۳-۲ و ۱۴-۲). عفونت زخم که به دبریدمان شدید یا جراحی همراه با آنتی بیوتیک سیستمیک نیاز داشت، به ترتیب در ۱۸ بیمار (۱۳/۱ درصد) از گروه پانسمان فوم پلی اورتان و در ۹ بیمار (۱۲/۷ درصد) از گروه کنترل وجود داشت ($P = ۰/۹۲۵$، x^2 test). علاوه بر این، درماتیت آلرژیک به ترتیب در هشت بیمار (۵/۸ درصد) از گروه پانسمان فوم پلی اورتان و در دو بیمار (۲/۸ درصد) از گروه کنترل گزارش شد ($P = ۰/۵$، آزمون دقیق فیشر[1]؛ شکل ۱۵-۲). هیچ عارضه جانبی دیگری مرتبط با پانسمان‌های مورد مطالعه در هر دو گروه به نظر نمی‌رسید. میانگین درصد کاهش سطح زخم در گروه درمان (۱۱۱ نفر) در هفته هشتم ۲۱/۶ ± ۷۵/۳ درصد و در هفته دوازدهم ۱۰/۹ ± ۹۲/۳ درصد بود. میانگین درصد کاهش سطح زخم در گروه شاهد (۶۰ نفر) در هفته هشتم ۲۳/۴ ± ۶۵/۹ درصد و در هفته دوازدهم ۱۰/۹ ± ۸۸/۲ درصد بود. میزان کاهش در هفته هشتم و هفته دوازدهم از نظر آماری معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$، آزمون من ویتنی یو[2]). میانگین زمان لازم برای بسته شدن کامل در بیمارانی که طی ۱۲ هفته به

1. Fisher exact test

2. Mann-Whitney U test

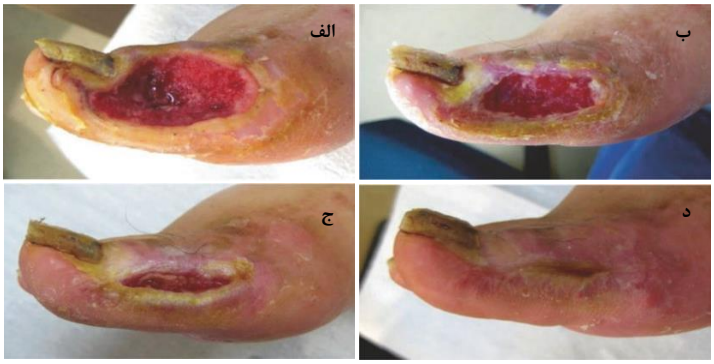
بهبودی کامل دست یافتند، ۳/۴ ± ۶/۲ هفته در گروه پانسمان با فوم پلی اورتان (۸۷ نفر) و۲/۶ ± ۷/۳ هفته در گروه کنترل (۲۸ نفر) بود. ($P < ۰/۰۵$، آزمون من ویتنی یو).



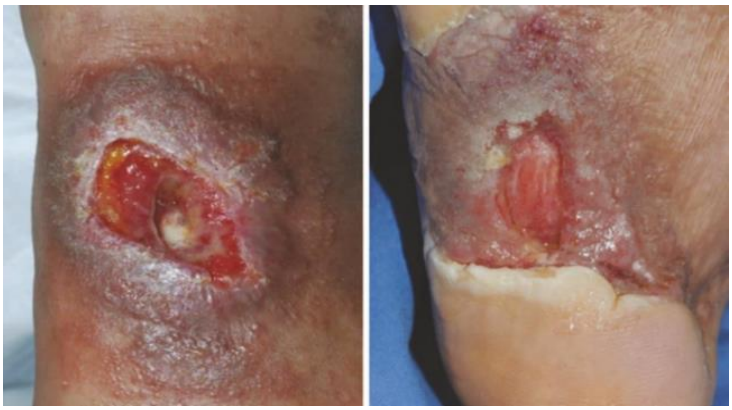
شکل ۱۲-۲. اندازه گیری ناحیه زخم با استفاده از سیستم اندازه گیری زخم پلانیمتری دیجیتال Visitrak. (الف) لبه زخم روی پانسمان فیلم استریل ردیابی شد. (ب) طرح کلی زخم روی فیلم بر روی سطح واحد Visitrak Digital ردیابی شد. دستگاه یک ناحیه زخم ۵/۳ سانتی‌متر مربع را نمایش می‌داد.



شکل ۱۳-۲. زخم گروه کنترل روی انگشت شست پا که با گاز سالین درمان شد. (الف) نمای اولیه (ب و ج) در ۴ و ۸ هفته پس از پانسمان (د) در ۱۲ هفته پس از پانسمان گاز سالین که بسته شدن کامل زخم حاصل نشد.



شکل ۱۴-۲. یک زخم درمان شده با فوم پلی اورتان با ویژگی‌های بیمار و زخم مشابه با زخم در مرحله‌ی ابتدا شکل ۱۳,۲. (الف) نمای اولیه (ب و ج) در هفته‌های ۳ و ۶ پس از پانسمان فوم (د) در ۸ هفته پس از پانسمان فوم، زخم به طور کامل بهبود یافت.



شکل ۱۵-۲. دو مورد درماتیت آلرژیک

پژوهش بالینی: پانسمان‌های فوم آبدوست (یا هیدروفیل) نوع شدید در مقابل نوع اولیه

در حال حاضر از دو نوع فوم برای پانسمان زخم استفاده می‌شود: پانسمان‌های فوم پلی اورتان آبدوست اولیه (EHP)[1] و پانسمان‌های فوم پلی اورتان شدیداً آبدوست (HHP)[2].

فوم EHP اولین بار در دهه ۱۹۷۰ معرفی شد. معمولاً سه لایه دارد. لایه تماس داخلی آبدوست است و دارای منافذ با اندازه‌ای ست که به طور خاص برای عبور ترشحات طراحی شده و در عین حال از رشد درونی بافت بازسازی شده جلوگیری می‌کند. لایه جذبی میانی برای حفظ ترشحات زخم جذب شده طراحی گردیده است. لایه محافظ بیرونی آبگریز می‌باشد. فوم EHP با مخلوط کردن پلی اتیلن گلیکول[3]، ایزوسیانات[4]، کاتالیزور[5]، سورفکتانت[6]، آب و پلی اورتان آبدوست در یک مرحله ساخته می‌شود. بنابراین، تنظیم اندازه سلول فوم در EHP دشوار است. سطح آن منافذ بزرگی دارد. بنابراین، باکتری‌ها یا بافت‌های بازسازی شده می‌توانند به سلول‌های فوم نفوذ کنند. علاوه بر این، تنظیم ظرفیت جذب مایع در پانسمان فوم EHP دشوار است. برای غلبه بر این مشکلات ذکر شده، پانسمان فوم HHP که در چند مرحله ساخته می‌شود، تولید شد. بنابراین، فوم HHP نسبت به فوم EHP دارای منافذ کوچک‌تر با حداقل رشد درونی بافت است، اما خاصیت آب دوستی را به حداکثر می‌رساند. گروه مؤلف اندازه منافذ، زمان جذب مایع، ظرفیت جذب و نگهداری مایعات در فوم‌های EHP و HHP را مورد بررسی قرار داد. با استفاده از تصاویر میکروسکوپ الکترونی فوم‌ها، میانگین اندازه منافذ لایه در تماس با زخم در HHP و EHP به ترتیب ۱۶/۳ ± ۵۳/۲ میکرومتر و ۲۴/۱ ± ۴۷۰/۲ میکرومتر بود. میانگین اندازه منافذ لایه جذبی در HHP و EHP به ترتیب ۲۱/۱ ± ۷۹/۰ میکرومتر و ۳۶/۰ ± ۲۵۶/۸ میکرومتر بود. علاوه بر این، ویژگی بسیار آبدوست سطح لایه داخلی فوم HHP باعث جذب سریعتر ترشحات و جذب بیشتر ترشحات نسبت به فوم EHP می‌شود. میانگین زمان جذب مایع HHP و EHP به ترتیب ۰/۵ ± ۲/۴ و ۱۱۲/۶ ± ۴۵۵/۶ ثانیه بود. میانگین جذب و ظرفیت نگهداری مایع HHP نیز به طور قابل توجهی بالاتر از

1. Early hydrophilic polyurethane (EHP)
2. Highly hydrophilic polyurethane (HHP)
3. Polyethylene glycol
4. Isocyanate
5. Catalyst
6. Surfactant

EHP بـود (بـه ترتیـب ۰/۰۲۸ ± ۱/۳۱ در مقابـل g/cm^2 ۰/۰۱۴ ± ۰/۵۴ و ۰/۰۰۸ ± ۰/۴۵ در مقابـــــــل g/cm^2 ۰/۰۰۵ ± ۰/۱۳. به طـور خلاصـه، فـوم HHP تولیـد شـده در چند مرحله می‌تواند رشـد بـافتی را بـه حـداقل برسـاند و در عـین حـال جـذب مـایع و خاصـیت احتبـاس را بـه حـداکثر برسـاند. بـا ایـن حـال، هـیچ مطالعـه بـالینی بـرای مقایسه اثر پانسـمان بـا فـوم HHP و پانسـمان فـوم EHP بر بهبود زخم گـزارش نشـده اسـت. بـر ایـن اسـاس، گـروه مؤلـف یـک مطالعـه کارآزمـایی بـالینی آینـده نگـر دیگـر را برای مقایسـه اثـرات پانسـمان‌های فـوم EHP و HHP بـر بهبـود زخـم دیـابتی، نمونـه‌ای معـروف از تـرمیم تـأخیری زخم، انجام دادنـد. ایـن مطالعـه بـه ویـژه بـر بهبـود ناحیـه اهداکننده پیوند پوست متمرکز بود.

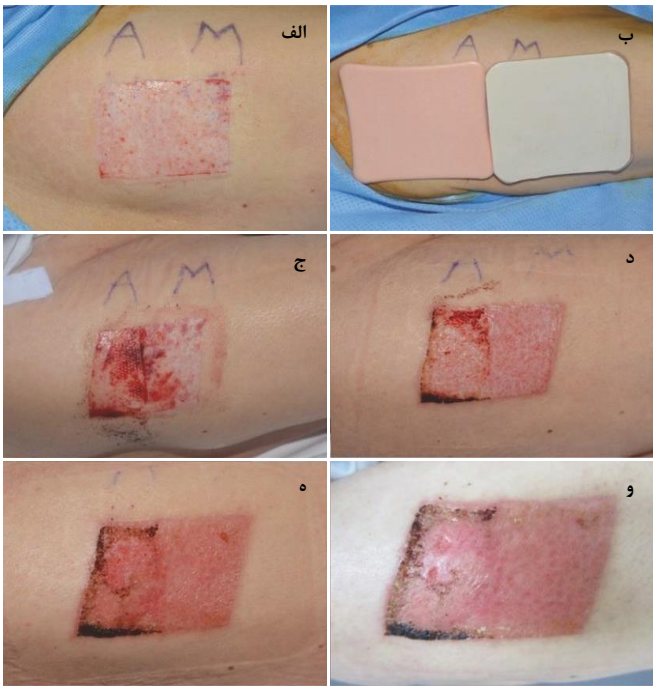
روش انجام کار

در مجموع ۲۰ بیمـار دیـابتی کـه دارای زخـم پـا بودنـد کـه نیاز به پیوند پوسـتی بـا ضـخامت نسـبی (STSG) داشـتند، در این مطالعه وارد شدند.

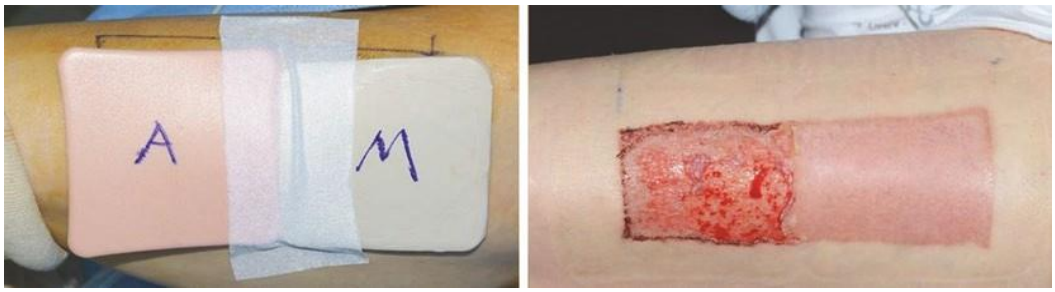
در اتـاق عمـل، پوسـت بـا ضـخامت ۱۳/۱۰۰۰ ایـنچ از ناحیـــه جـــانبی ران بـــا اســـتفاده از درمـــاتوم برقـــی (®Zimmer، Kiel، آلمـان) برداشـت شـد. یـک مـدل زخم‌های جفت همسـان شـده مجـاور هـم دهنـده‌ی پیونـد پوســـت بـــرای مقایســـه فـــوم HHP (®Meditouch؛ Won Biogen، Gumi، Gyung-book، کـــره) بـــا فـــوم EHP (®Allevyn؛ Smith & Nephew، Hull، انگلـیس) طراحـی شـد. محـل اهـدا کننـده انـدازه گیری شـد و بـا اسـتفاده از یـک قلـم مـارک اسـتریل شـده بـه دو ناحیـه هـم انـدازه تقسـیم گردیـد. هنگـام انتخـاب نیمـه‌های فوقـانی و تحتـانی بـرای هـر نـوع پانسـمان، از جـدول تصـادفی سـازی بـرای تخصـیص پانسـمان‌ها اسـتفاده شـد. فـوم HHP در ده زخـم روی نیمـه فوقـانی و در ده زخم دیگر روی نیمـه تحتـانی قـرار داده شـد. هـر دو پانسـمان هـر ۲ تـا ۳ روز بـر اسـاس مقـدار ترشـحات تعـویض شـدند (شـکل ۱۶-۲). زمـان لازم بـرای دسـتیابی به بهبودی کامـل بـه عنـوان زمـان لازم بـرای رسـیدن بـه پوشـش اپیـدرمی کامـل محـل اهـدا کننـده بـدون ترشـح اندازه گیری شد.

نتایج

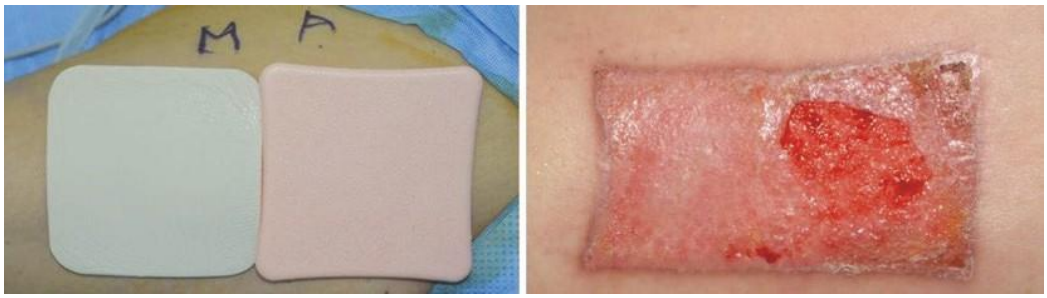
محل‌هـای اهـدایی تحـت درمـان بـا پانسـمان‌های فـوم HHP در ۴/۴ ± ۱۷/۲ روز بهبـود یافتنـد، در حـالی کـه محل‌های اهـدایی درمـان شـده بـا پانسـمان فـوم EHP در ۳/۷ ± ۱۹/۶ روز بهبـــــود یافتنـــــد ($P = ۰/۰۰۷$؛ شـکل‌های ۱۷-۲ و ۱۸-۲). مکان‌هـای اهـدایی کـه بـا پانسـمان‌های فـوم HHP درمـان شـده بودنـد، اپیتلیـال سازی سریع تری نسـبت بـه محـل هـایی کـه بـا فوم‌هـای EHP درمـان شـده بودنـد را نشـان دادنـد (۱۵ از ۲۰ بیمـار (۷۵ درصـد)). محل‌هـای اهـدایی پوشـیده شـده بـا پانسـمان‌های فـوم HHP و EHP در ۴ از ۲۰ بیمـار (۲۰ درصـد) در همـان روز بهبـود یافتنـد. پانسـمان‌های فـوم HHP اپیتلیـال شـدن زخـم را در ۱ از ۲۰ بیمـار (۵ درصـد) به تاخیر انداخت. تمـام زخم‌هـا در عـرض ۴ هفتـه بـه طـور کامـل اپیتلیـال شـدند. پـس از اسـتفاده از مـواد پانسـمان، هـیچ عارضـه‌ای ماننـد عفونـت، خـونریزی یـا واکنش‌هـای آلرژیک در هر دو گـروه مشـاهده نشـد. بـا توجـه بـه نتـایج مطالعـه می‌تـوان نتیجـه پیونـد کـه پانسـمان فـوم HHP نسـبت بـه پانسـمان فـوم EHP بـرای اپیتلیـالیزه کـردن محل‌هـای اهـدا کننـده پیونـد پوسـت در بیمـاران دیـابتی برتـری دارد. ایـن برتـری ممکـن اسـت بـه دلیـل انـدازه منافـذ کـوچکتر فـوم HHP نسـبت بـه فـوم EHP باشـد. ایـن ویژگـی ممکـن اسـت محـیط مرطـوب بهینـه تـری را در بستر زخم ایجاد کند کـه منجـر بـه تسـریع رونـد بهبـود زخـم شـود. عـلاوه بـر ایـن، انـدازه منافـذ کوچـک ممکـن اسـت از نفـوذ بافـت بازسـازی شـده بـه سـلول‌های بـاز HHP جلوگیری کند.



شکل ۱۶-۲. زخمی که با یک پانسمان فوم پلی اورتان بسیار آبدوست (HHP) و یک پانسمان فوم پلی اورتان هیدروفیل اولیه (EHP) درمان شده است. (الف) محل اهدا کننده از پیوند پوست با ضخامت نسبی. (ب) نیمه فوقانی با فوم EHP پوشانده شد، در حالی که نیمه تحتانی با فوم HHP پوشانده شد. (ج و د) ۲ و ۷ روز پس از عمل (ه) پس از ۱۲ روز، محل اهدا کننده تحت درمان با فوم HHP کاملاً اپیتلیالیزه شد، در حالی که محل اهدا کننده تحت درمان با فوم EHP کاملاً اپیتلیال نشده بود (و) پس از ۱۶ روز، هر دو محل اهدا کننده پوشیده شده با فوم HHP و EHP بهبود یافتند.



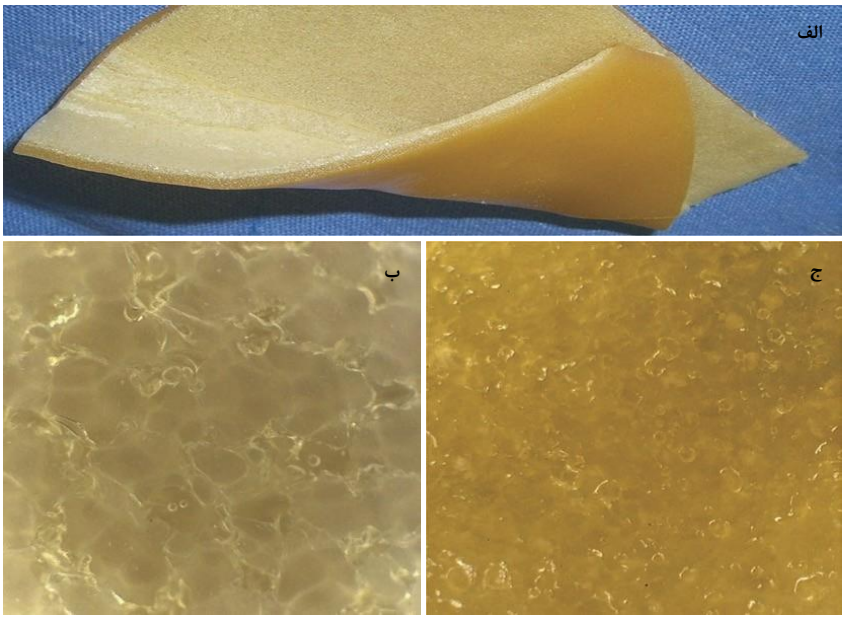
شکل ۱۷-۲. یک مورد با HHP در نیمه فوقانی و EHP در نیمه تحتانی. محل اهدا کننده در ران چپ. پس از ۱۴ روز، محل اهدا کننده تحت درمان با فوم HHP به طور کامل اپیتلیالیزه شد، در حالی که محل اهدا کننده تحت درمان با فوم EHP ترمیم نیافت.



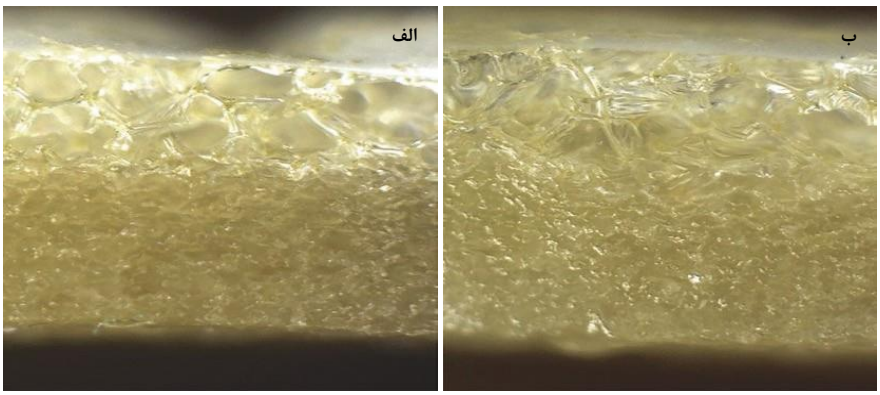
شکل ۱۸-۲. یک مورد با EHP در نیمه فوقانی و HHP در نیمه تحتانی. محل اهدا کننده در ران چپ. پس از ۳۱ روز، محل اهدا کننده تحت درمان با فوم HHP به طور کامل اپیتلیالیزه شد، در حالی که محل اهدا کننده تحت درمان با فوم EHP ترمیم نیافت.

هیدروکلوئیدها

هیدروکلوئیدها حاوی ذرات کلوئیدی آبدوست مانند ژلاتین، پکتین و سلولز با فیلم قوی یا فوم با لایه پشتی چسبنده هستند. آن‌ها در برابر آب، گاز و باکتری‌ها نفوذ ناپذیر هستند و بنابراین می‌توانند سدهای مؤثری در برابر ادرار، مدفوع و میکروارگانیسم‌های بیماری زا باشند. آن‌ها مایعات را به آرامی جذب می‌کنند و به صورت توده‌ای ژل مانند متورم می‌شوند. هیدروکلوئیدها اغلب پس از حذف، بقایایی از خود باقی می‌گذارند. علاوه بر این، آن‌ها عایق حرارتی را ارائه می‌دهند (شکل ۱۹-۲ و ۲۰-۲). هیدروکلوئیدها برای هر زخم با هر ضخامتی استفاده می‌شوند. آن‌ها را می‌توان به راحتی در هر دو زخم با بافت جوانه‌ای و زخم نکروز شده استفاده کرد. با این حال، هیدروکلوئیدها برای زخم هایی که خونریزی دارند یا به شدت ترشح دارند، مناسب نیستند. آن‌ها برای زخم‌های عفونی منع مصرف دارند و باید با احتیاط در بیماران دارای نقص ایمنی استفاده شوند. آن‌ها فقط باید با پوشش‌های پوستی در بیمارانی با یکپارچگی پوستی خوب استفاده شوند.



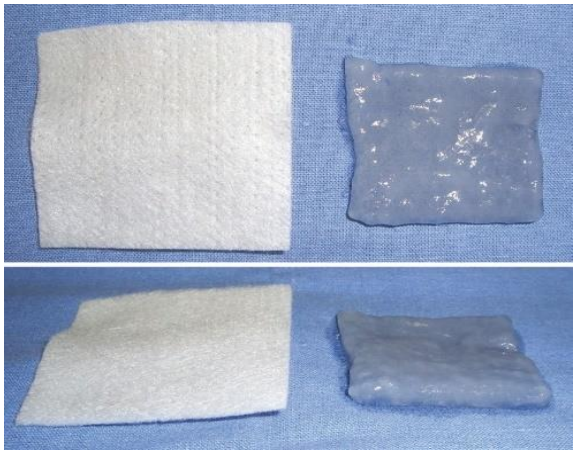
شکل ۱۹-۲. (الف) یک پانسمان هیدروکلوئیدی. بزرگنمایی (۱۰۰×) لایه بیرونی (ب) و داخلی (ج).



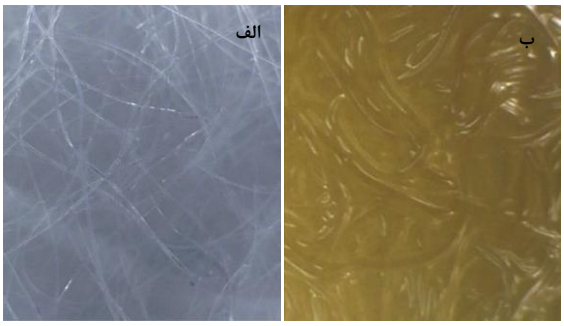
شکل ۲۰-۲. ضخامت یک پانسمان هیدروکلوئیدی قبل (الف) و بعد (ب) از جذب ترشحات. ظرفیت جذب ترشحات کمتر از پانسمان‌های فوم است.

آلژینات‌ها و هیدروفیبرها[1]

آلژینات‌ها از نمک‌های اسید آلژینیک استخراج شده از جلبک‌های دریایی قهوه‌ای که به نمک‌های کلسیم/سدیم تبدیل می‌شوند، ساخته می‌شوند. آن‌ها با سرم و ترشحات زخم واکنش نشان می‌دهند تا یک ژل آبدوست را برای ایجاد یک محیط مرطوب زخم ایجاد کنند. آن‌ها بسیار نفوذپذیر و غیر انسدادی هستند و به پانسمان ثانویه نیاز دارند. پانسمان‌های هیدروفیبرها و آلژینات‌ها به جای یکدیگر استفاده می‌شوند (شکل‌های ۲۱-۲ و ۲۲-۲). آلژینات‌ها و پانسمان‌های هیدروفیبر می‌توانند تا ۲۰ برابر وزن خود ترشحات را جذب کنند، که آن‌ها را به پانسمان‌های ایده آلی برای زخم‌ها با ترشح متوسط تا شدید تبدیل می‌کند. آن‌ها برای تمامی زخم‌ها با هر ضخامتی استفاده می‌شوند و همچنین می‌توانند برای زخم‌های عفونی استفاده گردند. با این حال، آلژینات‌ها و هیدروفیبرها برای زخم‌های خشک یا با حداقل ترشح و زخم هایی که تاندون، کپسول یا استخوان در معرض دارند، توصیه نمی‌شوند. از عایق‌های پوستی می‌توان برای محافظت از اطراف زخم استفاده کرد.



شکل ۲۱-۲. هیدرو فیبرها قبل (چپ) و بعد (راست) از جذب ترشحات



شکل ۲۲-۲. بزرگنمایی (۱۰۰×) پانسمان هیدروفیبر قبل (الف) و بعد (ب) از جذب ترشحات

پانسمان‌های بیولوژیک

پانسمان‌های بیولوژیک یا بیوسنتزی از بافت‌های طبیعی مانند پوست یا آمنیون به دست می‌آیند. ممکن است از مواد مصنوعی، زنوگرافت یا آلوگرافت تشکیل شده باشد. پانسمان‌های بیولوژیکی از نظر عملکرد بر اساس نوع متفاوت هستند. در واقع، تشخیص پانسمان‌های بیولوژیک از درم مصنوعی یا جایگزین‌های پوستی در برخی موارد بسیار دشوار است.

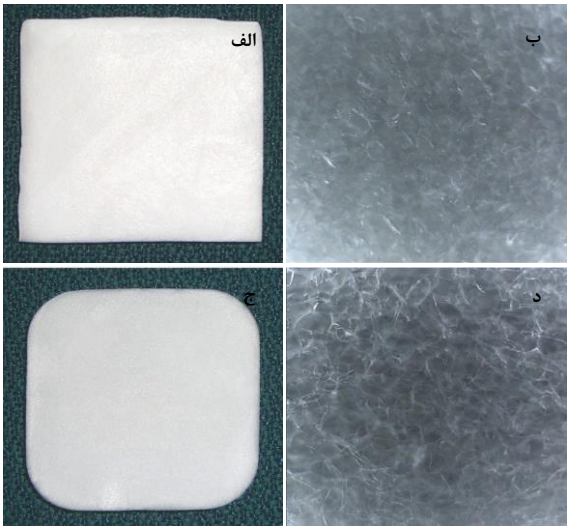
طبق گزارش‌ها، پانسمان‌های بیولوژیک باعث بهبود زخم می‌شوند. ویژگی‌های پانسمان‌های بیولوژیک با توجه به محصولات مختلف متفاوت است. به طور کلی، پانسمان‌های بیولوژیکی یک محیط مرطوب برای زخم فراهم می‌کنند و آن را حفظ می‌کنند که برای بازسازی و مهاجرت فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپیتلیال مناسب است و به عنوان یک مانع باکتریایی برای محافظت از زخم در برابر عفونت و از دست دادن مایع عمل می‌کند. پانسمان‌های بیولوژیک همچنین باعث ایجاد یک پاسخ التهابی خفیف می‌شوند که گزارش شده است که اثر مفیدی بر بهبودی دارد. علاوه بر این، ماهیت انسدادی و چسبنده پانسمان‌های بیولوژیک به طور قابل توجهی درد مرتبط با زخم‌های باز را کاهش می‌دهد. برخی از

1. Alginates and hydrofibers

انواع پانسمان‌های بیولوژیک ممکن است توسط اتصالات عروقی به طور محکم به زخم بچسبند، در حالی که پانسمان‌های غیربیولوژیک فقط با فیبرین به زخم می‌چسبند. چسبندگی محکم و عروقی پانسمان‌های بیولوژیک ممکن است مسئول بسیاری از ویژگی هایی باشد که این پانسمان‌ها در بهبود زخم‌ها ایجاد می‌کنند.

از اواسط قرن گذشته، آلوگرافت به عنوان پانسمان بیولوژیکی برای پوشاندن موقت زخم‌های بزرگ انسان مورد استفاده قرار گرفته است. به دلیل کمبود آلوگرافت برای پوشش زخم‌های انسان، سایر پانسمان‌های بیولوژیک به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته اند. کلاژن یا اسید هیالورونیک فرآوری شده که معمولاً از پوست، زیر مخاط روده کوچک، آمنیون، جفت یا فاسیای گونه‌های مختلف استخراج می‌شوند، به عنوان پانسمان بیولوژیک زنوژنیک برای بهبود زخم استفاده شده اند (شکل ۲۳-۲). کلاژن، اسید هیالورونیک یا ترکیب آن‌ها در زخم قرار داده می‌شوند و طبق گزارش‌ها به عنوان داربستی عمل می‌کنند که چسبندگی و مهاجرت فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها را افزایش می‌دهند و در نتیجه بهبود زخم را کوتاه می‌کنند.

اهمیت کلاژن در ترمیم زخم از دیرباز به این دلیل شناخته شده است که نتیجه نهایی بیشترین ترمیم زخم، تشکیل بافت اسکار متشکل از الیاف کلاژن است. کلاژن نه تنها در مرحله نهایی بلکه در مراحل اولیه نیز بر بهبود زخم تأثیر می‌گذارد. افزودن کلاژن اگزوژنوس یا برون‌زاد[1] به زخم‌ها، رشد بافت جوانه‌ای و عروقی شدن را تسریع می‌کند زیرا کلاژن به عنوان ماتریکس رشد سلولی جدید در طول فرآیند بهبود عمل می‌کند (شکل ۲۴-۲). کلاژن همچنین یک عامل هموستاتیک بسیار کارآمد است زیرا پلاکت‌ها به کلاژن می‌چسبند، متورم می‌شوند و موادی را آزاد می‌کنند که شروع کننده هموستاز هستند. در این فرآیند، پانسمان کلاژن می‌تواند برای آگلوتیناسیون پلاکت‌ها مفید باشد.



شکل ۲۳-۲. (الف و ب) پوشش کلاژن و نمای بزرگنمایی شده (×۱۰۰). (ج و د) پانسمان اسید هیالورونیک و نمای بزرگنمایی شده (×۱۰۰)



شکل ۲۴-۲. (الف) یک زخم دیابتی در پشت پا. (ب) پانسمان کلاژن بیوسنتزی (ج) سه هفته پس از استفاده از پانسمان.

۱- Exogenous collagen (کلاژنی مصنوعی است که توسط منابع خارج از بدن مانند مکمل‌ها تامین می گردد)

اسید هیالورونیک یک پلی ساکارید است که به طور طبیعی در بدن انسان در سراسر بافت همبند، اپیتلیال و عصبی وجود دارد. اسید هیالورونیک به طور گسترده در تمام مراحل بهبود زخم نقش دارد. در طول مرحله التهابی بهبود زخم، اسید هیالورونیک به فیبرینوژن متصل می‌شود تا مسیر لخته شدن را آغاز کند، اجازه مهاجرت سلول‌های التهابی را می‌دهد، ادم ایجاد می‌کند تا اجازه نفوذ سلولی را بدهد و مهاجرت نوتروفیل‌ها را برای تعدیل پاسخ التهابی مهار می‌کند. اسید هیالورونیک همچنین یک ساختار موقتی در مراحل اولیه زخم ایجاد می‌کند. این ساختار به تسهیل انتشار منابع غذایی کمک می‌کند و به خلاص شدن زخم از مواد زائد ناشی از متابولیسم سلولی کمک می‌کند. مهمتر از همه، هیالورونیک اسید با تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها درگیر است. تا حدی به دلیل وجود اسید هیالورونیک، لنگرگاه سلولی به ماتریکس خارج سلولی ضعیف می‌شود و امکان جدا شدن و تسهیل مهاجرت و تقسیم سلولی را فراهم می‌کند. در نهایت، این ساختار موقت با افزودن مولکول‌های پروتئین (پروتئوگلیکان و کلاژن) با بالغ شدن زخم جایگزین می‌شود. اسید هیالورونیک همچنین در ایجاد اسکار طبیعی و پاتولوژیک در مرحله بازسازی نقش دارد. مؤلف در یک کارآزمایی بالینی اثر بخشی یک محصول پانسمان بیولوژیک متشکل از کلاژن و اسید هیالورونیک (Healoderm, Genewell, Seoul, Korea) را با مواد پانسمان معمولی در مدیریت زخم پای دیابتی مقایسه کرد. در هفته سوم، میانگین درصد کاهش ناحیه زخم در گروه پانسمان بیولوژیک ۵۱/۶ درصد و در گروه کنترل ۲۹/۷ درصد بود. میانگین درصد افزایش سطح بافت جوانه‌ای سالم در گروه پانسمان بیولوژیک ۵۱/۷ درصد و در گروه کنترل ۱۴/۶ درصد بود. هیچ عارضه جانبی مربوط به درمان مورد مطالعه رخ نداد. جدی‌ترین خطر بالقوه پانسمان‌های بیولوژیکی زخم، انتقال عفونت است. با این حال، بروز چنین انتقالی بسیار کم است. مزایای پوشش فیزیولوژیکی ارائه شده توسط پانسمان‌های بیولوژیکی زخم بسیار بیشتر از احتمال آسیب با آلوگرافت انسانی است.

پانسمان‌های ترکیبی و کمکی‌ها[1]

پانسمان‌های ترکیبی، پانسمان‌های چند لایه‌ای هستند که از پانسمان هایی که تاکنون بحث شده اند، تشکیل می‌شوند. آن‌ها را می‌توان به عنوان پانسمان اولیه یا ثانویه استفاده کرد. بیشتر پانسمان‌های ترکیبی سه لایه دارند. لایه تماس داخلی، غیر چسبنده است و از آسیب به بستر زخم جلوگیری می‌کند. لایه میانی معمولاً از یک هیدروژل، یک فوم نیمه تراوا، یک هیدروکلوئید یا یک آلژینات تشکیل شده است. این لایه رطوبت را جذب کرده و آن را از بین می‌برد تا از مسره شدن جلوگیری کند، اما بستر زخم را مرطوب نگه می‌دارد. لایه بیرونی، معمولاً یک فیلم نیمه تراواست که به عنوان یک مانع باکتریایی عمل می‌کند.

برای محافظت از پوست اطراف زخم می‌توان از پوشش‌های پوستی (سیلانت‌های پوستی) یا موانع رطوبتی[2] استفاده کرد. آن‌ها یک لایه یا پوشش محافظ روی پوست تشکیل می‌دهند تا از تجزیه پوست جلوگیری کنند. دستمال‌های مبتنی بر الکل معمولاً روی پوست سالم اطراف زخم استفاده می‌شوند. پوشش‌های پوست همچنین باعث می‌شوند که پوست چسبنده شود تا مهر و موم لبه بهتری ایجاد کند. موانع رطوبتی پمادها یا کرم هایی هستند که حاوی

1. Composite dressings and adjunctives

2. Skin sealants or moisture barriers

وازلین[1]، دایمتیکون[2] و/یا اکسید روی هستند. آن‌ها از تشکیل بشورات و تجزیه پوست ناشی از بی اختیاری جلوگیری می‌کنند.

پانسمان‌های بیوالکتریک

با توجه به پیشرفت‌های اخیر در علم و فناوری، پانسمان هایی که طبقه بندی آن‌ها با روش موجود دشوار است، در حال توسعه هستند. یکی از این موارد پانسمان بیوالکتریک است.

تحریک الکتریکی و ترمیم زخم

سلول‌های انسانی سیگنال‌های الکتریکی تولید و از طریق آن عمل می‌کنند. در اپیتلیوم، این میدان الکتریکی پتانسیل ترانس اپیتلیال (TEP)[3] نامیده می‌شود و مقادیر معمول برای TEP از ۱۵ تا ۶۰ میلی ولت است. هنگامی که پوست زخمی می‌شود، این میدان الکتریکی اندوژنوس یا درون‌زاد[4] تغییر می‌کند و TEP تولید می‌کند که برای بهبود زخم و مهاجرت سلولی بسیار مهم است.

از زمان کشف TEP، تحقیقاتی برای ارتقاء بهبود زخم از طریق تحریک الکتریکی انجام شده است. اکثر محققان این روش را با دستگاهی که از منابع انرژی الکتریکی بیرونی استفاده می‌کرد، امتحان کرده اند. علاوه بر این، طبق یک متاآنالیز گزارش شده توسط خوری و همکاران[5]، جریان پالسی یک طرفه ولتاژ بالا با الکترودهای فعال روی زخم بهترین پروتکل را در بهبود زخم‌های مزمن از جمله آسیب‌های فشاری، زخم پای دیابتی و زخم‌های وریدی ارائه می‌کند. با این حال، بیماران به احتمال زیاد چنین وسایل الکتریکی خارجی را برای استفاده آسان نمی‌یابند. در مقابل، جدیدترین پانسمان بیوالکتریکی نه تنها سبک وزن است، بلکه به منبع تغذیه خارجی نیز نیاز ندارد، که آن را هم برای پزشکان و هم برای بیماران راحت می‌کند. پروسلرا[6] (Vomaris Innovations, Chandler, AZ, USA) یک پانسمان بیوالکتریک جدید است که این واکنش را تقلید می‌کند.

مکانیسم عمل

پروسلرا نقاط کوچک نقره و روی را در یک ورقه پلی استر وارد می‌کند، که هنگام اضافه شدن به هر محیط رسانایی مانند نرمال سالین یا هر ترشحی، یک جریان الکتریکی کوچک ایجاد می‌کند. پانسمان بیوالکتریک، میدان الکتریکی مشابه TEP که در زخم‌های پوستی یافت می‌شود تولید می‌کند و نقش مهمی در بهبود زخم دارد. TEP برای تسریع مهاجرت لنفوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژها و کراتینوسیت‌ها شناخته شده است. زخم‌های چالش برانگیز مانند زخم پای دیابتی، زخم‌های وریدی و آسیب‌های فشاری موانع بی شماری برای بهبود زخم دارند. برای مثال، TEP روی چنین زخم هایی و اپیتلیوم اطراف آن کمتر فعال است. مهاجرت کراتینوسیت به ویژه در اپیتلیالیزه شدن زخم بسیار مهم است و با انرژی میدان الکتریکی افزایش می‌یابد. انرژی میدان الکتریکی، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) تولید می‌کند و گیرنده فاکتور رشد انسولین ۱ حساس به ردوکس[7] را فسفریله می‌کند، تیول‌های پروتئینی را کاهش می‌دهد و اینتگرین αv را افزایش

1. Petrolatum
2. Dimethicone
3. Transepithelial potential (TEP)
4. Endogenous electric field
5. Khouri et al.
6. Procellera
7. Redox-sensitive insulin-like growth factor 1 receptor

می‌دهد و پتانسیل غشای میتوکندری کراتینوسیت را افزایش می‌دهد که به مهاجرت سلولی کمک می‌کند. علاوه بر این، پانسمان با تولید سوپراکسید و جلوگیری از چسبیدن باکتری‌ها به سطح زخم از توسعه بیوفیلم جلوگیری می‌کند. همچنین، پانسمان با قطع ارتباط الکتریکی بین باکتریایی، حد نصاب احساس[1] را مختل می‌کند. به لطف این توانایی‌ها، مطالعات قبلی با استفاده از پانسمان‌های بیوالکتریک، افزایش بهبود زخم را در مقایسه با درمان استاندارد زخم در انواع مختلف زخم نشان داده اند. عفونت همیشه در هنگام برخورد با زخم‌های مزمن یک نگرانی است. توانایی این پانسمان بیوالکتریک در ایجاد اختلال و جلوگیری از تشکیل بیوفیلم می‌تواند جایگزین قوی برای مراقبت از زخم‌های باز و سخت ترمیم شونده به پزشکان ارائه دهد.

مطالعه‌ای توسط کاسترتون و همکاران[2] نشان داد که یک پانسمان بیوالکتریک که در عرض ۲ ساعت پس از وقوع زخم حاد استفاده می‌شود، به طور مؤثری از تشکیل بیوفیلم جلوگیری می‌کند. همچنین، در مطالعه‌ای که توسط بارکی و همکارانش[3] انجام شد، نشان داد که استفاده از یک پانسمان بیوالکتریک حداقل دو بار در هفته در از بین بردن بیوفیلم داخل بدن مؤثر می‌باشد.

مطالعه بالینی

یک مطالعه بالینی نیز توسط گروه مؤلف برای بررسی اثر بالقوه پانسمان‌های بیوالکتریک بر روی محل‌های اهداکننده پیوند پوستی با ضخامت نسبی (STSG) انجام شد. مدیریت منطقه اهداکننده STSG یک نگرانی چالش برانگیز برای بسیاری از پزشکان بوده است.

پوست (ضخامت ۱۳/۱۰۰۰ اینچ) از ناحیه لترال بالای ران با استفاده از درماتوم الکتریکی (زیمر) برداشت شد. نیمی از محل اهداکننده با پانسمان بیوالکتریک (پروسلرا) و به دنبال آن یک پانسمان فوم (Mepilex; Mölnlycke Health Care, Gothenburg, Sweden) پوشانده شد. نیمی دیگر فقط با یک پانسمان فوم (Mepilex) پوشانده شده بود. نیمی از بیماران با پانسمان بیوالکتریک در قسمت تحتانی محل اهدا کننده و بقیه در قسمت فوقانی انجام شدند. پانسمان‌ها روزانه برای ۲ تا ۳ روز اول تعویض می‌شدند تا بررسی شود که آیا زخم به اندازه کافی مرطوب هستند تا پانسمان بیوالکتریک عمل کند. پس از آن، پانسمان‌ها هر ۲ تا ۴ روز بسته به ترشحات محل اهدا کننده تعویض می‌شدند. هر زمان که پانسمان‌ها تعویض می‌شدند، تمیز کردن و شستشوی زخم با نرمال سالین انجام می‌گردید (شکل ۲-۲۵). از نظر اپیتلیزه شدن، پانسمان بیوالکتریک در ۷۸ درصد بیماران نسبت به پانسمان کنترل برتری داشت (شکل ۲-۲۶). ۲۲ درصد دیگر از بیماران نسبت اپیتلیزه شدن مشابه در هر دو پانسمان داشتند.

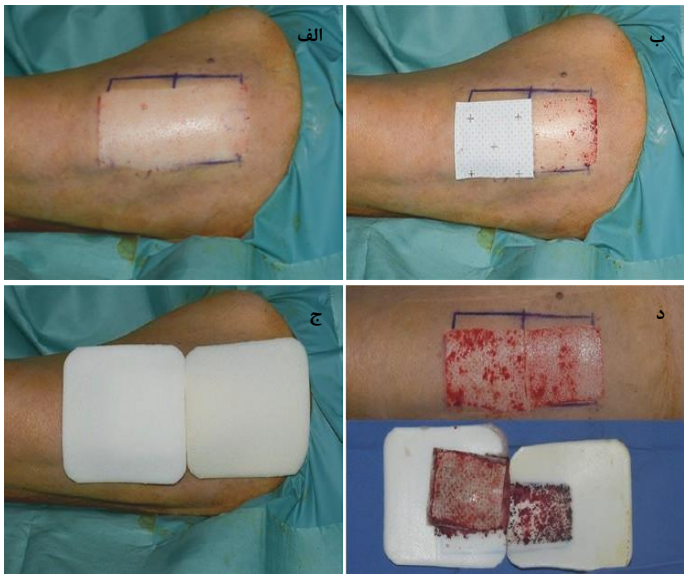
پانسمان‌های آنتی میکروبیال

پانسمان‌های مبتنی بر نقره و ید معمولاً به عنوان پانسمان ضد میکروبی در مدیریت زخم هایی که در معرض خطر عفونت هستند استفاده می‌شوند. نقره یک

۱- بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی از مولکول‌های پیام رسان به نام خودالقاگر جهت ارتباط با یکدیگر استفاده می‌کنند. این فرایند سیستم حد نصاب احساس یا Quorum sensing (QS) شناخته شده است.

2. Costerton et al.
3. Barki et al.

عامل ضد عفونی کننده است که در بسیاری از انواع پانسمان‌ها گنجانده شده است. پانسمان‌های حاوی نقره را می‌توان برای زخم هایی که به نظر می‌رسد به شدت کلونیزه شده اند استفاده کرد. برخی از پانسمان‌ها باید از قبل با آب مرطوب شوند. در این مورد نمی‌توان از سالین استفاده کرد زیرا عملکرد آن را غیر فعال می‌کند. اگر بیمار تحت ام آرای قرار گیرد، باید پانسمان‌های نقره‌ای برداشته شوند. جزئیات بیشتر را می‌توان در بخش "پانسمان نقره" یافت.



شکل ۲۵-۲. پانسمان بیوالکتریک. (الف) محل اهدای پیوند پوستی با ضخامت نسبی (روز عمل) (ب) نیمی از زخم با یک پانسمان بیوالکتریک پوشانده شد (ج) هر دو طرف با یک پانسمان فوم پوشانده شدند (د) روز اول بعد از عمل.



شکل ۲۶-۲. یک مثال از بیماران. محل اهداکننده پیوند پوستی با ضخامت نسبی با یک پانسمان فوم در نیمه فوقانی (سمت چپ در عکس) و یک پانسمان بیوالکتریک در قسمت تحتانی (سمت راست در عکس) نیمی از زخم درمان شد. عکس‌ها به ترتیب در روز عمل (الف) ۵ روز بعد از عمل (ب)، ۱۰ روز پس از عمل (ج) و ۱۴ روز پس از عمل (د) گرفته شدند.

پوویدون[1] یا کادکسومر آیودین[2] یک ضد میکروبی آهسته رهش است. به مرور زمان ید را در زخم آزاد می‌کند تا تعداد میکروارگانیسم‌ها را کاهش دهد. ید در برابر بسیاری از میکروارگانیسم‌ها موثر است. آن‌ها به صورت ورق یا لوله در دسترس هستند.

پانسمان نقره

اخیراً تعداد زیادی از پانسمان‌های مبتنی بر نقره برای کنترل عفونت زخم به دلیل تهدید فزاینده مقاومت آنتی‌بیوتیکی و افزایش نگرانی‌ها در مورد سمیت آنتی‌سپتیک‌های موضعی استفاده می‌شوند. نقره از ۱۰۰۰ سال قبل از میلاد، زمانی که یونانی‌ها و رومی‌ها از آن به عنوان یک ضد عفونی کننده استفاده می‌کردند به عنوان یک عامل ضد میکروبی قوی در نظر گرفته شده است. در دهه ۱۹۲۰، نقره کلوئیدی به طور رسمی برای استفاده در درمان زخم توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تایید شد. در حال حاضر، پانسمان‌های مبتنی بر نقره در مجموعه‌های مختلفی از جمله فوم، هیدروفیبر و هیدروکلوئید در دسترس هستند.

مکانیسم عمل

نقره به دلیل طیف گسترده ضد میکروبی آن جزء مهمی از انواع پانسمان‌ها محسوب می‌شود. نقره می‌تواند به صورت اتم نقره (Ag^0) یا در سه حالت اکسیداسیون Ag^+، Ag^{+2} و Ag^{+3} وجود داشته باشد. از این میان، تنها اتم نانو کریستالی نقره (Ag^0) و Ag^+ در آب محلول هستند و در تعداد زیادی از پانسمان‌های زخم استفاده می‌شوند. اعتقاد بر این است که نانو بلورهای Ag^0 یا Ag^+ عفونت را از طریق تداخل در تکثیر میکروبی با تغییر DNA و RNA سرکوب می‌کنند و باعث تغییرات ساختاری کشنده در دیواره‌های سلولی و غشاهای باکتریایی می‌شوند و در نتیجه ATP را کاهش می‌دهند، تولید گونه‌های فعال اکسیژن را افزایش می‌دهند و زنجیره تنفسی میتوکندری را مختل می‌کنند. علاوه بر این، نشان داده شده است که نقره یونی برای ورود به سلول با فلزات ضروری مانند مس رقابت می‌کند و از فعالیت گروه تیول آنزیم‌ها مانند لاکتات دهیدروژناز جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، نانوکریستال Ag^0 می‌تواند به یکدیگر متصل شده و انتقال الکترون را تقویت کند و در نتیجه باعث تشکیل کمپلکس‌های نامحلول در میکروارگانیسم‌ها شوند. بنابراین، نقره به عنوان یک باکتری کش وسیع الطیف که می‌تواند طیف وسیعی از باکتری‌ها را به جای هدف قرار دادن نوع خاصی از بین ببرد، در نظر گرفته می‌شود و به دلیل توانایی نقره برای عمل بر روی اهداف متعدد، احتمال ایجاد مقاومت در باکتری‌ها را کاهش می‌دهد و جایگزین ارزشمندی برای آنتی بیوتیک‌های سنتی در شرایط خاص است. ابزارهای مراقبتی زخم حاوی نقره به صورت‌های زیر است: الف) نقره یونی، شکل Ag^+ فعال ب) نقره عنصری (فلزی) (Ag^0)، به شکل ذرات نانوکریستالی یا فویل ج) ترکیبات یا کمپلکس‌های معدنی مانند نیترات نقره و سولفادیازین نقره و د) کمپلکس‌های آلی مانند نقره کلوئیدی یا کمپلکس‌های پروتئین نقره.

سمیت سلولی

در حالی که هدف اولیه از عوامل ضد میکروبی موضعی کاهش احتمال عفونت با فعالیت ضد میکروبی وسیع الطیف قوی است، در حالت ایده‌آل، این عوامل نباید

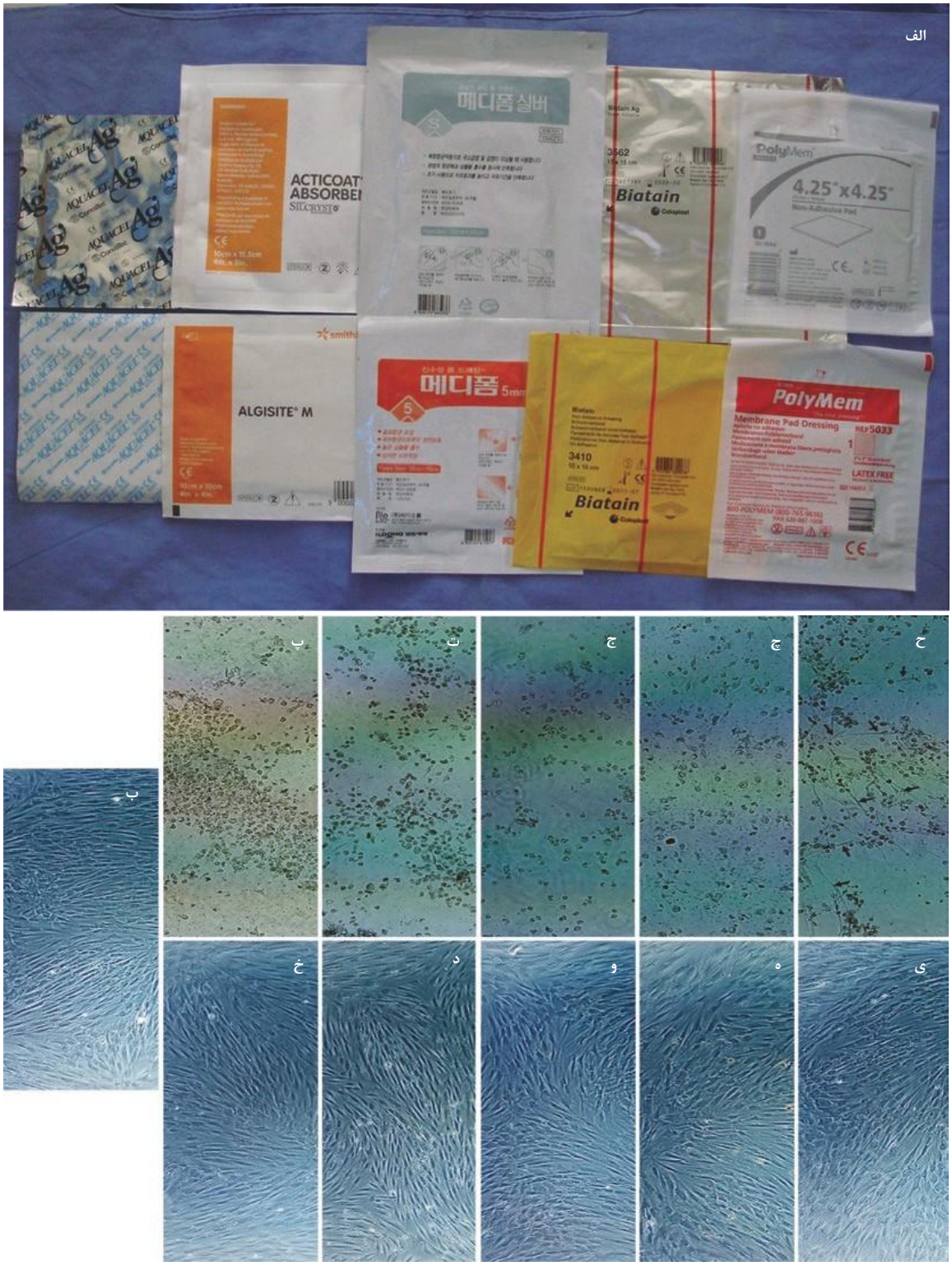
1. Povidone
2. Cadexomer iodine

فعالیت سلول‌های درگیر در فرآیند بهبود زخم را به خطر بیندازند. مسائل مرتبط با سمیت پانسمان بر روی سلول‌های میزبان به‌ویژه در زخم‌های مزمن مهم است، زیرا به دلیل کاهش فعالیت سلولی در روند بهبود زخم، می‌توانند تاخیر یا عدم بهبودی را نشان دهند. با این حال، هنوز در مورد سمیت پانسمان‌های نقره در ترمیم زخم، اختلاف نظر وجود دارد. بسیاری از محققان گزارش کرده اند که پانسمان‌های مبتنی بر نقره فاز اولیه ترمیم زخم را تسهیل می‌کنند، اپیتلیالیزه شدن مجدد را ارتقا می‌دهند و روند بهبود زخم را تسریع می‌کنند. با این حال، سایر محققان دریافته‌اند که جزء نقره موجود در مواد پانسمان در واقع برای سلول‌های پوست و در برابر اپیتلیال شدن مجدد سمی است. از آن جا که هیچ مطالعه وجود نداشت که به طور عینی سمیت پانسمان‌های نقره در ترمیم زخم‌های دیابتی که معمولاً از پانسمان‌های نقره برای آن‌ها استفاده می‌شود را مورد بررسی و ارزیابی قرار دهد. مؤلف مطالعه‌ای را برای آزمایش سمیت سلولی پانسمان‌های نقره بر روی فیبروبلاست‌های دیابتی، که سلول‌های کلیدی در فرآیند بهبود زخم دیابتی هستند، انجام داد. به طور خلاصه، فیبروبلاست‌های دیابتی انسانی از پوست پای بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی تهیه و کشت داده شد. اثر پنج محصول پانسمان حاوی نقره (Aquacel Ag، Acticoat Absorbent، Medifoam Ag، Biatain Ag، PolyMem Ag) با محصولات پانسمان بدون نقره بر روی مورفولوژی، تکثیر و سنتز کلاژن محصول کشت شده فیبروبلاست‌های دیابتی انسانی در شرایط آزمایشگاهی مقایسه و ارزیابی شد. فیبروبلاست‌های دیابتی کشت شده با هر پانسمان بدون نقره، شکل دندریتی و دوکی شکل معمولی را به خود گرفتند. از سوی دیگر، فیبروبلاست‌های دیابتی هنگامی که با پانسمان‌های نقره‌ای متفاوت درمان شدند، از این مورفولوژی معمولی استفاده نکردند. تمام پانسمان‌های نقره آزمایش شده، زنده مانی فیبروبلاست‌های دیابتی و سنتز کلاژن را به ترتیب به میزان ۷۰-۵۴ درصد و ۶۸-۴۸ درصد در مقایسه با پانسمان‌های بدون نقره کاهش دادند (شکل‌های ۲۷-۲ و ۲۸-۲).

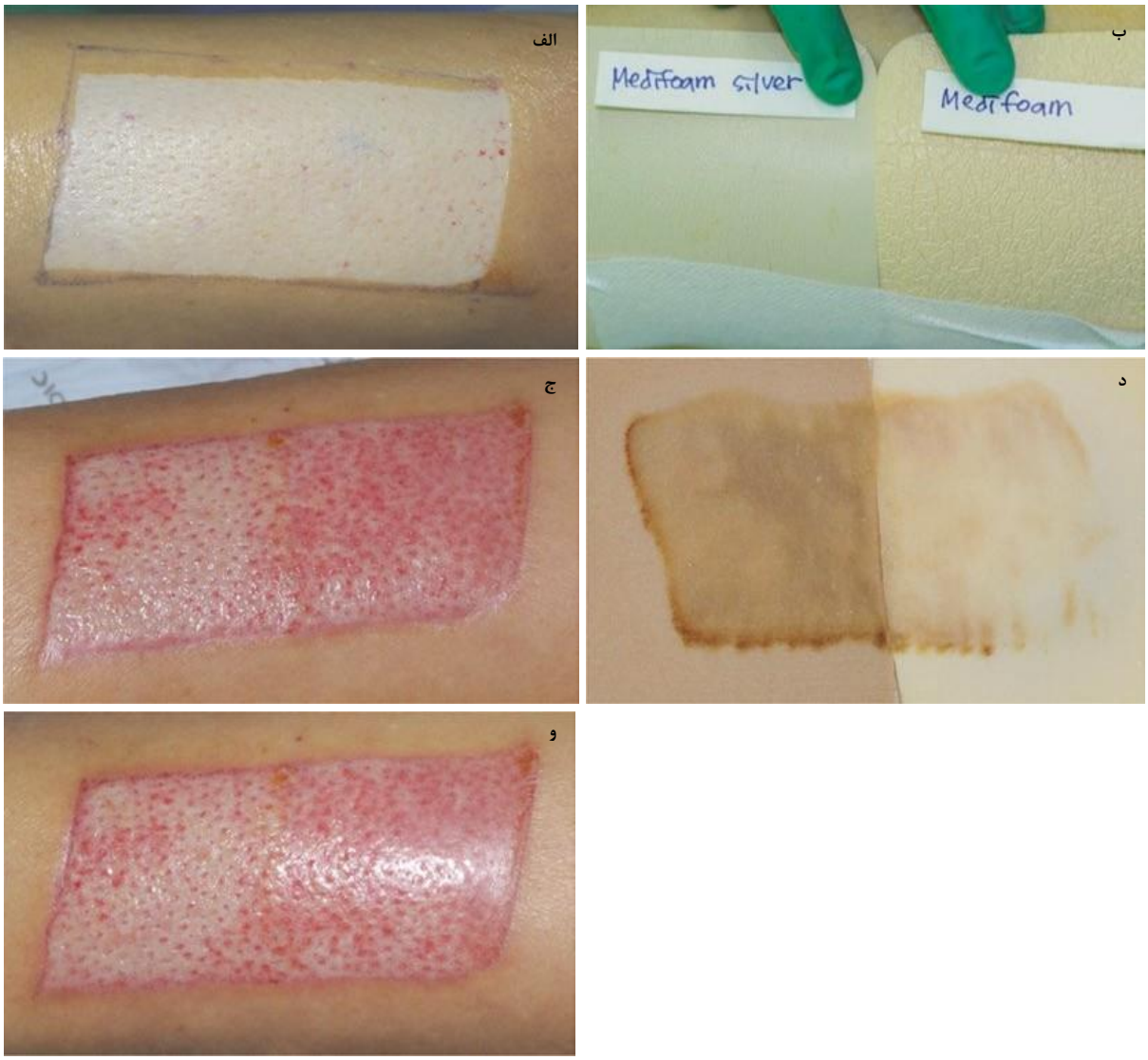
موارد احتیاط

از آنجایی که نقره به عنوان یک عامل وسیع الطیف در نظر گرفته می‌شود و فعالیت قوی در برابر باکتری‌های گرم منفی که اغلب زخم‌های مزمن را کلونی می‌کنند نشان می‌دهد، معمولاً برای مدیریت زخم‌های مزمن که در معرض خطر عفونت هستند، از جمله زخم پای دیابتی، استفاده می‌شود. با این حال، در مورد تأثیر پانسمان‌های نقره بر بهبود زخم، اختلاف نظر وجود دارد. در حالی که نشان داده شده است که پانسمان‌های نقره به طور مداوم بار میکروبی زخم را کاهش می‌دهند، شواهدی وجود ندارد که نشان دهد پانسمان نقره به طور پیشگیرانه در بهبود زخم‌های غیر عفونی کمک می‌کند. ادعاهای سازنده و تحقیقات باید به دقت بررسی شود. تحقیقات اندکی از اینکه نقره در برابر ارگانیسم‌های متعدد درون زخم یا بر علیه بیوفیلم‌ها مؤثر است، حمایت می‌کند. هیچ مدرکی دال بر اثربخشی نقره در حضور اسلاف یا بافت نکروزه وجود ندارد.

علاوه بر این، بر اساس نتایج مطالعه مؤلف، پانسمان‌های نقره باید با احتیاط برای اپیتلیالیزه شدن یا گرانوله شدن زخم‌ها به دلیل سمیت سلولی استفاده شوند.



شکل ۲۷–۲. سمیت سلولی پانسمان‌های نقره روی فیبروبلاست‌های دیابتی. (الف) پنج محصول پانسمان حاوی نقره و محصولات پانسمان بدون مورد آزمایش قرار گرفتند. (ب) کشت فیبروبلاست‌های دیابتی بدون محصولات نقره. (پ–ح) فیبروبلاست‌های دیابتی کشت شده با پانسمان‌های حاوی نقره. (خ–ی) فیبروبلاست‌های دیابتی کشت شده با پانسمان‌های بدون نقره.



شکل ۲۸-۲. بهبود محل اهداکننده پیوند پوستی با ضخامت نسبی. یک پانسمان بدون نقره نسبت به یک پانسمان حاوی نقره، میزان بهبودی بالاتری را نشان می‌دهد. (الف و ب) قبل و بعد از استفاده از پانسمان‌های حاوی نقره و بدون نقره. (ج و د) هفت روز پس از پانسمان. ترشحات بیشتری در فوم حاوی نقره مشاهده شد. (و) ده روز پس از پانسمان. سمت راست زخم که با فوم بدون نقره درمان شده بود، سریعتر از سمت چپ بهبود یافت.

پانسمان‌های ید

آنتی سپتیک‌های حاوی ید به دلیل اثربخشی بالا بیش از ۱۵۰ سال است که استفاده می‌شوند و پوویدون آیودین (PVP-I، بتادین)[1] برای اولین بار در ثبت اختراع ایالات متحده در سال ۱۹۵۲ افشا عمومی شد. PVP-I یک کمپلکس محلول در آب است که پلی وینیل پیرولیدون (پوویدون)[2] از طریق پیوندهای هیدروژنی محکم به ید عنصری متصل می‌شود. خود پوویدون فعالیت ضد میکروبی ندارد اما فقط به عنوان یک حامل عمل می‌کند. پوویدون به تدریج ید آزاد را در محلول رها می‌کند. سطوح ید آزاد به غلظت محلول PVP-I بستگی دارد. متداول‌ترین شکل تولید شده،

1. Povidone-iodine (PVP-I)
2. Polyvinylpyrrolidone (povidone)

محلول ۱۰ درصد در آب است. علاوه بر این، PVP-I در غلظت‌های ۲/۵ ۳، ۵، و ۷/۵ درصدی با توجه به هدف مورد استفاده در دسترس می‌باشند. تهیه PVP-I ۱۰ درصدی معمولاً ۱ درصد ید آزاد و PVP-I ۳ درصد ۰/۳ درصد ید آزاد تولید می‌کند. انجمن مدیریت زخم اروپا، ید را به عنوان یک عامل ضد میکروبی موضعی با گسترده‌ترین اثر در پوشش سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک، قارچ‌ها، مایکوباکتری‌ها، ویروس‌ها، هاگ‌ها و تک یاخته‌ها شناسایی کرد. پانسمان PVP-I در مقایسه با پانسمان‌های نقره و کادکسومر آیودین مقرون به صرفه تر است و همچنین فاقد مقاومت باکتریایی می‌باشد.

سمیت سلولی

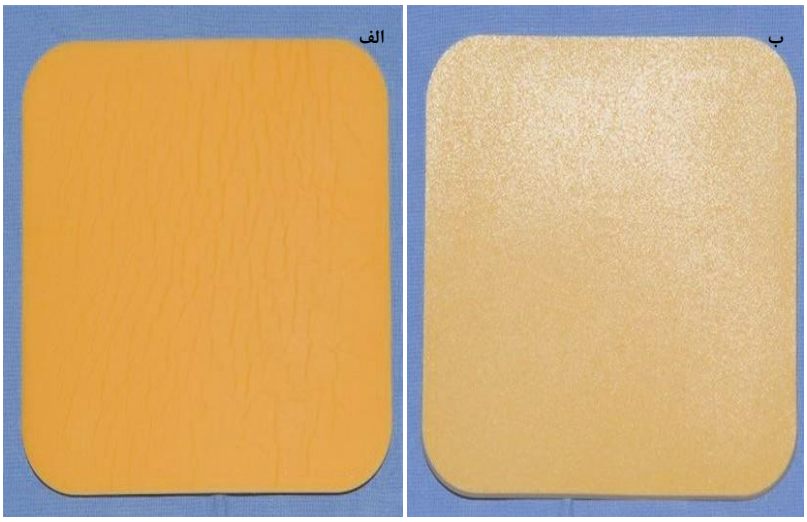
یکی از اشکالات احتمالی پانسمان حاوی ید (و همچنین به طور کلی آنتی سپتیک ها) تأثیر منفی بر بازسازی بافت به دلیل سمیت برای سلول‌های میزبان است. گزارش‌های مختلف درجات مختلفی از سمیت سلولی را با غلظت‌های مختلف PVP-I نشان می‌دهند. اگرچه مطالعات آزمایشگاهی سمیت سلولی را در غلظت‌های بالا نشان دادند، محلول‌های رقیق شده با غلظت‌های پایین برای اجزای سلولی درگیر در بهبود زخم بی‌خطر در نظر گرفته شدند. علاوه بر این، نتایج مطالعات درون تنی نشان داد که PVP-I، به‌ویژه در غلظت‌های پایین، در بهبود زخم تداخلی ندارد. سمیت سلولی در سلول‌های جدا شده بدون ماتریکس و سیستم عروقی بارزتر است. در داخل بدن سمیت سلولی کمتر آشکار است.

پانسمان فوم آغشته با PVP-I

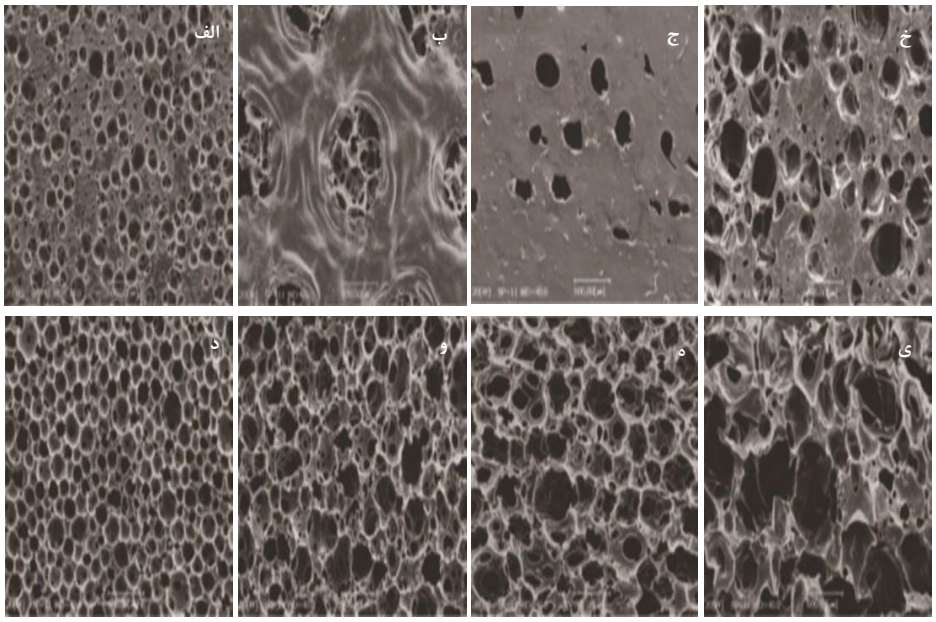
یک پانسمان فوم پلی اورتان[1] اشباع شده با پوویدون آیودین ۳ درصد (Betafoam®; Genewell, Seoul, Korea) برای غلبه بر محدودیت‌های پوشش‌های فوم حاوی نقره بر اساس این فرضیه که ویژگی‌های فیزیکی از جمله ظرفیت حفظ رطوبت و فعالیت ضد میکروبی حداقل به خوبی آن هایی است که با پانسمان‌های فوم پلی اورتان آغشته به نقره به دست می‌آید اما با هزینه و سمیت سلولی کمتر توسعه یافت (شکل ۲۹-۲). با توجه به توضیحات سازنده بر اساس داده‌های تحقیقاتی آن‌ها، غلظت بهینه PVP-I اشباع شده در پانسمان فوم پلی اورتان برای حداکثر سود درمانی با حداقل سمیت ۳ درصد بود.

گروه مؤلف در یک مطالعه آزمایشگاهی با مقایسه فعالیت ضد میکروبی و سمیت سلولی Betafoam® با فعالیت ضد میکروبی و سمیت سلولی سه پانسمان فوم حاوی نقره (Allevyn®-Ag، Mepilex®-Ag، و PolyMem®-Ag) اثربخشی Betafoam® را ارزیابی کردند. نتایج مطالعه نشان داد که Betafoam® کوچکترین اندازه منافذ، سریعترین زمان جذب مایع و بیشترین ظرفیت جذب و نگهداری مایع را در میان پانسمان‌های فوم آزمایش شده دارد (شکل ۳۰-۲). فعالیت ضد میکروبی در بین پانسمان‌ها تفاوت معنی داری نداشت (شکل‌های ۳۱-۲ و ۳۲-۲). Betafoam® در مقایسه با سایر پانسمان‌های فوم حاوی نقره آزمایش شده بهتر توسط فیبروبلاست‌ها تحمل می‌شد، اگر چه با درجاتی از سمیت سلولی همراه بود (شکل ۳۳-۲).

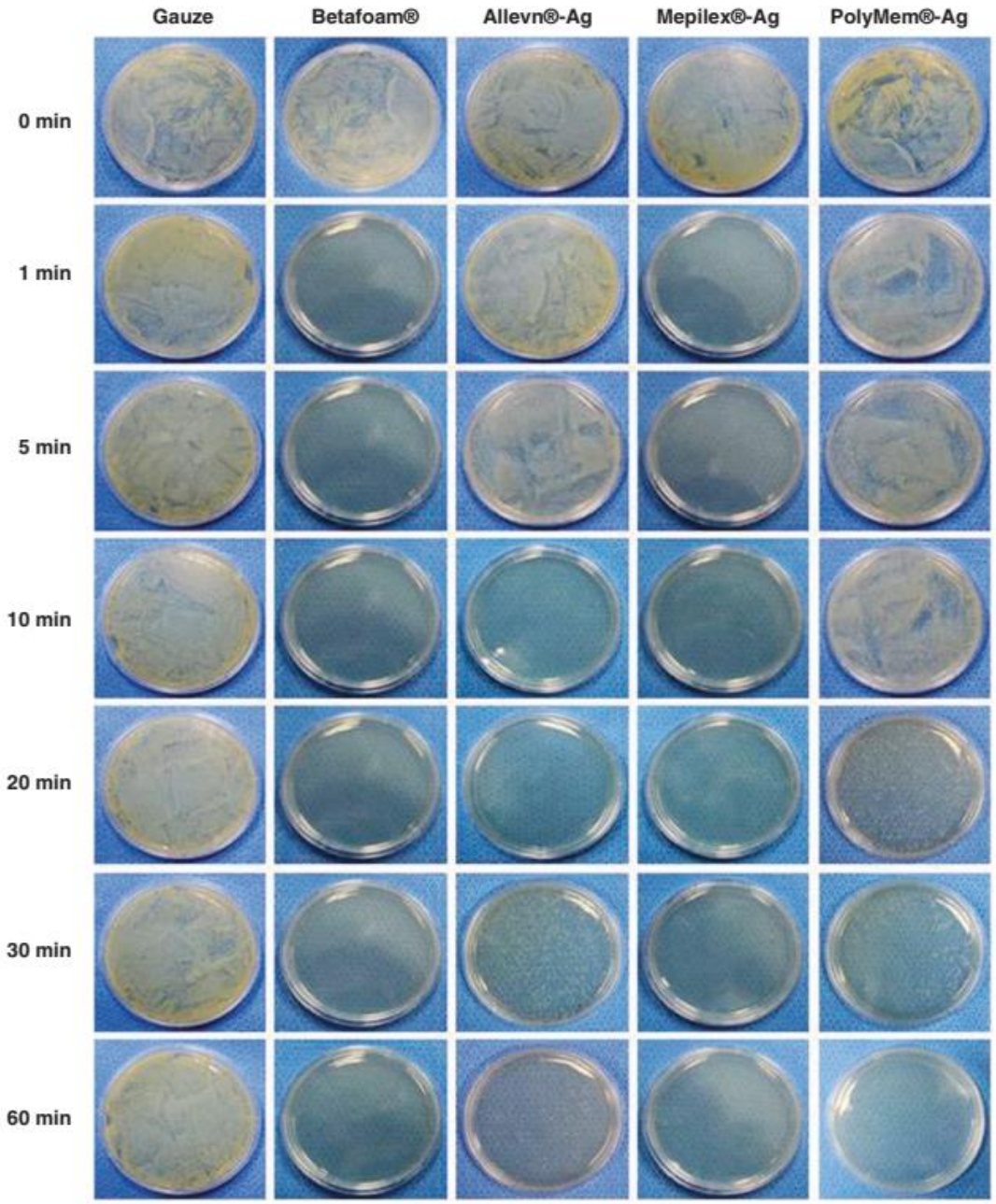
1. Polyurethane foam



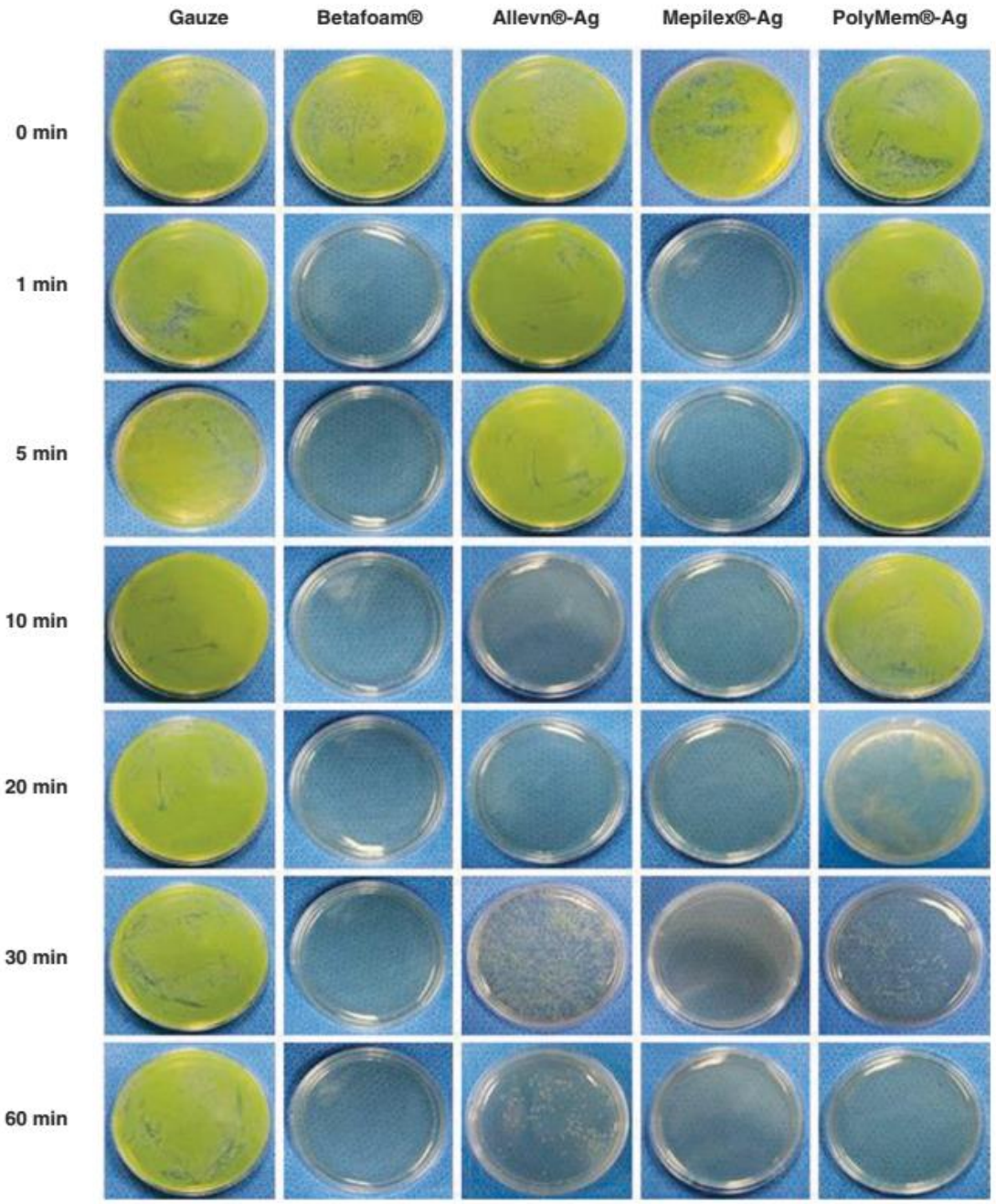
شکل ۲۹-۲. پانسمان فوم پلی اورتان آغشته به PVP-I (Betafoam®) (الف) سطح بیرونی (ب) سطح داخلی (لایه تماس).



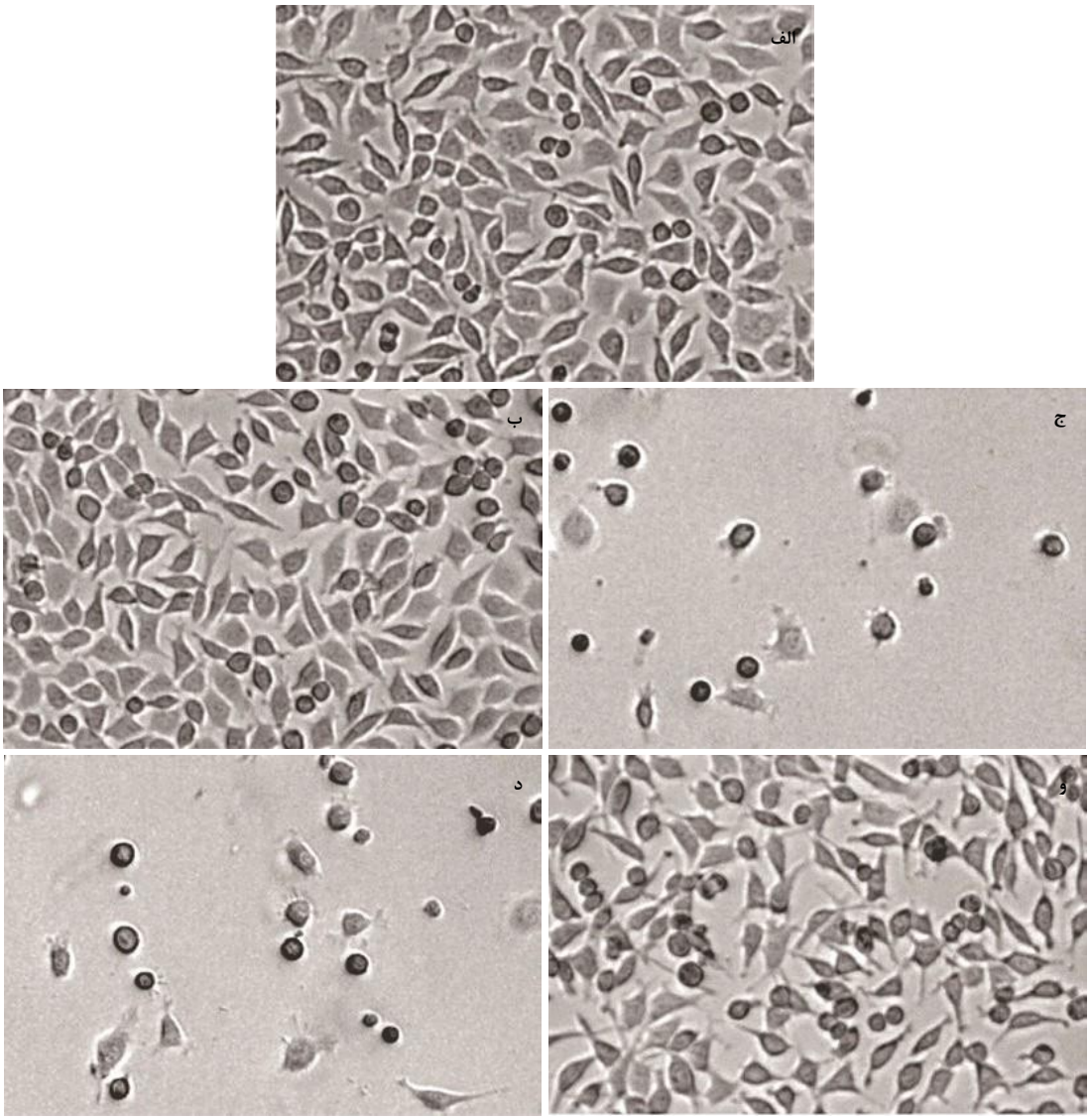
شکل ۳۰-۲. نماهای بزرگ نمایی لایه تماس زخم و لایه جذبی پانسمان (۵۰×). (الف-خ) لایه تماس زخم Betafoam®، Allevyn®-Ag، Mepilex®-Ag و PolyMem®-Ag Betafoam® کوچکترین اندازه منافذ را در لایه تماس زخم در بین نمونه‌های آزمایش شده داشت. اندازه متوسط منافذ لایه تماس زخم در Betafoam® ۱۶/۳ ± ۵۳/۲ میکرومتر (۲۵-۷۵ میکرومتر) بود. میانگین اندازه منافذ لایه تماس زخم در Allevyn®-Ag، Mepilex®-Ag و PolyMem®-Ag به ترتیب ۲۴/۱ ± ۴۷۰/۲ میکرومتر (۴۳۲-۵۰۱ میکرومتر)، ۳۲/۸ ± ۱۰۹/۰ میکرومتر (۶۷-۱۸۴ میکرومتر) و ۴۳/۹ ± ۱۵۹/۶ میکرومتر (۸۶-۲۰۴ میکرومتر). (د-ی) لایه‌ی جذبی Betafoam®، Allevyn®-Ag، Mepilex®-Ag و PolyMem®-Ag Betafoam® همچنین کوچکترین اندازه منافذ را روی لایه جذبی نشان داد. اندازه متوسط منافذ لایه جذبی در Betafoam® ۲۱/۱ ± ۷۹/۰ میکرومتر (۵۱-۱۱۲ میکرومتر) بود. میانگین اندازه منافذ لایه تماس زخم در Allevyn®-Ag، Mepilex®-Ag و PolyMem®-Ag به ترتیب ۳۶/۰ ± ۲۵۶/۸ میکرومتر (۲۰۶-۳۱۱ میکرومتر)، ۵۱/۹ ± ۳۱۱/۴ میکرومتر (۲۴۵-۳۷۶ میکرومتر) و ۴۵/۳ ± ۴۱۳/۸ میکرومتر (۳۵۳-۴۹۲ میکرومتر) بود.



شکل ۳۱-۲. نتیجه فعالیت ضد میکروبی پانسمان فوم علیه استافیلوکوکوس اورئوس. Betafoam® و Mepilex®-Ag سریعترین فعالیت ضد میکروبی را در برابر استافیلوکوکوس اورئوس نشان دادند (۹۹ درصد کاهش در ۱ دقیقه). Allevyn®-Ag و PolyMem®-Ag به ترتیب در ۱۰ دقیقه و ۲۰ دقیقه به ۹۹ درصد کاهش رسیدند. در مقابل، گروه کنترل (گاز) پس از ۱ ساعت قرار گرفتن در معرض تنها ۱۴ درصد کاهش نشان داد.



شکل ۳۲–۲. نتیجه فعالیت ضد میکروبی پانسمان فوم در برابر سودوموناس آئروژینوزا. Betafoam® و Mepilex®-Ag پس از انکوباسیون ۱ دقیقه‌ای ۹۹ درصد کاهش نشان دادند. Allevyn®-Ag و PolyMem®-Ag به ترتیب ۹۹ درصد کاهش را در ۱۰ دقیقه و ۲۰ دقیقه نشان دادند. در مقابل، پس از یک ساعت قرار گرفتن در معرض، گروه کنترل (گاز) تنها ۱۸ درصد کاهش نشان داد.



شکل ۳۳-۲. مورفولوژی فیبروبلاست پس از ۳ روز انکوباسیون با دیسک‌های پانسمان مختلف. (الف-و) کنترل، Betafoam®، Allevyn®-Ag، Mepilex®-Ag و PolyMem®-Ag (۲۰۰×). فیبروبلاست‌ها یک شکل دندریتی و دوکی شکل معمولی را در چاهک‌های تحت تأثیر Betafoam® و چاهک‌های کنترل به خود گرفتند. سلول‌های منتشر دارای سیتوپلاسم کششی با هسته‌های برجسته بودند. کمی دبری در پس زمینه مشاهده شد. از سوی دیگر، فیبروبلاست‌های کشت شده در چاهک‌های تیمار شده با پانسمان Allevyn®-A و Mepilex®-Ag شکل دندریتیک یا دوکی شکل معمولی را اتخاذ نکردند. سلول‌ها به طور کوچک ستاره‌ای و دارای سیتوپلاسم گرد یا تخم مرغی با هسته‌های نامحسوس بودند. ناحیه تهی و بقایای سلولی ذرات در پس زمینه برجسته بودند. با این حال، سلول‌های دارای PolyMem®-Ag تا حدی رسوب دوکی شکل (fusiform) فیبروبلاست را با برآمدگی (protrusion) و وینکولوم (vinculum) حفظ کردند.

انتخاب پانسمان

انتخاب مناسب‌ترین پانسمان از میان طیف وسیعی از محصولات مراقبت از زخم موجود در بازار امروز دشوار است. پس از آشنایی با ویژگی‌های اساسی دسته‌های اصلی پانسمان زخم، باید پانسمان مناسب بر اساس اطلاعات به دست آمده از معاینه زخم انتخاب شود. هیچ اصول ثابتی در انتخاب پانسمان وجود ندارد. انتخاب معمولا نه تنها با توجه به وضعیت زخم، بلکه بر اساس ترجیحات بیمار یا تیم پزشکی تعیین می‌شود.

هیچ ماده پانسمان با رویکرد به یک اندازه مناسب برای هر نوع زخم وجود ندارد. در واقع، برای هر زخم، انتخاب مواد پانسمان باید متفاوت باشد زیرا وضعیت و پیشرفت زخم در طول زمان تغییر می‌کند.

برای زخم‌های خشک، مواد پانسمان که می‌توانند رطوبت زخم را تامین کنند، مانند هیدروژل‌ها یا هیدروکلوئیدها مطلوب هستند. پانسمان‌های هیدروفیبر یا فوم برای زخم هایی که به شدت ترشح دارند، خوب هستند و مواد پانسمان که قادر به لیز کردن بافت نکروزه هستند (مانند پانسمان‌های ژل یا پانسمان‌های حاوی کلاژناز) را می‌توان برای زخم هایی که نیاز به دبریدمان دارند استفاده کرد. گاهی اوقات، ممکن است مراقبت کننده نیاز داشته باشد تا در صورت لزوم یک نوع پانسمان مناسب را طراحی و استفاده کند. زخم‌های عفونی می‌توانند از پانسمان‌های ضد میکروبی مانند پانسمان‌های حاوی نقره یا PVP-I بهره مند شوند. با این حال، استفاده همیشگی از پانسمان‌های ضد میکروبی بر روی زخم‌های تمیز بدون هیچ نشانه‌ای از عفونت می‌تواند فعالیت و عملکرد سلول‌های طبیعی را به دلیل سمیت سلولی اجزای ضد میکروبی کاهش دهد.

مهمترین نکته‌ای که در تعیین مراقبت موضعی بهینه زخم باید مورد توجه قرار گیرد، بررسی وضعیت عفونت زخم است.

زخم‌های عفونی

یک زخم تمیز یا کلونیزه (عفونی) را می‌توان با هر نوع پانسمان زخم به طور ایمن پانسمان کرد، اگر چه پانسمان‌های نگهدارنده رطوبت معمولاً نسبت به پانسمان‌های با گاز برای بهبود زخم مفید تر هستند. از طرفی زخم عفونی را نباید مسدود کرد و باید حداقل روزی یک بار تعویض پانسمان انجام شود. دبریدمان باید به طور همزمان انجام شود. انتخاب‌های مناسب برای پانسمان شامل پانسمان‌های گاز مرطوب به خشک[1]، پانسمان‌های گازی با مواد ضد میکروبی اضافی[2]، آلژینات‌ها یا هیدروفیبرها[3] یا پانسمان‌های ضد میکروبی[4] است. جزئیات بیشتر در مورد مدیریت زخم‌های عفونی در فصل ۹ توضیح داده خواهد شد.

زخم‌های غیرعفونی

برای تعیین مناسب‌ترین مراقبت موضعی زخم برای زخم‌های غیر عفونی باید به دو سوال کلیدی پاسخ داد: ترشح یا عدم ترشح[5] و بافت جوانه‌ای یا نکروزه[6].

زخم با ترشح نیاز به پانسمان با قابلیت جذب رطوبت و محافظت از اطراف زخم از مسره شدن را دارد. یک زخم بدون ترشح نیاز به یک پانسمان دارد که رطوبت را تامین کند یا از هدر رفت مایع جلوگیری کند.

یک زخم با بافت جوانه‌ای نیاز به پانسمانی دارد که رطوبت زخم را تامین کند و از زخم در برابر آسیب محافظت کند. زخم نکروزه نیاز به دبریدمان دارد. اگر دبریدمان اتولیتیک نیاز باشد، باید یک پانسمان نگهدارنده رطوبت انتخاب شود و ممکن است برای چند روز در محل باقی بماند. اگر دبریدمان آنزیمی نیاز شود، گاز با یک تا سه بار تعویض پانسمان در روز مناسب است. اگر دبریدمان مکانیکی مورد نظر باشد، ممکن است از یک پانسمان گاز مرطوب به خشک استفاده

1. Wet-to-dry gauze dressings
2. Gauze dressings with additional antimicrobials
3. Alginates/hydrofibers
4. Antimicrobial dressings
5. Draining/nondraining
6. Granular/necrotic

شود. یک پانسمان مناسب زخم باید با در نظر گرفتن دو نکته کلیدی تصمیم گیری و ویژگی‌های پانسمان زخم انتخاب شود.

بر اساس دو نکته کلیدی، زخم‌های غیر عفونی را می‌توان به چهار دسته دسته بندی کرد.

۱- دارای بافت جوانه‌ای و بدون ترشح: زخم‌ها همانطور که انتظار می‌رود بهبود می‌یابند. بافت جوانه‌ای و اطراف زخم باید محافظت شود. ممکن است به رطوبت اضافی نیاز داشته باشد یا باید از یک پانسمان انسدادی استفاده شود. گازهای آغشته به رطوبت، فیلم‌ها و هیدروژل‌ها را می‌توان استفاده کرد.

۲- دارای بافت جوانه‌ای و با ترشح: بافت جوانه‌ای و اطراف زخم باید محافظت شوند. باید یک پانسمان با جذب بالا به کاربرده شود. در صورت ترشح شدید، عفونت ممکن است وجود داشته باشد. گازها، آلژینات‌ها یا هیدروفیبرها، فوم‌های نیمه تراوا و هیدروکلوئیدها را می‌توان استفاده کرد.

۳- نکروتیک و بدون ترشح: زخم‌های نکروزه بدون ترشح نیاز به دبریدمان اتولیتیک یا آنزیمی و نرم شدن اسکار دارند. ممکن است به رطوبت اضافی نیاز داشته باشند. گازهای مرطوبت، فیلم‌ها، هیدروژل‌ها و هیدروکلوئیدها را می‌توان به کار برد.

۴- نکروتیک و با ترشح: زخم‌های نکروزه با ترشح نیاز به دبریدمان، جذب و محافظت از بافت اطراف دارند. زخم نکروزه با ترشح باید با دقت زیادی برای علائم و نشانه‌های عفونت بررسی شود. گازها و آلژینات‌ها یا هیدروفیبرها باید انتخاب شوند. اگر آلوده نباشند، فوم‌ها و هیدروکلوئیدها نیز می‌توانند در نظر گرفته شوند.

سایر ملاحظات

ویژگی‌های زخم و پوست باید در نظر گرفته شود. زخم‌های عمیق معمولاً برای جلوگیری از تشکیل آبسه با گاز یا آلژینات یا هیدروفیبر به پر کردن سبک نیاز دارند. زخم‌های تونلی نیز با پانسمان‌های گازی یا آلژینات یا هیدروفیبر و تعویض مکرر پانسمان به بهترین شکل درمان می‌شوند. برای افرادی که پوست شکننده دارند باید از چسب‌ها و پانسمان‌های چسبنده خودداری شود.

پزشکان همچنین باید تأثیر اقتصادی انتخاب پانسمان و دفعات تغییر پانسمان را در نظر بگیرند. پانسمان بهینه برای یک زخم غیر عفونی باید به کمترین دفعات تعویض پانسمان نیاز داشته باشد. با این حال، زخم‌های عفونی باید حداقل یک بار در روز تعویض شوند.

در دسترس بودن پانسمان و محل زخم از دیگر عواملی است که در انتخاب پانسمان باید در نظر گرفته شود. اگر دسته خاصی در دسترس نباشد، بهترین جایگزین بعدی باید انتخاب شود. زخم‌ها در یک ناحیه بسیار متحرک یا در ناحیه‌ای که برای ثابت کردن مناسب نیست ممکن است به بهترین وجه با پانسمان‌های چسبنده کنترل شوند.

مطالعه بیشتر

Akita S, Akino K, Imaizumi T, et al. A polyurethane dressing is beneficial for split-thickness skin-graft donor wound healing. Burns. 2006;32(4):447–51.

Banerjee J, Das Ghatak P, Roy S, et al. Improvement of human keratinocyte migration by a redox active bio- electric dressing. PLoS One. 2014;9:e89239.

Banerjee J, Das Ghatak P, Roy S, et al. Silver-zinc redox- coupled electroceutical wound dressing disrupts bacterial biofilm. PLoS One. 2015;10: e0119531.

Barker AT, Jaffe LF, Vanable JW Jr. The glabrous epidermis of cavies contains a powerful battery. Am J Phys. 1982;242: R358–66.

Barki KG, Das A, Dixith S, et al. Electric field-based dressing disrupts mixed-species bacterial biofilm infection and restores functional wound healing. Ann Surg. 2019; 269:756–66.

Barnett A, Berkowitz RL, Mills R, Vistnes LM. Comparison of synthetic adhesive moisture vapor permeable and fine mesh gauze dressings for split thickness skin graft donor sites. Am J Surg. 1983;145(3):379–81.

Beele H, de la Brassine M, Lambert J, et al. A prospective multicenter study of the efficacy and tolerability of cryopreserved allogenic human keratinocytes to treat venous leg ulcers. Int J Low Extrem Wounds. 2005; 4:225–33.

Blackman JD, Senseng D, Quinn L, Mazzone T. Clinical evaluation of a semipermeable polymeric membrane dressing for the treatment of chronic diabetic foot ulcers. Diabetic Care. 1994; 17:322–5.

Blount AL, Foster S, Rapp DA, et al. The use of bioelectric dressings in skin graft harvest sites: a prospective case series. J Burn Care Res. 2012;33:354–7.

Bolton L, McNees P, van Rijswijk L, et al. Wound-healing outcomes using standardized assessment and care in clinical practice. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2004;31(2):65–71.

Bourguignon GJ, Bourguignon LY. Electric stimulation of protein and DNA synthesis in human fibroblasts. FASEB J. 1987;1: 398–402.

Bourguignon GJ, Jy W, Bourguignon LY. Electric stimulation of human fibroblasts causes an increase in Ca2+ influx and the exposure of additional insulin receptors. J Cell Physiol. 1989;140: 379–85.

Burd A, Kwok CH, Hung SC, et al. A comparative study of the cytotoxicity of silver-based dressings in mono- layer cells, tissue explant, and animal models. Wound Repair Regen. 2007; 15:94–104.

Cole W. Human acellular dermal matrix paired with silver zinc coupled electroceutical dressing results in rapid healing of complicated diabetic wounds of mixed etiology: a novel case series. Wounds. 2016; 28:241–7. Colebrook L, Hood AM. Infection through soaked dressings. Lancet. 1948; 252:682–3.

Costerton JW, Ellis B, Lam K, et al. Mechanism of electrical enhancement of efficacy of antibiotics in killing biofilm bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38:2803–9.

Davies P, Rippon M. Comparison of foam and hydrocolloid dressings in the management of wounds: a review of the published literature. World-wide wounds. 2010

Demirtas Y, Yagmur C, Soylemez F, et al. Management of split thickness skin graft donor site: a prospective clinical trial for comparison of five different dressing materials. Burns. 2010;36(7):999–1005.

Disa JJ, Alizadeh K, Smith JW, et al. Evaluation of a combined calcium sodium alginate and bioocclusive membrane dressing in the management of split thickness skin graft donor sites. Ann Plast Surg. 2001;46(4):405–8.

Doyle JW, Roth TP, Smith RM, et al. Effects of calcium alginate on cellular wound healing process modeled in vitro. J Biomed Mater Res. 1996;32: 561–8.

Fletcher J. Understanding wound dressings: foam dressings. Nurs Times. 2005; 101:50–1.

Fong J, Wood F. Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. Int J Nanomedicine. 2006; 1:441–9.

Gomez JH, Schumacher J, et al. Effects of 3 biologic dressings on healing of cutaneous wounds on the limbs of horses. Can J Vet Res. 2004; 68:49–55.

Han SK, Kim HR, Kim WK. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells: a pilot study. Wound Repair Regen. 2010; 18:342–8.

Han SK, Kim JB, Park H, et al. The effect of hyaluronic acid on fibroblast proliferation in vitro and skin wound healing in vivo. J Korean Soc Plast Reconstr Surg. 2002; 29:211–7.

Han SK, You HJ. Wound coverage using advanced technology in Korea. J Korean Med Assoc. 2011;54:594–603. Harding KG, Krieg T, Eming SA, et al. Efficacy and safety of the freeze dried cultured human keratinocyte lysate, Lypho Derm 0.9%, in the treatment of hard to heal venous leg ulcers. Wound Repair Regen. 2005; 13:138–47.

Hatchett DW, Josowicz M. Composites of intrinsically conducting polymers as sensing nanomaterials. Chem Rev. 2008; 108:746–69.

Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibro- blasts treated with high glucose is associated with increased formation of l-lactate. Wound Repair Regen. 1998; 6:135–41.

Huang S, Maher VM, McCormick JJ. Extracellular Ca^{2+} stimulates the activation of mitogen-activated protein kinase and cell growth in human fibroblasts. Biochem J. 1995; 310:881–5.

Innes ME, Umraw N, Fish JS, et al. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. Burns. 2001;27(6):621–7.

Isser off RR, Dahle SE. Electrical stimulation therapy and wound healing: where are we now? Adv Wound Care (New Rochelle). 2012; 1:238–43.

Jung JA, Han SK, Jeong SH, et al. In vitro evaluation of Betafoam, a new polyurethane foam dressing. Adv Skin Wound Care. 2017;30(6):262–71.

Jung JA, Yoo KH, Han SK, et al. Evaluation of the efficacy of highly hydrophilic polyurethane foam dressing in treating a diabetic foot ulcer. Adv Skin Wound Care. 2016;29(12):546–55.

Khouri C, Kotzki S, Roustit M, et al. Hierarchical evaluation of electrical stimulation protocols for chronic wound healing: an effect size meta-analysis. Wound Repair Regen. 2017; 25:883–91.

L
ansdown AB. Metallothioneins: potential therapeutic aids for wound healing in the skin. Wound Repair Regen. 2002; 10:130–2.
Leaper DJ. Silver dressings-their role in wound management. Int Wound J. 2006; 3:282–94.

Lin F, Baldessari F, Gyenge CC, et al. Lymphocyte electrotaxis in vitro and in vivo. J Immunol. 2008;181:2465–71.

LohsiriwatV, ChuangsuwanichA. Comparison of the ionic silver-containing hydrofiber and paraffin gauze dressing on split-thickness skin graft donor sites. Ann Plast Surg. 2009;62:421–2.

Maijer A, Gessner A, Trumpatori B, et al. Bioelectric dressing supports complex wound healing in small animal patients. Top Companion Anim Med. 2018;33:21–8.

May SR. An algorithm for wound management with natural and synthetic dressings. In: Krasner D, editor. Chronic Wound care: a clinical source book for healthcare professionals. King of Prussia. PA: Health Management Publications, Inc; 1990.

Mazzone T, Blackman JD. Evaluation of a new loaded foam membrane on the healing rate of diabetic foot ulcers. In: Presented at the 1st joint meeting of the Wound Healing Society and the European tissue repair society. Amsterdam, The Netherlands; 1993.

McNeil SE, Hobson SA, Nipper V, et al. Functional calcium-sensing receptors in rat fibroblasts are required for activation of SRC kinase and mitogen- activated protein kinase in response to extracellular calcium. J BiolChem. 1998;273:1114–20.

Mertz PM, Alvarez OM, Smerbeck RV, et al. A new in vivo model for the evaluation of topical antiseptics on superficial wound. Arch Dermatol. 1984;120:58–62.

Moon CH, Crabtree TG. New wound dressing techniques to accelerate healing. Curr Treat Options Infect Dis. 2003;5:251–60.

Mooney EK, Lippitt C, Friedman J. Silver dressings. Plast Reconstr Surg. 2006;117:666–9.

Münter KC, Beele H, Crespi A, et al. Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing. J

Wound Care. 2006;15:199–206.

Namgoong S, Jung JE, Yoon YD, et al. Highly hydrophilic polyurethane foam dressing versus early hydrophilic polyurethane foam dressing on skin graft donor site Healing in patients with diabetes: an exploratory clinical trial. Adv Skin Wound Care. 2020;33(6):319–23.

Niedner R, Schöpf E. Inhibition of wound healing by antiseptics. Br J Dermatol. 1986;115:41–4.

Nishimura KY, Isseroff RR, Nuccitelli R. Human keratinocytes migrate to the negative pole in direct cur- rent electric fields comparable to those measured in mammalian wounds. J Cell Sci. 1996;109(Pt 1):199–207.

Nuccitelli R. Endogenous electric fields in embryos during development, regeneration and wound healing. Radiat Prot Dosim. 2003a;106:375–83.

Nuccitelli R. A role for endogenous electric fields in wound healing. Curr Top Dev Biol. 2003b;58:1–26.

Ohura N, Ichioka S, Nakatsuka T, Shibata M. Evaluating dressing materials for the prevention of shear force in the treatment of pressure ulcers. J Wound Care. 2005;14:401–4.

Orida N, Feldman JD. Directional protrusive pseudopodial activity and motility in macrophages induced by extra-cellular electric fields. Cell Motil. 1982;2:243–55.

Paddle-Ledinek JE, Nasa Z, Cleland HJ. Effect of different wound dressings on cell viability and proliferation. Plast Reconstr Surg. 2006;117:110S–8S.

Roberts GH, Hammad LH, Haggan G, et al. Hydrocellular against non-adherent dressings to treat diabetic foot ulcers. A randomised controlled study [11th ETRS Annual Conference]. Wound Repair Regen. 2001;9:402.

Seaman S. Dressing selection in chronic wound management. J Am Podiatr Med Assoc. 2002;92:24–33.

Son JW, Koo DY, Han SK. Bioelectric dressing on skin graft donor sites: a pilot clinical trial. J Wound Management and Res. 2022;18(2):92–7.

Sugimoto M, Maeshige N, Honda H, et al. Optimum microcurrent stimulation intensity for galvanotaxis in human fibroblasts. J Wound Care. 2012;21:5–10.

Taylor BA. Selecting wound healing products: choices for long-term care settings. Adv Nurse Pract. 2003;11:63–6.

Voineskos SH, Ayeni OA, McKnight L, Thoma A. Systematic review of skin graft donor site dressings. Plast Reconstr Surg. 2009;124(1):298–306.

Weber RS, Hankins P, Limitone E, et al. Split-thickness skin graft donor site management: a randomized prospective trial comparing a hydrophilic polyurethane absorbent foam dressing with a petrolatum gauze dressing. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 1995;121(10):1145–9.

Whitcomb E, Monroe N, Hope-Higman J, et al. Demonstration of a microcurrent-generating wound. care device for wound healing within a rehabilitation center patient population. J Am Coll Clin Wound Spec. 2013;4:32–9.

Wiegand C, Hipler UC. A superabsorbent polymercontaining wound dressing efficiently sequesters MMPs and inhibits collagenase activity in vitro. J Mater Sci Mater Med. 2013;24:2473–8.

Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27:1047–53.

Winter GD. Epidermal regeneration studied in the domestic pig. In: Rovee D, Maibach H, editors. Epidermal Wound Healing. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1972.

Wright B, Lam K, Buret A, et al. Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis, and healing. Wound Repair Regen. 2002;10:141–51.

Wynne R, Botti M. Effect of three wound dressings on infection, healing comfort, and cost in patients with sternotomy wounds: a randomized trial. Chest. 2004;125:43–9.

Yager DR, Nwomeh BC. The proteolytic environment of chronic wounds. Wound Repair Regen. 1999;7:433–41.

Zehrer CL, Holm D, Solfest SE, Walters SA. A comparison of the in vitro moisture vapour transmission rate and in vivo fluid-handling capacity of six adhesive foam dressings to a newly reformulated adhesive foam dressing. Int Wound J. 2014;11:681–90.

فصل ۳

پیوند درم بیولوژیک

خلاصه

در برنامه ریزی بازسازی برای زخم‌ها، تلاش‌ها باید شامل انتخاب ایمن‌ترین و کم تهاجمی‌ترین روش با هدف دستیابی به نتایج عملکردی و زیبایی بهینه باشد. اگرچه می‌توان از روش‌های مختلفی برای پوشاندن نقص‌ها استفاده کرد، پیوند پوست عموماً ساده و نسبتاً کم عارضه است. با این حال، دو نگرانی اصلی پیوند پوست، تطابق ضعیف رنگ‌ها در محل گیرنده و عوارض ناحیه اهداکننده است. برای به حداقل رساندن محدودیت‌های پیوند پوست کلاسیک، مؤلف از یک پیوند درم اتوژن[1] استفاده کرد که یک پیوند پوستی بدون اپیتلیال است که نتایج امیدوارکننده‌ای در مورد پوشش زخم‌های کوچک تا متوسط به همراه داشت. جنبه‌های مهم این روش شامل بازگشت فوری اپیدرم به محل اهدا کننده، در نتیجه غلبه بر عوارض ناحیه اهداکننده و به حداقل رساندن عدم تطابق رنگدانه بین پیوند و پوست اطراف با بازگرداندن بخش اپیدرمی محل گیرنده از طریق القای اپیتلیالیزه شدن از پوست مجاور است. برای سهولت بیشتر پیوند درم اتوژن، مؤلف از درم آلوژنیک و مصنوعی برای پیوندهای سطحی نیز استفاده کرده است. بر اساس تجربه مؤلف، پذیرش درم آلوژنیک توسط بستر زخم دشوار است. علاوه بر این، اسکار ایجاد شده پس از بهبود زخم معمولاً رضایت بخش نیست. در مورد درم مصنوعی، نتایج بالینی به طور کلی قابل قبول است. اسفنج کلاژن و ورق اسید هیالورونیک دو ماده تجاری اصلی

1. Autogenous dermis graft

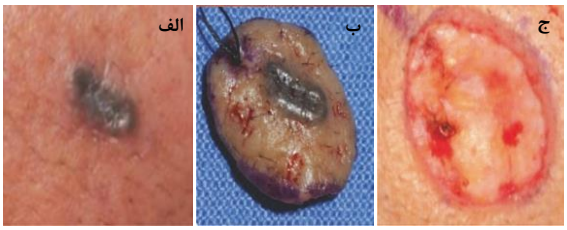
هستند که اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این فصل، مؤلف قابلیت اطمینان این پیوندهای درم بیولوژیک را برای پوشش زخم ارائه می‌کند.

انتخاب صحیح روش بازسازی برای نقص‌های پوستی و بافت نرم به ویژه در مواردی که صورت درگیر است، کلید دستیابی به نتایج موفقیت آمیز می‌باشد. به عنوان مثال، جراحی برداشتن سرطان پوست روی صورت، نقص پوست و بافت نرم را به جا می‌گذارد که نیاز به بازسازی دارد (شکل ۱-۳). در برنامه ریزی بازسازی برای زخم‌ها، تلاش‌ها باید شامل انتخاب ایمن‌ترین و کم تهاجم‌ترین روش با هدف دستیابی به عملکردی بهینه و زیبایی باشد. از روش‌های مختلفی برای پوشاندن نقص‌ها می‌توان استفاده کرد، مانند ترمیم ثانویه[1]، ترمیم‌های اولیه[2]، پیوند پوست و فلپ‌های موضعی.

ترمیم ثانویه معمولاً اسکارهای بدنما و نامطلوب به جا می‌گذارد. پوست تیره تر بیشتر مستعد ایجاد اسکار هیپرتروفیک یا تشکیل کلوئید است. اندازه و شکل نقص پوستی نقش ترمیم اولیه را محدود می‌سازد. فقط نقص‌های کوچک با اشکال بیضوی پس از ترمیم اولیه نتایج رضایت بخشی به دست می دهد.

فلپ موضعی معمولاً به عنوان درمان انتخابی برای پوشاندن یک نقص کوچک صورت در نظر گرفته می‌شود زیرا ممکن است مزایای متعددی مانند کاهش جمع شدگی اسکار و تطابق رضایت بخش کانتور، رنگ و بافت داشته باشد. با این حال، در برخی موارد، فلپ موضعی، عمدتاً به دلیل محدودیت اندازه و قوس چرخش، به ویژه در بیماران جوان، امکان پذیر نیست.

طراحی ضعیف فلپ و برش‌های نامناسب ممکن است باعث ایجاد اسکارهای غیرقابل قبول، تناقض با زیر واحدهای زیبایی‌شناختی و تغییر شکل در مناطقی شود که درمان آن دشوار است. علاوه بر این، ضعف در خون رسانی فلپ و پوشش ناقص زخم که به دلیل آزادسازی[3] ناکافی ایجاد شده است، بسته نشدن نواحی عمقی، کشش بیش از حد، یا نزدیک سازی ناکافی لبه‌های زخم عوامل زمینه ساز ناکافی نتایج نامطلوب می‌باشند.



شکل ۱-۳. از آن جایی که صورت شایع‌ترین محل سرطان پوست است، نتایج زیبایی و همچنین درمان کامل باید در انتخاب روش درمانی در نظر گرفته شود. (الف-ج) نقص پوست و بافت نرم که در اثر برداشتن یک کارسینوم سلول بازال روی صورت ایجاد شده است.

پیوند پوست معمولاً ساده و نسبتاً کم عارضه است. پیوند پوست ساده‌ترین و مطمئن‌ترین راه برای به دست آوردن پوشش مناسب زخم می‌باشد. با این حال، دو نگرانی اصلی پیوند پوست، تطابق ضعیف رنگ‌ها در محل گیرنده و عوارض ناحیه اهداکننده از جمله درد، ناراحتی و اسکار هیپرتروفیک است. عدم تطابق عمده رنگدانه‌ها در پیوندها با ضخامت نسبی به ویژه در بیماران با پوست تیره از جمله آسیایی‌ها رایج است. عوامل متعددی ممکن است در عدم تطابق رنگ پیوند پوست معمولی نقش داشته باشند. این موارد شامل میزان ملانین، میزان انتقال ملانوزوم‌ها به

1. Secondary intention
2. Primary closures
3. Undermining

کراتینوسیت‌ها و تعداد ملانوسیت‌ها می‌باشد. از آن جایی که ملانوسیت‌ها در لایه سلولی بازال اپیدرم قرار دارند، منشأ چنین عدم تطابق رنگی در ملانین اپیدرمی است. از آن جا که پیوندهای پوستی معمولی که به مکان‌های جدید منتقل می‌شوند، ویژگی اپیدرمی خود را حفظ می‌کنند، تفاوت رنگدانه با پوست اطراف اجتناب ناپذیر است.

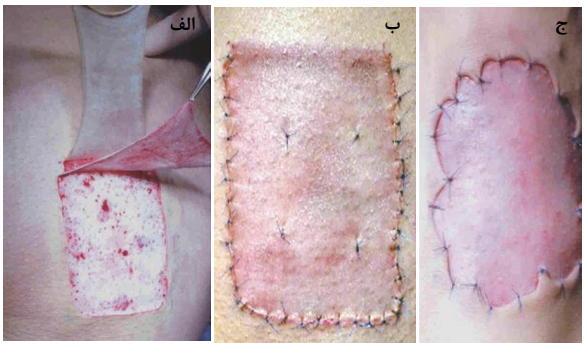
برای به حداقل رساندن محدودیت‌های پیوند پوست کلاسیک، مؤلف از پیوندهای درم اتوژن، آلوژن و مصنوعی برای زخم‌های کوچک تا متوسط استفاده کرده است. در این فصل، مؤلف قابل اعتماد بودن پیوندهای درمی بیولوژیک برای پوشش زخم را ارائه می‌کند.

پیوند درم اتوژن

مؤلف یک پیوند درم اتوژن درست کرد که یک پیوند پوست داپیتلیالیزه شده می‌باشد و نتایج امیدوارکننده‌ای را در مورد پوشش زخم‌های کوچک تا متوسط گزارش کرده است. جنبه‌های مهم این روش شامل بازگشت فوری اپیدرم به محل اهدا کننده، در نتیجه غلبه بر عوارض ناحیه اهدا کننده و به حداقل رساندن عدم تطابق رنگدانه‌ای بین پیوند و پوست اطراف با ترمیم بخش اپیدرمال محل گیرنده از طریق القای اپیتلیالیزه شدن اپیدرم پوست اطراف است.

تکنیک جراحی

پس از دبریدمان شارپ محل گیرنده، پوست و بافت زیر جلدی حاشیه زخم به طول تقریبی ۵ میلی‌متر در امتداد محیط آزادسازی می‌شود. پس از هموستاز دقیق، اندازه نقص محل گیرنده اندازه گیری می‌شود. یک فلپ نازک اپیدرمی روی ناحیه گلوتئال[1] یا لترال ران با استفاده از درماتوم زیمر که در آن ضخامت ۰/۰۱ اینچ تنظیم می‌شود، برداشته می‌شود. سپس تیغه به ۰/۰۱۶/۰۲۰- اینچ تنظیم می‌شود و درم مورد نظر برای پیوند جدا می‌شود. همان فلپ اپیدرمی که قبلاً بلند شده است در محل اهدا کننده جایگزین می‌شود و با پرولن[2] بخیه می‌شود. درم برداشته شده با توجه به اندازه و شکل نقص از جمله ناحیه آزادسازی شده تنظیم شده و به محل دریافت کننده منتقل می‌شود. لبه پیوند درم داخل لبه‌ی آزاد شده زخم گذاشته می‌شود و به بستر زخم در تمام دور تا دور نقص پوستی با نخ‌های پلی دیوکسانون (PDS)[3] بخیه می‌شود. سپس پوست حاشیه‌ای آزادسازی شده روی درم پیوند شده با استفاده از بخیه‌های پرولن به درم زیرین ثابت می‌شود (شکل ۲-۳). بخیه‌های پوست پس از حدود ۵ تا ۷ روز برداشته می‌شوند تا رد بخیه به حداقل برسد. پس از بهبود زخم، برای ۳ تا ۶ ماه اول از تابش نور خورشید با استفاده از عوامل ضد آفتاب محافظت می‌شود.



شکل ۲-۳. پیوند درم اتوژن. (الف) ابتدا فلپ نازک اپیدرمی از محل اهدا کننده جدا شده سپس درم مورد نظر در همان ناحیه جدا می‌گردد (ب) فلپ اپیدرمی بلند شده به محل اهدا کننده برگردانده می‌شود (ج) لبه پیوند درم به حاشیه زخم آزادسازی شده وارد می‌شود و در امتداد محیط نقص پوستی به بستر زخم ثابت می‌گردد.

1. Gluteal area
2. Prolene
3. Polydioxanone (PDS)

اندیکاسیون[1]

پیوند درم در هر موردی از نقص‌های پوستی با اندازه کوچک تا متوسط (کوچکتر از ۵۰ سانتی‌متر مربع بر اساس تجربه مؤلف) که کاندید پیوند معمولی پوست هستند، استفاده می‌شوند. به طور خاص، پیوند درم احتمالاً بیشترین نقش بازسازی خود را در نواحی در معرض دید مانند صورت، گردن، ساعد و دست‌ها دارد. در زخم‌های نسبتاً بزرگ، بازگشت بیماران به فعالیت‌های عادی روزانه شان احتمالاً به تأخیر می‌افتد، زیرا اپیتلیالیزه شدن پیوند زمان بیشتری می‌برد. هیچ اطلاعاتی در مورد اهمیت اندازه یا ضخامت درم وجود ندارد که بتواند زخم را بدون اسکار ترمیم کند. تحقیقات بیشتری در مورد این موضوع مورد نیاز است.

یک زخم تمام ضخامت کوچک که با ترمیم ثانویه ترمیم می‌یابد، گاهی اوقات باعث ایجاد اسکار قابل قبول در نواحی از پوست که مقعر است، می‌شود. با این حال، در برخی از زخم‌ها به ویژه در پوست آسیب دیده و شکننده، یک دوره چند هفته‌ای یا چند ماهه برای بهبودی کامل لازم است. زخم‌های روی نواحی محدب پوست با ترمیم ثانویه نسبتاً ضعیف بهبود می‌یابند (اسکار فرورفته)[2]. جمع شدگی زخم حاصل شده که یک جزء مهم بالینی در ترمیم زخم می‌باشد یک عارضه غیر معمول نیست.

مطالعه بالینی

مؤلف کارایی پیوند درم مورد استفاده برای پوشش زخم را با پیوند معمولی پوست ارزیابی کرد. پیوند درم اتوژن برای ۵۳ بیمار، در محدوده سنی ۶ تا ۶۱ سال (متوسط ۳۶/۵ سال) انجام شد. اندازه زخم بین ۲/۷ تا ۴۲/۰ سانتی‌متر مربع بود. محل‌های دریافت کننده شامل صورت، ساعد، دست‌ها، اندام تحتانی و پشت بودند. یک عمل پیوند پوستی با ضخامت نسبی به طور همزمان بر روی زخم هایی با اندازه و محل تقریباً مشابه پیوند درم در ۳۳ بیمار انجام شد. اندازه زخم پیوند معمولی پوست از ۲/۳ تا ۴۲/۰ سانتی‌متر مربع متغیر بود.

گرفتن پیوند در همه بیماران در هر دو گروه کامل بود. در ۲ تا ۳ روز اول پر شدن مجدد رگ‌ها و خونریزی‌های چند نقطه‌ای در درم پیوند شده مشاهده شد. اپیتلیالیزاسیون مجدد به تدریج از محیط به مرکز درم پیوند شده رخ داد. کل زخم پیوند درم پس از پیوند در عرض ۱۱ تا ۲۰ روز (میانگین ۱/۹ ± ۱۵/۵ روز) دوباره اپیتلیالیزه شد. زخم‌های پیوند شده پوستی بین ۷ تا ۱۶ روز (به طور متوسط ۱/۶ ± ۱۱/۸ روز) بهبود یافتند. در پیگیری طولانی مدت، ویژگی‌های پوستی با کیفیت خوب در پیوند درم به دست آمد. مقایسه اسکارها در محل دریافت کننده نشان داد که پیوند درم از نظر رنگدانه، ارتفاع و عروقی نسبت به پیوند معمولی پوست برتری دارد. هیچ تفاوت قابل توجهی در انعطاف پذیری[3] تشخیص داده نشد. رضایت بیماران در گروه پیوند درم نیز بهتر از گروه پیوند پوست بود. در مورد مکان‌های اهدا کننده، نتایج پیوند درم نیز رضایت بخش بود. تمام نقاط اهداکننده پیوند درم ظرف ۹ روز (به طور متوسط ۰/۸ ± ۷/۵ روز) بهبود یافتند. در مقابل، پیوند معمولی پوستی به ۱۱ تا ۱۶ روز برای بهبودی نیاز داشت (میانگین ۱/۱ ± ۱۲/۸ روز). علاوه بر این، محل‌های اهدا کننده پیوند درم از نظر کیفیت اسکار و رضایت بیمار نسبت به پیوند پوست برتر بود. هیچ عارضه قابل توجهی و هیچ اسکار مربوط به عملکرد در هر دو گروه وجود نداشت (شکل ۳-۳ و ۳-۴).

---

1. Indication
2. Depressed scar
3. Pliability



شکل ۳–۳. یک محل اهداکننده فلپ جزیره‌ای توسط پیوند درم پوشیده شده بود. (الف) نمای سه روزه بعد از عمل. (ب) نمای دو ماهه بعد از عمل (ج) نمای هشت ماهه پس از عمل (د) نمای چهارده ماهه پس از عمل، که تطابق رنگی عالی را با پوست مجاور نشان می‌دهد.

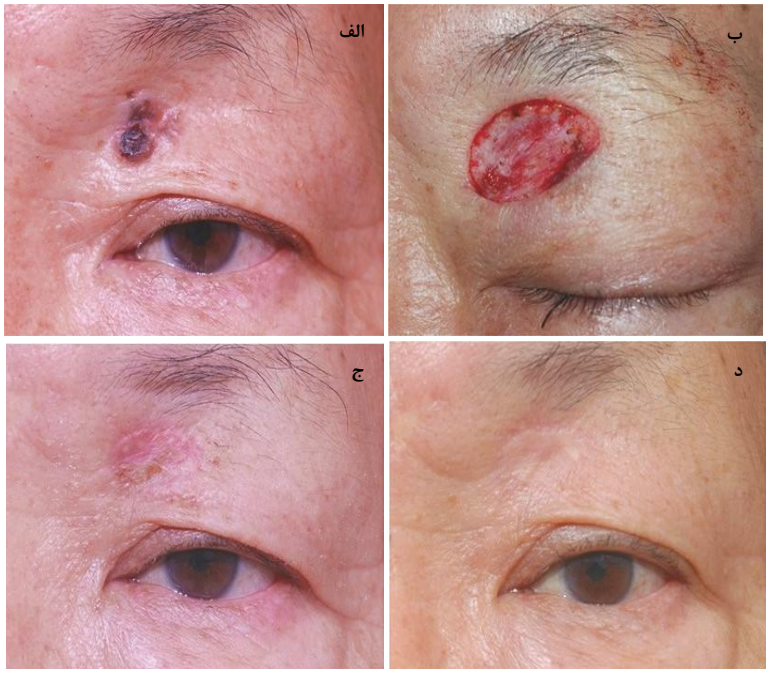


شکل ۴–۳. نقص پوستی تمام ضخامت ناحیه پشت گوش که توسط پیوند درم بهبود یافت. (الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای فوری پس از بهبودی (ج) نمای شش ماهه پس از عمل.

پوشش زخم‌های عمیق روی صورت

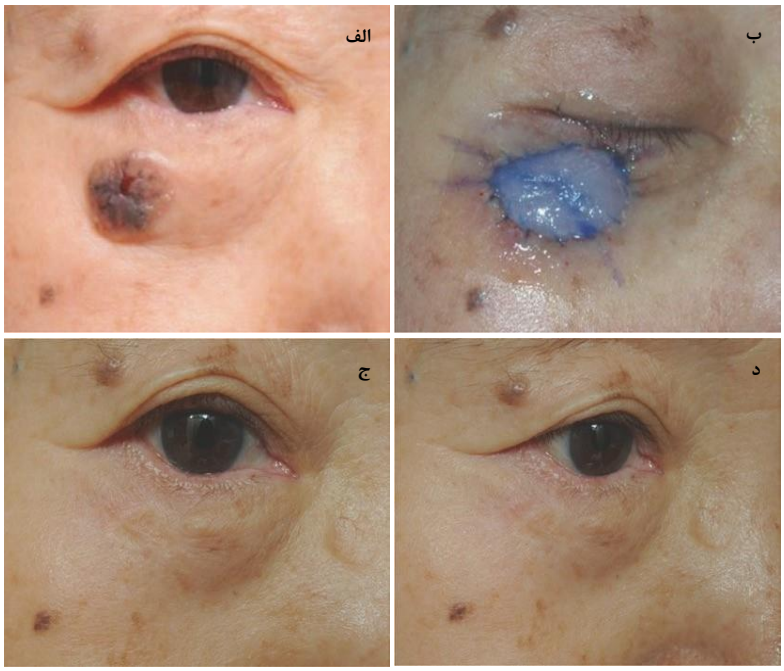
پیوند درم می‌تواند برای زخم‌های عمیق صورت نیز مفید باشد. مؤلف از پیوند درم پس از برداشتن سرطان پوست استفاده کردند. برداشتن جراحی سرطان پوست باعث ایجاد نقص پوست و بافت نرم می‌شود که اغلب نیاز به بازسازی دارد. مؤلف اثربخشی پیوند درم برای پوشاندن نقص پس از برداشتن سرطان پوست غیر ملانوما روی صورت ارزیابی کرده است. سی و هشت بیمار برای نقص‌ها صورت ایجاد شده در اثر برداشتن سرطان پوست غیر ملانوم روی صورت تحت درمان

قرار گرفتند. اندازه نقص از ۳/۳ تا ۶/۵ سانتی‌متر مربع با میانگین ۵/۱ ±۰/۹ سانتی‌متر مربع متغیر بود. محل نقص به شرح زیر بود: ۱۷ مورد در بینی، ۱۴ مورد در ناحیه اربیتال، ۴ مورد در گونه، ۲ مورد در ناحیه شقیقه و ۱ مورد در ناحیه پیشانی. نتایج نشان داد که پیوند به خوبی توسط همه بیماران گرفته شد. کل پیوند درم پس از پیوند در عرض ۱۷–۲۷ روز (میانگین ۲/۴ ± ۲۵/۱ روز) مجدداً اپیتلیالیزه شد. همه بیماران نتایج رضایت بخشی در هر دو زمینه عملکردی و زیبایی با ویژگی‌های پوستی با کیفیت بالا داشتند. هیچ انقباض اسکار قابل توجهی مشاهده نشد و هیچ یک از بیماران از درد یا خارش شکایت نداشتند. در مورد ارتفاع اسکار، ۲۰ اسکار صاف و ۱۸ اسکار کمی فرورفته بودند. اسکار هیپرتروفیک و کلوئیدی مشاهده نشد. در پارامتر رنگ، بیشتر اسکارها (۳۰ اسکار) تطابق رنگی مطلوبی با پوست اطراف نشان دادند (شکل ۵–۳ و ۶–۳)، و ۸ اسکار هیپوپیگمانته بودند (شکل ۷–۳). هایپرپیگمانتاسیون یا قرمزی مشاهده نشد. از نظر بافت پوست، بافت صاف[1] مطلوب در ۲۵ مورد و بافت براق[2] در ۱۳ مورد به دست آمد. بدیهی است که اسکار آشکار در هیچ موردی شناسایی نشد و برای بهبود کیفیت اسکار به روش تجدیدنظری نیاز نبود (شکل ۸–۳). علاوه بر این، هیچ عارضه یا عود قابل توجهی در طول پیگیری مشاهده نشد. رضایت بیمار از پیوند درم نیز عالی بود. در مورد محل‌های اهداکننده، نتایج پیوند درم نیز رضایت‌بخش بود. تمام نقاط اهداکننده پیوند درم طی ۹ روز (به طور متوسط ۱/۱ ± ۷/۲ روز) بهبود یافتند. هیچ عارضه قابل توجهی و هیچ اسکار مربوط به عملکرد وجود نداشت (شکل ۹–۳).



شکل ۳–۵. یک نقص پوستی در پلک فوقانی ایجاد شده با برداشتن یک کارسینوم سلول بازال با پیوند درم درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) پس از برداشتن ضایعه (ج) نمای یک ماهه بعد از عمل (د) نمای یک ساله بعد از عمل. اسکار حاصل قابل قبول است.

1. Smooth texture
2. Shiny texture



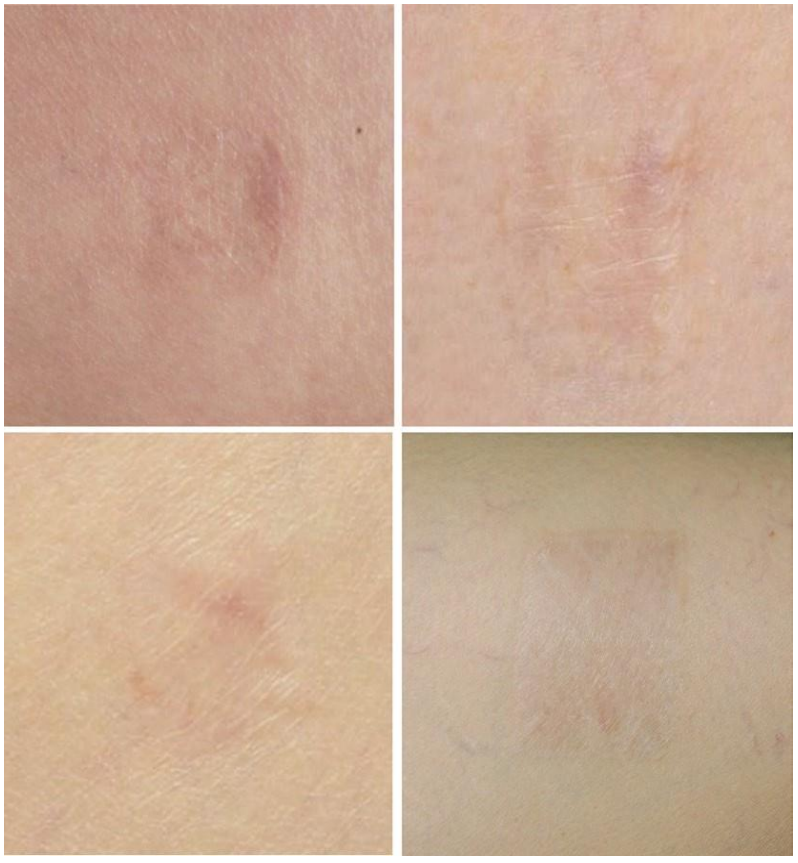
شکل ۶-۳. یک نقص پوستی ایجاد شده با برداشتن یک کارسینوم سلول بازال که با پیوند درم درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای فوری بعد از عمل (ج و د) نماهای دو ساله بعد از عمل که نتایج عالی با حداقل انقباض اسکار را نشان می‌دهد.



شکل ۷-۳. یک نقص پوستی روی بینی ایجاد شده با برداشتن یک کارسینوم سلول بازال با پیوند درم درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای فوری بعد از عمل (ج) نمای یک ماهه بعد از عمل (د) دیدگاه پس از عمل یک ساله. هیپوپیگمانتاسیون محل پیوند در این مورد مشخص می‌شود.



شکل ۸–۳. (الف و ب) زخم‌های باز روی بینی که با ترمیم ثانویه ترمیم یافتند، منجر به اسکارهای آشکار و انقباضات زخم شدند. (ج و د) از طرف دیگر، زخم‌ها در مکان‌های مشابه درمان شده توسط پیوندهای درم نتایج مطلوبی را نشان می‌دهند.



شکل ۹–۳. محل‌های اهدایی بهبود یافته با استفاده از پیوند درم نتایج زیبایی قابل قبولی را نشان می‌دهد.

مزایا و معایب

مزیت اصلی روش پیوند درم این است که پیوندی مشابه پوست اطراف ایجاد می‌کند و کمترین جای زخم و عدم تطابق رنگی را بر جای می‌گذارد. از آن جایی که بخش اپیدرمی را می‌توان با اپیتلیالیزه شدن ناشی از مهاجرت و تکثیر سلول‌های اپیدرمی مجاور از جمله ملانوسیت‌ها بازسازی کرد، تراکم و فعالیت ملانوسیت‌ها و همچنین ملانوسیت‌های پیش ساز اپیدرمِ پیوند شبیه به آنچه در پوست مجاور مشاهده می‌گردد، می‌شوند. با توجه به انقباض زخم محل دریافت کننده پس از پیوند درم، انقباض میوفیبروبلاست‌ها را می‌توان با پیوند با بخش درمی بیشتری نسبت به پیوند معمولی پوست مهار کرد. در مطالعات قبلی، مهار جمع شدگی اسکار بیشتر به مقدار کلاژن درمی نسبت داده شد تا به مقدار اپیدرم. یکی دیگر از مزایای پیوند درم، بهبود سریع محل اهدا کننده بدون اسکار آشکار است، زیرا اپیدرم را می‌توان بلافاصله جایگزین کرد تا از بسته شدن بستر اهدا کننده اطمینان حاصل شود. اسکار هیپرتروفیک نادر است و سطح پیگمانتاسیون کمتر از محل اهدا کننده در پیوند معمولی پوست است. بیمار درد و ناراحتی کمتری در ناحیه اهداکننده دارد که از دیدگاه بیمار مؤلفه بسیار مهمی است. مراقبت از محل اهدا کننده نیز بسیار ساده است. تنها عیب احتمالی پیوند درم، تأخیر در بهبود کامل محل دریافت کننده است. همانطور که قبلاً توضیح داده شد، ۳/۷ روز تأخیر در بهبود پیوند ناحیه گیرنده وجود داشت (به ترتیب ۱۵/۵ و ۱۱/۸ روز در گروه پیوند درم و پیوند معمولی پوست). با این حال، اعتقاد بر این است که تاخیر ۳/۷ روزه مشکلات قابل توجهی ایجاد نمی‌کند و می‌توان با انتخاب زخم‌ها با اندازه مناسب بر مشکلات ناشی از آن غلبه کرد.

پیوند درم آلوژنیک

برای آسان‌تر کردن روش پیوند درم اتوژن، مؤلف همچنین از درم آلوژنیک برای پیوندهای سطحی روی صورت برای پوشش برش‌های سرطانی استفاده کرد. درم آلوژنیک یک ماتریکس درمی بدون سلولی انسان برای کاربردهای پوست و بافت نرم به طور گسترده‌ای مورد قبول قرار گرفته است. پوست انسان اهدا شده برای حذف اپیدرم و سلول هایی که می‌تواند منجر به رد بافت و شکست پیوند شود، به صورت آسپتیک پردازش می‌شود. نتیجه یک ماتریکس بدون سلول یکنواخت از اجزای بیولوژیکی طبیعی است که باعث تسهیل بازسازی سریع عروقی، مهاجرت گلبول‌های سفید و تجدید جمعیت سلولی می‌شود و در نهایت به بافت میزبان تبدیل می‌شود تا یک ترمیم قوی و طبیعی حاصل شود. درم آلوژنیک معمولاً به عنوان یک جایگزین درمی برای درمان سوختگی‌ها و به عنوان یک ایمپلنت بیولوژیکی برای اصلاح نقص‌ها یا چین و چروک‌های بافت نرم استفاده می‌شود. هر چند، بر اساس تجربه‌ی مؤلف، درم آلوژنیک به سختی توسط بستر زخم گرفته می‌شود. تنها می‌توان از یک پیوند با مِش نازک استفاده کرد. پیوند ضخیم بدون مِش کردن از نظر پذیرش درم آلوژنیک توسط بستر زخم، ریسک بیشتری دارد.

به علاوه، اسکار حاصل پس از بهبود معمولاً رضایت بخش نیست. (شکل ۱۰-۳).

تکنیک مؤلف برای کاربرد پیوند درم آلوژنیک به شرح زیر است. به طور خلاصه، درم آلوژنیک با مِش نازک متناسب با اندازه و شکل نقص طراحی شده و به محل دریافت کننده منتقل می‌شود. درم آلوژنیک پیوند شده با استفاده از بخیه‌های پرولن ۰-۶ در امتداد محیط

نقص به بستر زخم ثابت می‌شود. پانسمان‌ها با استفاده از چسب فیبرین و پماد مرطوب نگه داشته می‌شوند تا زمانی که اپیتلیالیزه شدن مجدد کامل به دست آید.

بخیه‌های پوست بعد از ۵–۷ روز کشیده می‌شوند. پس از بهبود زخم، از تابش نور خورشید برای ۳ تا ۶ ماه اول با استفاده از عوامل ضد آفتاب جلوگیری می‌شود.



شکل ۱۰٫۳ پیوندهای درم آلوژنیک ضخیم بدون مِش کردن معمولاً منجر به انقباضات نامطلوب اسکار می‌شوند زیرا روی بستر زخم قرار گرفته نمی‌شوند.

پیوند درم مصنوعی

یکی از عوامل مؤثر در نتایج نامطلوب استفاده از درم آلوژنیک برای پوشش زخم‌ها این است که ماتریکس درم آلوژنیک برای سلول‌ها و بافت‌های بستر زخم بسیار فشرده است و از این رو این سلول‌ها و بافت‌ها نمی‌توانند به راحتی با درم آلوژنیک ادغام شوند. برای غلبه بر محدودیت درم آلوژنیک، می‌توان به جای آن از درم مصنوعی استفاده کرد. اخیراً درم‌های مصنوعی که به‌صورت تجاری در دسترس هستند، به طور معمول در عمل بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. درم مصنوعی باید عوامل فیزیکی و بیوشیمیایی بهینه‌ای داشته باشد تا بتوان از آن به طور موفقیت آمیز در پزشکی بازساختی استفاده کرد. اسفنج‌ها/ ورقه‌های کلاژن و اسید هیالورونیک دو ماده اصلی زیست پزشکی هستند که اغلب در پزشکی بالینی، به ویژه در درماتولوژی و جراحی پلاستیک استفاده می‌شوند. این مواد به عنوان تسریع‌کننده‌ای برای گرانولاسیون بافت شناخته شده‌اند. ماتریکس‌های کلاژن و اسید هیالورونیک مهاجرت سلول‌های میزبان و عروق خونی را به داخل ساختار افزایش می‌دهند، بنابراین امکان جایگزینی سریع توسط بافت میزبان را فراهم می‌کنند.

برای پیوند درم مصنوعی، یک درم مصنوعی با توجه به اندازه و شکل نقص تهیه شده و در دو تا چهار لایه به محل گیرنده منتقل می‌شود. درم مصنوعی پیوند شده با استفاده از چسب فیبرین[1] به بستر زخم ثابت می‌شود. پانسمان‌ها با استفاده از چسب فیبرین و پماد مرطوب

1. Fibrin glue

نگه داشته می‌شوند تا زمانی که بازسازی اپیتلیالی کامل شود. برای جلوگیری از نور خورشید در ۳ تا ۶ ماه اول، از عوامل ضد آفتاب استفاده می‌شود.

کلاژن

اهمیت کلاژن در بهبود زخم برای مدت هاست که شناخته شده است زیرا نتیجه نهایی بیشتر ترمیم زخم، تشکیل بافت اسکار متشکل از الیاف کلاژن است. کلاژن، فیزیولوژیک‌ترین داربست ضروری را برای مهاجرت سلولی ایجاد می‌کند و در نهایت منجر به تشکیل ماتریکس خارج سلولی و بافت جوانه‌ای می‌شود. کلاژن ممکن است بر بهبود زخم نه تنها در مراحل تکثیر و بازسازی آن، بلکه در مراحل اولیه تأثیر بگذارد. کلاژن یک عامل هموستاتیک بسیار کارآمد است زیرا پلاکت‌ها به کلاژن می‌چسبند، متورم می‌شوند و موادی را آزاد می‌کنند که شروع کننده هموستاز هستند. در این فرآیند درم مصنوعی کلاژن می‌تواند روش موثری برای هموستاز آگلوتیناسیون پلاکتی باشد. بافت جوانه‌ای شامل مجموعه‌ای از ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و عروق جدید است که در ماتریکسی از کلاژن، فیبرونکتین و اسید هیالورونیک قرار گرفته اند. کلاژن باعث تسریع توسعه بافت جوانه‌ای و عروق می‌شود. علاوه بر این، کلاژن فعالیت فیبروبلاست را افزایش می‌دهد. فعالیت فیبروبلاست‌ها، بازسازی تداوم بافت و تقویت بافت ترمیمی را کنترل می‌کند. فیبروبلاست‌ها دارای گیرنده‌های غشایی با جایگاه‌های اتصال خاص برای کلاژن هستند، بنابراین به طور موثر با کلاژن آگلوتینه می‌شوند و تجمع می‌کنند. بنابراین، کلاژن در رویدادهای اصلی مختلف فرآیند بهبود زخم نقش دارد. کلاژن همچنین از تمایز و مهاجرت سلول‌های اپیدرمی حمایت می‌کند و ممکن است به دلیل توانایی اش در اتصال به فیبرونکتین در بازسازی اپیتلیوم نیز نقش داشته باشد. در نهایت، کلاژن اندازه اسکار را کاهش می‌دهد. گزارش شده است که کلاژن قابلیت کنترل فعالیت کلاژناز و تجزیه ماتریکس خارج سلولی را دارد و به رشد و تمایز کراتینوسیت کمک می‌کند. به این ترتیب، اعتقاد بر این است که کلاژن مسئول کاهش اسکار است.

مطالعات زیادی بر اساس پیشینه نظری ذکر شده در بالا انجام شده اند. در این مطالعات ادعا شده که افزودن کلاژن‌های اگزوژن به زخم‌های حاد، مانند سوختگی‌های شدید و زخم‌های بعد از جراحی، باعث افزایش کموتاکسی و هموستاز می‌شود. کلاژن به عنوان ماتریکس رشد سلولی جدید به عنوان یک سوبسترا و بیوماده قابل زیست عمل می‌کند. مارک و همکاران[1] به این نتیجه رسیدند که کلاژن هتروژن (ناهمگن) بازسازی اپیدرم را تسریع می‌کند و غلظت فاکتور رشد را به صورت موضعی در زخم‌های حاد مدل‌های حیوانی افزایش می‌دهد. یانگ و همکاران[2] گزارش دادند که پانسمان کلاژن در درمان بیماران مبتلا به سوختگی‌های عمیق درجه دو، دوره بازسازی اپیتلیوم را کوتاه تر می‌کند. علاوه بر این، استیون و همکاران[3] از ماتریکس کلاژن گاوی در زخم بعد از جراحی استفاده کردند و مشاهده کردند که نرخ بهبود زخم در تمام نواحی بعد از جراحی سریع تر از ترمیم ثانویه است.

هیالورونیک اسید

در دهه ۱۹۹۰ روشی برای اتصال اسید هیالورونیک به

1. Marc et al.
2. Yang et al.
3. Steven et al.

بنزیل الکل ابداع شد. این دستاورد قابل توجهی بود، زیرا اسید هیالورونیک را در اشکال دیگر بدون از دست دادن هویت یا عملکرد قابل مدیریت می‌کرد. از آن زمان، اسید هیالورونیک و مشتقات آن برای درمان زخم‌های درمی و زیر جلدی با علل مختلف مورد استفاده قرار گرفته اند.

اسیدهای هیالورونیک پلی ساکاریدهایی هستند که به طور طبیعی در بدن انسان در سراسر بافت همبند، اپیتلیال و عصبی وجود دارند. هیالورونیک اسید همچنین دو عملکرد بسیار مهم در بهبود زخم دارد که شامل تکثیر و مهاجرت سلولی است. اولاً، اسید هیالورونیک در مراحل اولیه زخم یک ساختار موقت ایجاد می‌کند. این ساختار به تسهیل انتشار مواد غذایی کمک می‌کند و به خلاص شدن زخم از محصولات زائد حاصل از متابولیسم سلولی کمک می‌کند. ثانیاً و مهم تر از همه، اسید هیالورونیک به طور نزدیکی با تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت‌ها در ارتباط است. در نهایت، این ساختار موقت با افزودن مولکول‌های پروتئینی (پروتئوگلیکان‌ها و کلاژن) با بالغ شدن زخم جایگزین می‌شود. علاوه بر این، از آن جایی که اسید هیالورونیک یک ماکرومولکول جاذب رطوبت است، بسیار اسمزی است و امکان کنترل هیدراتاسیون را در طول دوره‌های ترمیم زخم و فرآیندهای التهابی مرتبط با آن فراهم می‌کند. وجود اسید هیالورونیک بالا در طول فرآیند ترمیم با تکثیر و مهاجرت سلولی بسیار مرتبط است. تا حدی به دلیل وجود اسید هیالورونیک، چسبندگی سلولی به ماتریکس خارج سلولی ضعیف می‌شود و جداشدگی و تسهیل مهاجرت و تقسیم سلولی را امکان پذیر می‌سازد. با بالغ شدن بافت جوانه‌ای، اسید هیالورونیک تجزیه می‌شود و با کاهش سطح آن، مولکول‌های پروتئینی بیشتری تولید می‌شوند. پروتئین‌ها به اسید هیالورونیک متصل می‌شوند تا به پروتئوگلیکان تبدیل شوند و روند بهبود را برای ایجاد انعطاف پذیری بافت ادامه می‌دهند. مولکول‌های اسید هیالورونیک می‌توانند تا ۳۰۰۰ برابر وزن خود آب جذب کنند. بنابراین، اسید هیالورونیک نیز نقش مهمی به عنوان یک عامل مرطوب‌کننده برای بافت‌های فوق‌الذکر دارد.

مطالعات بسیاری بر اساس نقش‌های ذکر شده اسید هیالورونیک انجام شده اند. نویسندگان برخی از این مطالعات به این نتیجه رسیده‌اند که اسید هیالورونیک اثر کلی مثبتی در بهبود زخم‌ها با علل مختلف، مانند سوختگی و زخم‌های جراحی اپیتلیال دارد. مکس و همکاران[1] به این نتیجه رسیدند که زمان پیوند با اسید هیالورونیک در زخم‌های وریدی و عروقی ساق پا کاهش یافته و کل زمان بهبودی نیز کاهش می‌یابد. کاستاگلیولا و همکاران[2] گزارش دادند که از نظر آماری زمان کمتری برای بهبودی با اسید هیالورونیک و سولفادیازین نقره (SSD)[3] در مقایسه با SSD به تنهایی در سوختگی‌های سطحی و عمیق پوستی وجود دارد. علاوه بر این، ابروزس و همکاران[4] و اوچیولی ال و همکاران[5] نشان دادند که ناحیه زخم در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی به طور قابل توجهی در گروه اسید هیالورونیک کاهش یافته می‌یابد.

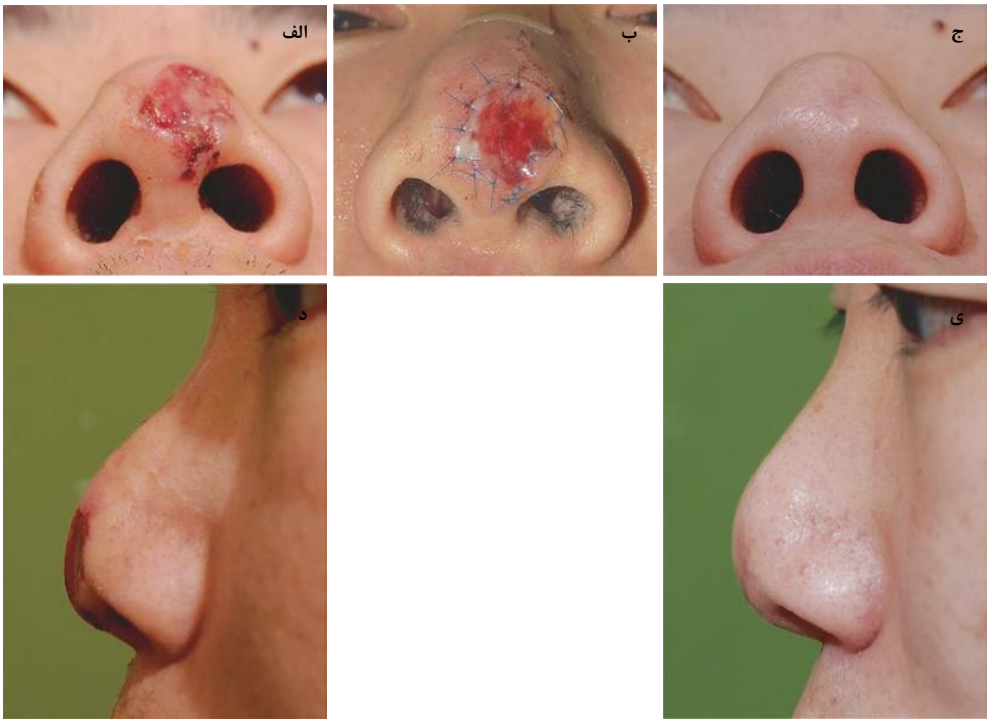
مزایا و موارد کاربری

یکی از مزایای استفاده از درم مصنوعی نسبت به درم آلوژن این است که سلول‌ها و بافت‌های بستر زخم

1. Mekkes et al.
2. Costagliola et al.
3. Silver sulfadiazine (SSD)
4. Abbruzzese et al.
5. Uccioli L et al.

می‌توانند بسیار راحت تر از درم آلوژنیک به درم مصنوعی نفوذ کنند و یکپارچه شوند، زیرا ماتریکس درم مصنوعی معمولاً شل تر از درم آلوژنیک است. بر اساس تجربه‌ی مؤلف، در اغلب موارد، درم مصنوعی برای پوشاندن نقص پوست و بافت نرم مناسب‌تر از درم آلوژنیک است. با این حال، در غیاب اجزای سلولی، زخم هایی که با معادل‌های درمی درمان می‌شوند، معمولاً با الگوهای تغییر یافته از اسکار بهبود می‌یابند که منجر به ایجاد جمع شدگی‌های اسکار می‌شود. برای به حداقل رساندن این مشکل، درم مصنوعی متشکل از الاستین و ماتریکس کلاژن ساخته شده است. بر اساس تجربه‌ی مؤلف، ماده پیچیده الاستین/کلاژن ممکن است به طور قابل اعتماد برای پوشش زخم‌ها با نتایج عملکردی و زیبایی مطلوب استفاده شود (شکل‌های ۱۱-۳، ۱۲-۳، ۱۳-۳، ۱۴-۳، و ۱۵-۳). با این حال، نتایج همیشه رضایت بخش نیستند (شکل ۱۶-۳). برای تعیین برتری این ماتریکس، مطالعات تصادفی و کنترل شده‌ی آینده نگر باید انجام شود. کلاژن و اسید هیالورونیک نیز به دلیل توانایی بالای آن‌ها در چسبندگی سلولی به عنوان داربست برای مهندسی.

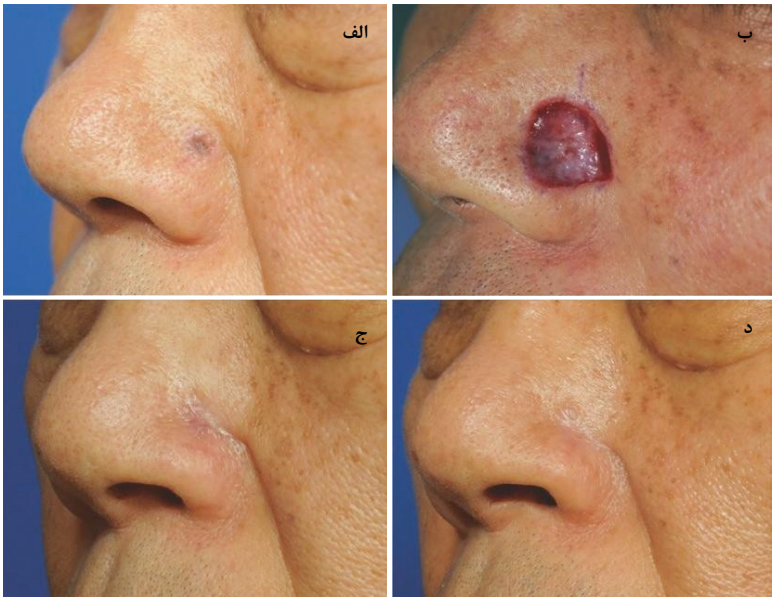
بافت مورد استفاده قرار می‌گیرند. جزئیات در فصل ۴ ارائه خواهد شد.



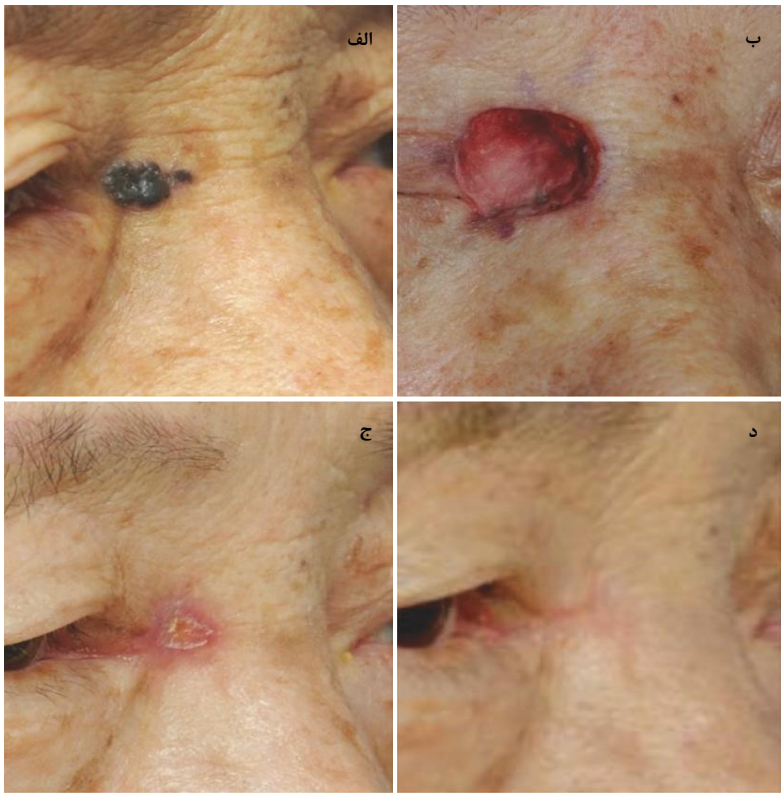
شکل ۱۱-۳. یک نقص پوستی با ضخامت کامل در نوک بینی توسط پیوند درم مصنوعی متشکل از یک ورقه اسید هیالورونیک با یک فیلم سیلیکونی درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای حین عمل (ب) نمای یک ساله بعد از عمل (د و ی) نماهای نمایه از نمای قبل از عمل و یک سال بعد از عمل.



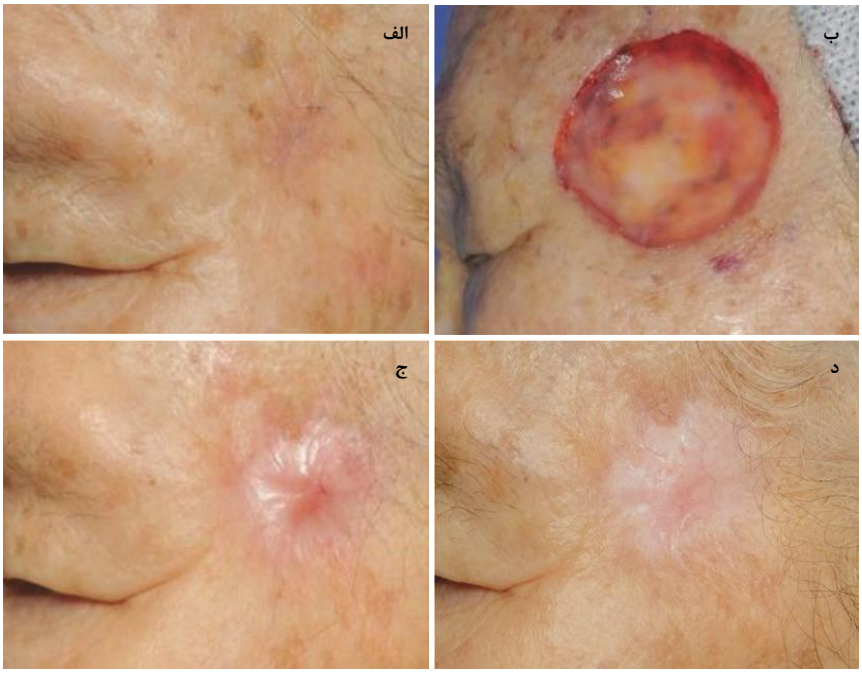
شکل ۱۲-۳. بازسازی یک تخریب بافت نرم نوک انگشت (pulp) توسط پیوند درم مصنوعی متشکل از ورقه اسید هیالورونیک با یک فیلم سیلیکونی. (الف و ب) نمای قبل از عمل (ج و د) نمای یک ساله بعد از عمل.



شکل ۱۳-۳. یک نقص پوستی در شیار آلار ایجاد شده با برداشتن یک کارسینوم سلول بازال با یک پیوند درم مصنوعی متشکل از کمپلکس کلاژن و الاستین درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) بلافاصله پس از پیوند درم مصنوعی (ج) نمای یک ماهه بعد از عمل (د) نمای یک ساله بعد از عمل. اسکار حاصل قابل قبول است.



شکل ۱۴–۳. درمان یک کارسینوم سلول بازال روی کانتوس داخلی با پیوند درم مصنوعی متشکل از کمپلکس کلاژن و الاستین. (الف) نمای قبل از عمل (ب) بلافاصله پس از پیوند درم مصنوعی (ج) نمای سه هفته‌ای پس از عمل (د) نمای یک ساله پس از عمل.



شکل ۱۵–۳. یک کارسینوم سلول بازال در لترال ابرو با پیوند درم مصنوعی متشکل از کمپلکس کلاژن و الاستین درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) بلافاصله پس از پیوند درم مصنوعی (ج) نمای پنج هفته‌ای پس از عمل (د) نمای یک ساله بعد از عمل.



شکل ۱۶–۳. در برخی موارد، پیوند درم مصنوعی منجر به اسکارهای نامطلوب می‌شود. این موارد اسکارها و جمع شدگی‌های آشکاری را نشان می‌دهند.

مطالعه بیشتر

Abbruzzese L, Rizzo L, Fanelli G, et al. Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial. Int J Low Extrem Wounds. 2009;8:134–40.

Akasaka Y, Ono I, Tominaga A, et al. Basic fibroblast growth factor in an artificial dermis promotes apoptosis and inhibits expression of alpha-smooth muscle actin, leading to reduction of wound contraction. Wound Repair Regen. 2007;15:378–89.

Akita S, Akino K, Tanaka K, et al. A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. J Trauma. 2008;64:809–15.

Bourguignon LY, Ramez M, Gilad E, et al. Hyaluronan-CD44 interaction stimulates keratinocyte differentiation, lamellar body formation/secretion, and permeability barrier homeostasis. J Invest Dermatol. 2006;126:1356–65.

Brenner MJ, Perro CA. Recontouring, resurfacing, and scar revision in skin cancer reconstruction. Facial Plast Surg Clin North Am. 2009;17:469–87.

Brown D, Garner W, Young L. Skin grafting: dermal components in inhibition of wound contraction. South Med J. 1990;83:789–95.

Calvin M. Cutaneous wound repair, Wounds. 1998;10:12–32.

Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, con- trolled, randomized clinical trial. Diabetes Care. 2003;26:2853–9.

Carlson JA, Grabowski R, Mu XC, et al. Possible mechanisms of hypopigmentation in lichen sclerosus. Am J Dermatopathol. 2002;24:97–107.

Chakrabarty KH, Heaton M, Dalley AJ, et al. Keratinocyte- driven contraction of reconstructed human skin. Wound Repair Regen. 2001;9:95–106.

Chou TD, Chen SL, Lee TW, et al. Reconstruction of burn scar of the upper extremities with artificial skin. Plast Reconstr Surg. 2001;108:378–84.

Chvapil M. Collagen sponge: theory and practice of medical applications. J Biomed Mater Res. 1977;11:721–41.

Clark RA. Potential roles of fibronectin in cutaneous wound repair. Arch Dermatol. 1988;124:201–6.

Costagliola M, Agrosi M. Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs. silver sulfadiazine alone. Curr Med Res Opin. 2005;21:1235–40.

Culp LA, Murray BA, Rollins BJ. Fibronectin and proteo- glycans as determinants of cell-substratum adhesion. J Supramol Struct. 1979;11:401–27.

Dereure O, Czubek M, Combemale P. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double- blind RCT. J Wound Care. 2012;21:131–9.

Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. Wound Repair Regen. 2005;13:7–12.

Dressler J, Busuttil A, Koch R, Harrision DJ. Sequence of melanocyte migration into human scar tissue. Int J Legal Med. 2001;115:61–3.

Emerman JT, Pitelka DR. Maintenance and induction of morphological differentiation in dissociated mam- mary epithelium on floating collagen membranes. In vitro. 1977;13:316–28.

Erdag G, Sheridan RL. Fibroblasts improve performance of cultured composite skin substitutes on athymic mice. Burns. 2004;30:322–8.

Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. Int Wound J. 2014;11:159–63.

Ge NN, McGuire JF, Dyson S, Chark D. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck II: surgical treatment and reconstruction. Am J Otolaryngol. 2009;30:181–92.

Ghalbzouri A, Gibbs S, Lamme E, et al. Effect of fibro- blasts on epidermal regeneration. Br J Dermatol. 2002;147:230–43.

Gill D. Angiogenic modulation. J Wound Care.1998;7:411–4.

Gohari S, Gambla C, Healey M, et al. Evaluation of tissue-engineered skin (human skin substitute) and secondary intention healing in the treatment of full thickness wounds after Mohs micrographic or excisional surgery. Dermatol Surg. 2002;28:1107–14.

Goncalves JC. Fractional cryosurgery for skin cancer. Dermatol Surg. 2009;35:1788–96.

Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound con- traction. J Cell Biol. 1994;124:401–4.

Han SK, Yoon TH, Kim JB, Kim WK. Dermis graft for wound coverage. Plast Reconstr Surg. 2007;120:166–72.

Haslik W, Kalmolz LP, Manna F, et al. Management of full-thickness skin defects in the hand and wrist region: first long-term experiences with the dermal matrix Matriderm. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63:360–4.

Hayek B, Hatef E, Nguyen M, et al. Acellular dermal graft (AlloDerm) for upper eyelid reconstruction after cancer removal. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2009;25:426–9.

Horch RE, Stark GB. Comparison of the effect of a collagen dressing and polyurethane dressing on healing of split thickness skin graft donor sites. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1998;32:407–13.

Horch RE, Debus M, Wagner G, et al. Cultured human keratinocytes on type I collagen membranes to reconstitute the epidermis. Tissue Eng. 2000;6:53–67.

Hovig T, Jorgensen L. Platelet adherence to fibrin and collagen. J Lab Clin Med. 1968;71:29–40.

Jacek G, Wieslaw K, Elzbieta AT, Jerzy S. A new anti- infective collagen dressing containing antibiotics. J Biomed Mater Res. 1997;36:163–6.

King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. Surgery. 1991;109:76–84.

Kotimäki J. Photodynamic therapy of eyelid basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1083–7.

Kuroyanagi Y, Yamada N, Yamashita R, et al. Tissue- engineered product: allogenic cultured dermal substitute composed of spongy collagen with fibroblasts. Artif Organs. 2001;25:180–6.

Lamme EN, Van Leeuwen RT, Brandsma K, et al. Higher numbers of autologous fibroblasts in an artificial dermal substitute improve tissue regeneration and modulate scar tissue formation. J Pathol. 2000;190:595–603.

Lazovic G, Colic M, Grubor M, Jovanovic M. The application of collagen sheet in open wound healing. Ann Burns Fire Disasters. 2005;18:151–6.

Leipziger LS, Glushko V, DiBernardo B, et al. Dermal wound repair: role of collagen matrix implants and synthetic polymer dressings. J Am Acad Dermatol. 1985;12:409–19.

Lindemalm-Lundstam B, Dalenbäck J. Prospective follow-up after curettage-cryosurgery for scalp and face skin cancers. Br J Dermatol. 2009;16:568–76.

Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, et al. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. J Invest Dermatol. 1998;111:850–7.

Manish M, Hemant K, Kamlakar T. Diabetic delayed wound healing and the role of silver nanoparticles. Dig J Nanomater Bios. 2008;3:49–54.

Marc GJ, Gunter S, Thomas S, Dagmar K. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on dermal and epidermal healing and growth fac- tors in an acute wound. Wound Repair Regen. 2005;13:324–31.

Matsumoto Y, Ikeda K, Yamaha Y, et al. The usefulness of the collagen and elastin sponge derived from salmon as an artificial dermis and scaffold for tissue engineering. Biomed Res. 2011;32:29–36.

Mauch C, Adelmann-Grill B, Hatamochi A, Krieq T. Collagenase gene expression in fibroblasts is regulated by a three-dimensional contact with collagen. FEBS Lett. 1989;250:301–5.

Mawaki A, Nakatani T, Sugama J, Konya C. Relationship between the distribution of myofibroblasts, and stellar and circular scar formation due to the contraction of square and circular wound healing. Anat Sci Int. 2007;82:147–55.

Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up. Lancet Oncol. 2008;9:1149–56.

Ng KW, Hutmacher DW. Reduced contraction of skin equivalent engineered using cell sheets cultured in 3D matrices. Biomaterials. 2006;27:4591–8.

Park SN, Lee HJ, Lee KH, Suh H. Biological characterization of EDC-crosslinked collagen-hyaluronic acid matrix in dermal tissue restoration. Biomaterials. 2003;24:1631–41.

Porat S, Rousso M, Shoshan S. Improvement of gliding function of flexor tendon by topically applied enriched collagen solution. J Bone Joint Surg (Br). 1980;62:208–13.

Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science. 1982;216:136–44.

Purna SK, Babu M. Collagen based dressings--a review. Burns. 2000;26:54–62.

Rho KH, Han SK, Kim WK. New measurement method of wound healing by Stereoimage optical Topometer system. J Korean Soc Plast Reconstr Surg. 2008;35:755–8.

Ross R. The fibroblast and wound repair. Biol Rev Camb Philos Soc. 1968;43:51–96.

Rudolph R. Inhibition of myofibroblasts by skin grafts. Plast Reconstr Surg. 1979;63:473–80.

Saarialho-Kere UK, Kovacs SO, Pentland AP, et al. Cell- matrix interactions modulate interstitial collagenase expression by human keratinocytes actively involved in wound healing. J Clin Densitom. 1993;92:2858–66.

Seo YK, Song KY, Kim YJ, Park JK. Wound healing effect of acellular artificial dermis containing extracellular matrix secreted by human skin fibroblasts. Artif Organs. 2007;31:509–20.

Spector M. Novel cell-scaffold interactions encountered in tissue engineering: contractile behavior of musculoskeletal connective tissue cells. Tissue Eng. 2002;8:351–7.

Steven AK, Thomas WM, David JL. Use of a lyophilized bovine collagen matrix in postoperative wound healing. Dermatol Surg. 1999;25:303–7.

Sullival T, Smith J, Kermode J, et al. Rating the burn scar. J Burn Care Rehabil. 1990;11:256–60.

Swope VB, Supp AP, Boyce ST. Regulation of cutaneous pigmentation by titration of human melanocytes in cultured skin substitutes grafted to athymic mice. Wound Repair Regen. 2002;10:378–86.

Terino EO. Alloderm acellular dermal graft: applications in aesthetic soft tissue augmentation. Clin Plast Surg. 2001;28:83–99.

Tomaseck JJ, Hay ED, Fujiwara K. Collagen modulates cell shape and cytoskeleton of embryonic corneal and fibroma fibroblasts: distribution of actin, alpha-actinin and myosin. Dev Biol. 1982;92:107–22.

Tyack ZF, Pegg S, Ziviani J. Postburn dyspigmentation: its assessment, management, and relationship to scar- ring. J Burn Care Rehabil. 1997;18:435–40.

Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up. Int J Low Extrem Wounds. 2011;10:80–5.

Van der Geer S, Ostertag JU, Krekels GA. Treatment of basal cell carcinomas in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:308–13.

Velangi SS, Rees JL. Why are scars pale? An immunohistochemical study indicating preservation of melanocyte number and function in surgical scars. Acta Derm Venereol. 2001;84:326–8.

Vloemans AF, Soesman AM, Suijker M, et al. A randomised clinical trial comparing a hydrocolloid- derived dressing and glycerol preserved allograft skin in the management of partial thickness burns. Burns. 2003;29:702–10.

Voigt J, Driver VR. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. Wound Repair Regen. 2012;20:317–31.

Yang HT, Yim HJ, Cho YS, et al. Treatment of deep second degree burn wound using heterogenic type I collagen dressing. J Korean Burn Soc. 2010;13:136–9.

Zucker MB, Borrelli J. Platelet clumping produced by connective tissue suspension and by collagen. Exp Biol Med (Maywood). 1962;109:779–87.

فصل ۴

پیوند درم با مهندسی بافت

خلاصه

برای پوشش زخم، انتخاب صحیح روش بازسازی، کلید دستیابی به نتایج موفقیت‌آمیز است. انواع مختلفی از جایگزین‌های درم مصنوعی تولید و در بالین برای تسریع بهبود زخم و کاهش جمع شدگی زخم استفاده شده‌اند. با این حال، برخی صاحب نظران گزارش کرده‌اند که درم مصنوعی می‌تواند به تأخیر در بهبود زخم منجر شود و روش‌هایی که از درم مصنوعی استفاده می‌کنند، اغلب با یک اسکار ناخوشایند بهبود می‌یابند. جمع شدگی زخم که یک جزء مهم بالینی است، یک مشکل غیر معمول نیست. از آن جایی که نقص‌های پوستی و بافت نرم معمولاً به دلیل تروما یا برداشت جراحی تومورها ایجاد می‌شوند، معمولا در نواحی در معرض دید مانند صورت و اندام‌های فوقانی شایع‌تر هستند. به همین دلیل، در بسیاری از موارد، نتیجه زیبایی‌شناختی نیز باید در هنگام انتخاب روش درمانی مدنظر قرار گیرد. برای به حداقل رساندن محدودیت‌های استفاده از درم مصنوعی[1]، درم با مهندسی بافت[2] متشکل از فیبروبلاست‌های کشت داده شده بر روی درم مصنوعی توسعه یافته است. برخی از مزایای این روش عبارتند از: افزایش درصد پیوند موفق، بهبود اپیتلیالیزه شدن و شکل‌گیری عروق و کاهش جمع شدگی زخم. در این فصل، برخی تجربیات مؤلف با پیوندهای درم با مهندسی بافت مبتنی بر فیبروبلاست‌های درم کشت شده[3] یا سلول‌های استرومایی عروقی مشتق شده از چربی (SVF)[4] ارائه شده است.

1. Artificial dermis
2. Tissue-engineered dermis
3. Cultured dermal fibroblasts
4. Adipose-derived stromal vascular fraction cells (SVF)

در پوشش زخم‌ها، تلاش‌ها باید شامل استفاده از ایمن‌ترین و کم تهاجمی‌ترین روش‌ها با هدف دستیابی به نتیجه عملکردی و زیبایی بهینه باشد. علاوه بر این، انجام این روش باید آسان باشد و به زمان عملیاتی کوتاهی نیاز داشته باشد. انتخاب صحیح روش بازسازی، کلید دستیابی به نتایج موفقیت آمیز است. از آن جایی که نقص‌های پوست و بافت نرم معمولاً به دلیل تروما یا برداشت جراحی تومور ایجاد می‌شوند، معمول‌ترین محل‌ها نواحی در معرض دید مانند صورت و اندام‌های فوقانی هستند. به همین دلیل، در بسیاری از موارد، هنگام انتخاب روش درمانی باید به نتیجه زیبایی نیز توجه شود.

اخیراً، توسعه فناوری‌های پیشرفته در زمینه ترمیم زخم، شروع به استفاده از سلول‌ها و/یا درم بیولوژیکی برای بهبود شرایط زخم کرده است. این تکنیک ساده است، زمان کمتری را صرف می‌کند و بار جراحی را برای بیماران کاهش می‌دهد. استفاده از درم مصنوعی و فیبروبلاست‌های کشت شده یا SVFها از درمان‌های معروف می‌باشند.

دو مکانیسم اصلی که به ترمیم زخم در نقص‌های پوستی و بافت نرم کمک می‌کنند، شامل انقباض زخم و رشد مجدد بافت که شامل اپیتلیالیزاسیون و تشکیل گرانولاسیون می‌شود، هستند. پیوند درم با مهندسی بافت نه تنها می‌تواند بهبود زخم را تسریع کند، بلکه جمع شدگی زخم را نیز کاهش می‌دهد، بنابراین نتیجه زیبایی شناختی رضایت بخشی را تضمین می‌کند. اگرچه انقباض زخم از نظر سرعت ترمیم زخم نقش مثبتی دارد، اما می‌تواند منجر به ایجاد اسکارهای بدشکل و جمع شدگی‌ها شود. بنابراین، کاهش جمع شدگی زخم بدون تأخیر در ترمیم زخم می‌تواند نتیجه کلی زخم را بهبود بخشد. یکی دیگر از مزایای استفاده از درم با مهندسی بافت این است که مانند سایر پیوندهای درم، پیوندی مشابه با پوست اطراف فراهم می‌کند و در نتیجه عدم تطابق رنگی حداقلی را به جا می‌گذارد. از آن جایی که بخش اپیدرمی می‌تواند با اپیتلیالیزه شدن که با مهاجرت و تکثیر سلول‌های اپیدرمی مجاور از جمله ملانوسیت‌ها ایجاد می‌شود، ترمیم شود، تراکم و فعالیت ملانوسیت‌ها و پیش ملانوسیت‌ها در اپیدرم پیوند در ظاهر مشابه موارد مشاهده شده در پوست مجاور می‌باشند.

درم مصنوعی در مقابل درم با مهندسی بافت

انواع مختلف از جایگزین‌های پوستی مصنوعی برای تسریع ترمیم زخم و کاهش جمع شدگی زخم تولید و در بالین استفاده می‌شوند.

هنگامی که درم مصنوعی جایگزین نقص‌های تمام ضخامت پوست و بافت نرم می‌شود، فیبروبلاست‌های بستر زخم به درم مصنوعی نفوذ می‌کنند. آن‌ها با تنظیم رسوب ماتریکس، تمایز اپیدرمی و سنتز فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های مختلف که باعث تحریک ترمیم زخم می‌شود، روند بهبود را تسریع می‌کنند. با این حال، برخی از محققان گزارش کردند که درم مصنوعی بهبود زخم را به تأخیر می‌اندازد. پس از پیوند، تشکیل مویرگ‌های جدید و رسوب ماتریکس‌های خارج سلولی (ECMs)[1] در درم مصنوعی در عرض ۲ یا ۳ هفته مشاهده می‌شود. برای کوتاه کردن این دوره، می‌توان فیبروبلاست‌های کشت شده را در درم مصنوعی اضافه کرد. فیبروبلاست‌ها مهمترین سلول‌های مزانشیمی هستند که در ترمیم زخم نقش دارند. بسیاری از محققان گزارش کرده‌اند

1. Extracellular matrices (ECMs)

که فیبروبلاست‌ها با کاهش زمان لازم برای حمله فیبروبلاست‌ها به بافت زخم و با سنتز اولیه پوست جدید، روند بهبودی را تسریع می‌کنند. فیبروبلاست هایی که در درم مصنوعی جایگزین می‌شوند، رسوب ماتریکس‌های خارج سلولی مختلف انسانی از جمله کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان را ترشح می‌کنند که در درم مصنوعی باقی می‌مانند و بنابراین باعث ترمیم زخم می‌شوند. پیوندهای درم با مهندسی بافت به صورت بالینی برای درمان زخم‌های مزمن استفاده شده و نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داده اند. اگرچه، نتایج نامطلوبی نیز گزارش شده است. ماچ و همکاران[1] گزارش دادند که فیبروبلاست‌ها پس از جایگزینی در درم فعالیت پروتئولیتیکی افزایش یافته نشان می‌دهند. در مورد اثر افزودن فیبروبلاست بر روی جمع شدگی اسکار نیز اختلاف نظر وجود دارد. روش هایی که از درم مصنوعی استفاده می‌کنند، اغلب با یک اسکار ناخوشایند بهبود می‌یابند. جمع شدگی زخم حاصل که یک جزء مهم بالینی است، یک مشکل غیر معمول نیست. برای به حداقل رساندن محدودیت استفاده از درم مصنوعی، درم با مهندسی بافت متشکل از فیبروبلاست‌های کشت داده شده روی درم مصنوعی ایجاد شده‌اند. برخی از مزایای آن عبارتند از: پذیرش بهتر پیوند، افزایش اپیتلیالیزه شدن و رشد عروق و کاهش جمع شدگی زخم.

دیوریس و همکاران[2] گزارش کردند که استفاده از درم مصنوعی منجر به کاهش جمع شدگی زخم می‌شود. دلیل آن را می‌توان با نقش میوفیبروبلاست‌ها که نقش عمده‌ای در جمع شدگی زخم دارند توضیح داد. هنگامی که اپیتلیالیزاسیون به خوبی ایجاد شود، میوفیبروبلاست‌ها کاهش می‌یابند، به این معنی که هر چه سریع تر بازسازی اپیدرم رخ دهد، مهار جمع شدگی زخم بیشتر می‌شود. وجود فیبروبلاست‌ها در درم مصنوعی منجر به افزایش رسوب پروتئین‌های غشای پایه در محل اتصال درم به اپیدرم می‌شود. این امر بازسازی درم–اپیدرم و اتصال کراتینوسیت‌ها، تکثیر و لایه بندی را ترویج می‌کند. توضیح دیگر ممکن است این باشد که فیبروبلاست‌های کشت شده موجود در درم مصنوعی قبلاً متمایز شده اند و از مهاجرت فیبروبلاست‌ها به محل زخم جلوگیری می‌کنند. این فیبروبلاست‌های مهاجر قابلیت تمایز به میوفیبروبلاست هایی را دارند که باعث جمع شدگی و به هم کشیدگی پوست می‌شوند. جلوگیری از مهاجرت فیبروبلاست‌های بستر زخم با ظرفیت تشکیل میوفیبروبلاست ممکن است جمع شدگی و به هم کشیدگی پوست را کاهش دهد. علاوه بر تأثیر میوفیبروبلاست‌ها، بازسازی سریع درم در درم مصنوعی حاوی فیبروبلاست نیز ممکن است نقش مهمی در کاهش جمع شدگی زخم داشته باشد. ممکن است فرض شود که ECMهای مختلف از فیبروبلاست‌های اضافه شده ترشح می‌شوند و خود را در فیبرهای درم مصنوعی قرار می‌دهند. فضای بین فیبرها با ECM درمی تازه ترشح شده پر می‌شود که به نظر می‌رسد به عنوان بازسازی اولیه یک ماتریکس پایدار و بازسازی ساختار درمی طبیعی تر عمل می‌کند. همه عوامل ذکر شده ممکن است از نقش مهم فیبروبلاست‌های کاشته شده در بهبود عملکرد پیوند و ترمیم زخم حمایت کند. با این حال، انتشاراتی وجود داشته است که نتایج متناقضی را گزارش کرده است. گرینل و همکاران[3] و اسپکتور و همکاران[4] نشان دادند که فیبروبلاست‌ها می‌توانند به میوفیبروبلاست‌ها متمایز شوند و منجر به ایجاد جمع شدگی و به هم کشیدگی پوست شوند.

---

1. Mauch et al.
2. De vries et al.
3. Grinnell et al.
4. Spector et al.

به همین ترتیب، اثرات درم مصنوعی همراه با فیبروبلاست کشت شده بر ترمیم زخم به وضوح مشخص نشده است. علاوه بر این، هیچ گزارشی مبنی بر مقایسه اثرات استفاده از درم مصنوعی، فیبروبلاست‌های اتولوگ، ترکیبی از این دو و درمان‌های کنترلی با هم در یک زمان برای تأیید عینی مزیت استفاده از این فناوری‌های جدید وجود ندارد.

مطالعه حیوانی

گروه مؤلف یک مطالعه حیوانی برای ارزیابی اثرات درم مصنوعی همراه با فیبروبلاست بر سرعت بهبود زخم و جمع شدگی زخم که دو عامل اصلی اثر بخشی ترمیم زخم هستند، انجام داد.

نحوه انجام کار

درم مصنوعی مورد استفاده در این مطالعه یک جایگزین پوستی تجاری متشکل از یک ماتریکس کلاژن نوع I گاوی طبیعی (بدون پیوند متقابل[1]) بود که توسط یک الاستین هیدرولیز شده[2] (Matriderm®; Skin & Health Care AG, Billerbeck, Germany) تکمیل شده بود. درم مصنوعی با استفاده از پانچ ۶ میلی‌متری به دیسک‌هایی با قطر ۶ میلی‌متر بریده شد. ۱۰۰ میکرولیتر محلول بافر نمکی فسفاتِ دولبیکو[3] بدون Mg^{+2} و Ca^{+2} (DPBS) حاوی 1×10^5 فیبروبلاست انسانی با استفاده از میکروپیپت به هر دیسک درم مصنوعی افزوده شد.

در هر موش برهنه[4] ۵ هفته‌ای ایجاد شده به صورت ژنتیکی با پانچ ۶ میلی‌متری دو زخم تمام ضخامت در سمت چپ و دو زخم تمام ضخامت در سمت راست در پوست و لایه عضلانی نیام سطحی[5] سطح پشتی ایجاد شد.

چهار نوع پیوند روی چهار زخم هر موش اعمال شد: ۱۰۰ میکرولیتر محلول DPBS بدون سلول (گروه کنترل)، ۱۰۰ میکرولیتر محلول DPBS حاوی 1×10^5 فیبروبلاست کشت شده (گروه FB)، یک دیسک درم مصنوعی حاوی ۱۰۰ میکرولیتر محلول DPBS بدون سلول (گروه AD) و دیسک درم مصنوعی همراه با فیبروبلاست (گروه AD با FB). در روز چهاردهم پس از درمان، سرعت ترمیم زخم و جمع شدگی زخم با استفاده از سیستم توپومتر نوری تصویر استریو یا سه بعدی (SOT)[6]، آنالیز هیستومورفولوژیکی و ایمونوهیستوشیمی ارزیابی شد (شکل‌های ۱-۴، ۲-۴، و ۳-۴).

نتایج

ارزیابی فوتومتریک سرعت ترمیم زخم

گروه AD بزرگترین ناحیه زخم بهبود نیافته را نشان داد و پس از آن گروه AD با گروه FB، گروه کنترل و گروه FB قرار گرفتند. تفاوت آماری معنی داری بین گروه AD و گروه کنترل وجود داشت. با این وجود، AD با گروه FB و گروه FB تفاوت آماری معنی داری با گروه کنترل نشان ندادند. این نتایج نشان می‌دهد که درمان درم مصنوعی ترمیم زخم را به تأخیر می‌اندازد، اما درمان‌های فیبروبلاستی و درم مصنوعی با کشت فیبروبلاست تأثیر قابل‌توجهی بر میزان ترمیم زخم ندارند (شکل ۴-۴).

---

1. Non-cross-linked
2. Elastin hydrolysate
3. Dulbecco
4. Nude mouse
5. Panniculus carnosus
6. Stereoimage optical topometer (SOT) system

ارزیابی فوتومتریک جمع شدگی زخم

گروه کنترل بیشترین ناحیه جمع شدگی را نشان داد و پس از آن گروه FB، گروه AD و گروه AD با FB قرار گرفتند. تفاوت بین گروه کنترل و گروه FB معنی دار نبود. با این حال، گروه AD و گروه AD با FB تفاوت‌های آماری معنی داری با گروه کنترل نشان دادند. این نتایج نشان می‌دهد که درمان‌های درم مصنوعی و درم مصنوعی با فیبروبلاست به کاهش جمع شدگی زخم کمک کردند، اما درمان فیبروبلاست این کار را نکرد (شکل ۴-۴).

آنالیز بافتی

رنگ‌آمیزی تری کروم H&E و ماسون[1] نشان داد که الیاف کلاژن در گروه کنترل به‌طور نامنظم چیده شده‌اند، اما ساختارهای کلاژن در گروه FB، گروه AD و گروه AD با FB الگوی نسبتاً منظمی نشان دادند. یک یافته قابل توجه این بود که پیوند درم-اپیدرمی بازسازی شده در گروه AD با FB ساختار برجسته تر مانند rete را در مقایسه با سه گروه دیگر نشان داد (شکل ۵-۴). این یافته ممکن است دلالت بر این داشته باشد که ساختار طبیعی پوست با درمان با درم مصنوعی همراه با فیبروبلاست بازسازی شد.

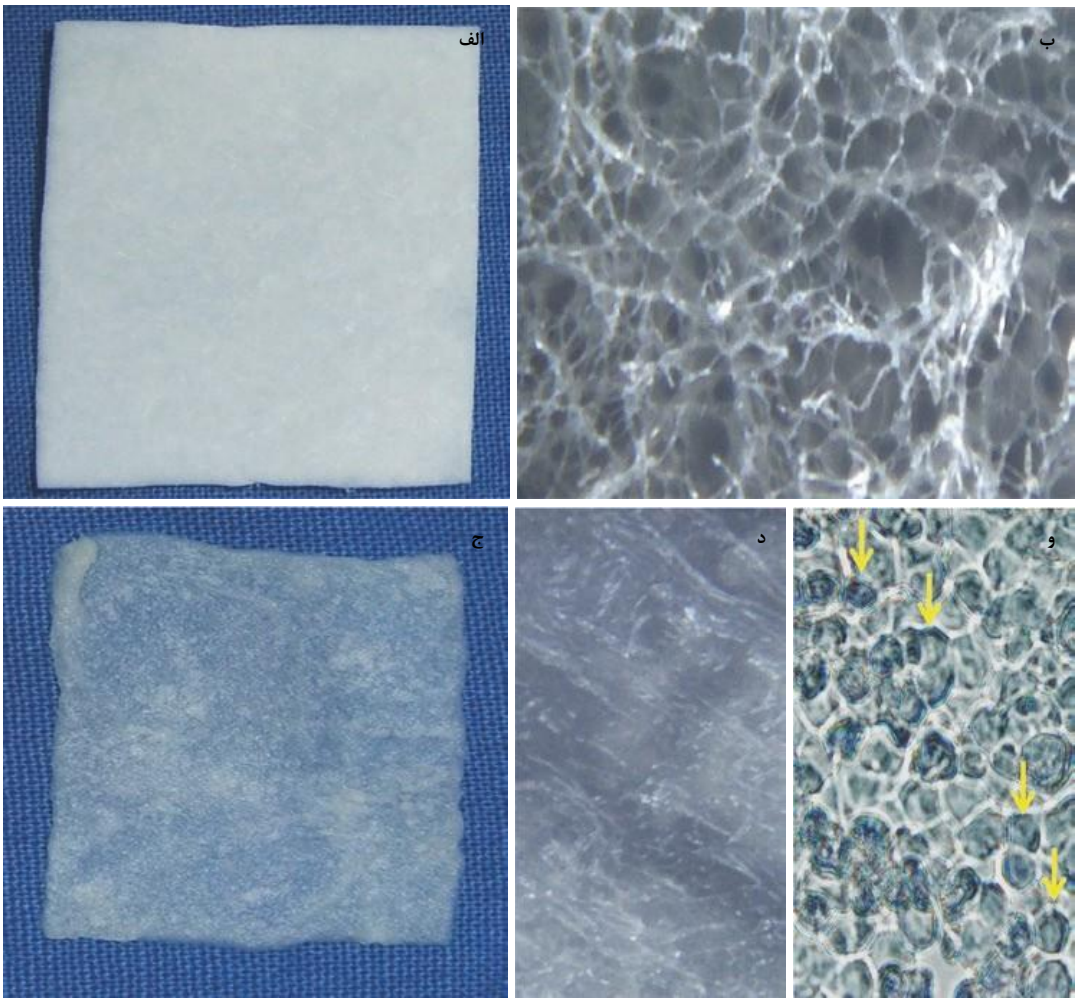
ایمونوهیستوشیمی α-SMA

گروه کنترل بیشترین مقدار α-SMA را نشان دادند و پس از آن گروه FB، گروه AD و گروه AD با FB قرار گرفتند. تفاوت بین گروه کنترل و FB از نظر آماری معنی دار نبود. با این حال، گروه AD و گروه AD با FB تفاوت‌های آماری معنی داری با گروه کنترل نشان دادند (شکل ۶-۴). این نتایج نشان می‌دهد که یافته‌های α-SMA با نتایج مطالعه جمع شدگی زخم با استفاده از سیستم SOT مطابقت دارد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حیوانی نشان داد که درمان زخم‌ها تنها با استفاده از درم مصنوعی ممکن است در کاهش جمع شدگی زخم مفید باشد اما ممکن است بهبود زخم را به تاخیر بیندازد. پیوند درم مصنوعی با فیبروبلاست ممکن است جمع شدگی زخم را بدون تأخیر قابل توجهی در بهبود زخم برای درمان نقص‌های پوستی و بافت نرم به حداقل برساند.

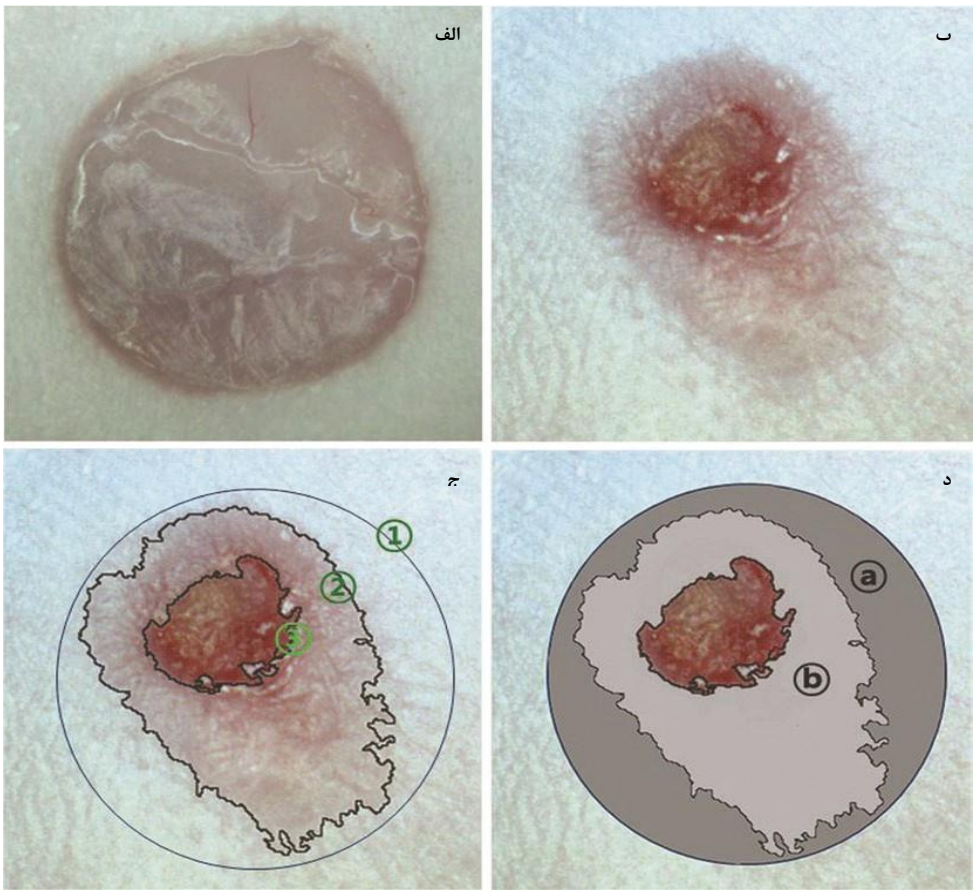
1. H&E and Masson’s trichrome staining



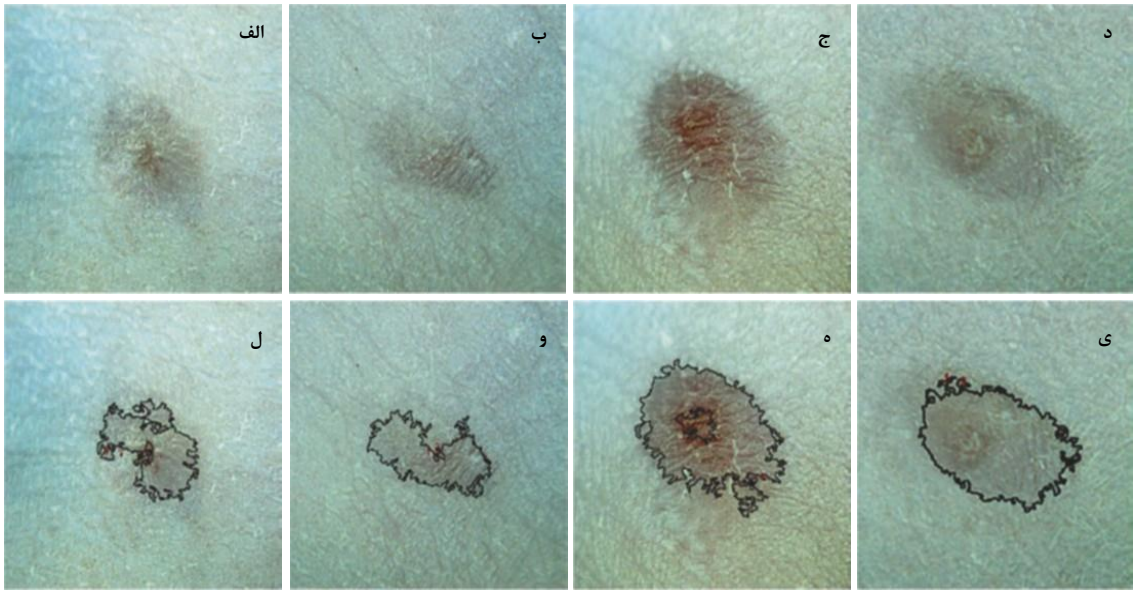
شکل ۱-۴. (الف) درم مصنوعی متشکل از کمپلکس کلاژن و الاستین (®Matriderm) مورد استفاده برای آزمایش. (ب) بزرگنمایی (×۱۰۰) ®Matriderm خشک. (ج) ®Matriderm آغشته به DPBS. (د) بزرگنمایی (×۱۰۰) ®Matriderm مرطوب (و) بزرگنمایی (×۴۰۰) ®Matriderm با فیبروبلاست‌های انسانی (پیکان).



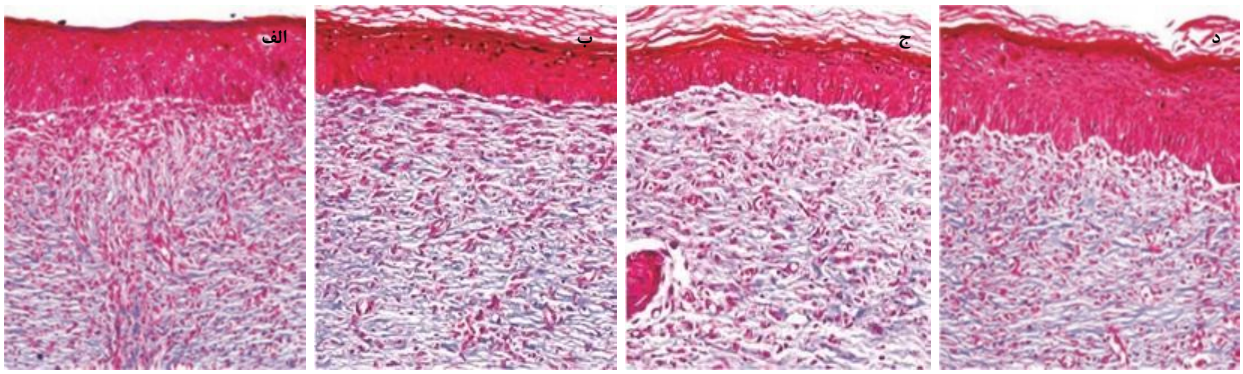
شکل ۲-۴. عکس‌های به دست آمده توسط یک دوربین دیجیتال معمولی. (الف) نمای چهار زخم تمام ضخامت پشتی ایجاد شده توسط پانچ ۶ میلی‌متری (ب) بلافاصله پس از پیوند. در این موش، DPBS (گروه شاهد)، فیبروبلاست‌های معلق در DPBS (گروه FB)، درم مصنوعی (گروه AD) و درم مصنوعی با فیبروبلاست (AD با FB) به ترتیب بر روی زخم سمت چپ بالا، راست بالا، سمت چپ پایین و راست پایین اعمال شدند. (ج) چهارده روز پس از درمان.



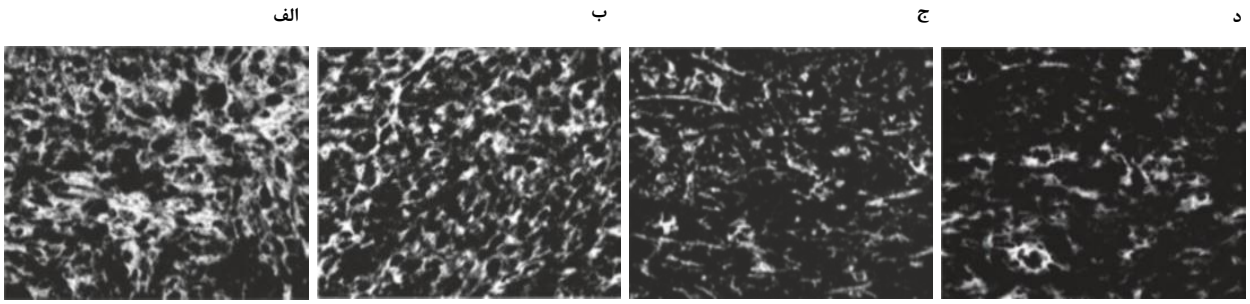
شکل ۳-۴. عکس‌های یک زخم به دست آمده توسط سیستمSOT. (الف) زخم گرد با ضخامت کامل قبل از درمان. (ب) زخم ۱۴ روز پس از درمان. (ج) ① ناحیه زخم اولیه، ② سطح زخم، ③ ناحیه زخم التیام نیافته. (د) ⓐ ناحیه منقبض (①-②)، ⓑ ناحیه اپیتلیالیزه (②-③)



شکل ۴-۴. عکس‌های زخم‌های التیام یافته یک موش که توسط سیستم SOT به دست آمده است. (الف) گروه کنترل (ب) گروه FB (ج) گروه AD (د) گروه AD با FB (ل-ی) اندازه‌گیری ناحیه کلی زخم و ناحیه ترمیم نیافته. AD با درمان FB بهترین نتیجه را با توجه به سرعت ترمیم زخم و درجه جمع شدگی زخم نشان داد.



شکل ۵-۴. بافت شناسی (لکه تری کروم ماسون) زخم‌های التیام یافته موش (۱۰۰×). (الف) گروه کنترل (ب) گروه FB (ج) گروه AD (د) AD با گروه FB. فیبرهای کلاژن در گروه کنترل به طور نامنظم چیده شده بودند، اما ساختارهای کلاژن در گروه‌های FB، AD و AD با FB الگوی نسبتاً منظمی را نشان دادند. AD با گروه FB در مقایسه با سه گروه دیگر ظاهر پوست نرمال تری را نشان داد که ساختارهای برجسته تر rete مانند داشت.



شکل ۶-۴. ایمونوشیمی α-SMA (۴۰۰×). مناطق سفید حضور α-SMA را نشان می‌دهند. (الف) گروه کنترل (ب) گروه FB (ج) گروه AD (د) AD با گروه FB. AD با گروه FB کمترین مقدار α-SMA را نشان داد.

درم مصنوعی با فیبروبلاست

استفاده از فیبروبلاست‌های کشت شده از مظاهر مهندسی بافت نرم است و مطالعات متعددی نشان داده اند که فیبروبلاست‌ها برای درمان نقص‌های بافت نرم مناسب هستند. مؤلف از پیوند درم مهندسی بافت متشکل از فیبروبلاست‌های پوستی کشت شده اتولوگ بر روی ورقه اسید هیالورونیک بافت نشده[1] پس از حذف سرطان سلول بازال (BCCs)[2] صورت استفاده کرد. BCC شایع‌ترین بدخیمی انسان است. BCC معمولاً یک تومور با رشد آهسته است که در نواحی در معرض آفتاب بدن ایجاد می‌شود و صورت شایع‌ترین محل است. روش‌های درمانی مختلفی برای درمان BCC استفاده می‌شوند. با این حال، جراحی رایج‌ترین درمان برای BCC است زیرا می‌تواند مرزهای تومور را با ارزیابی حاشیه هیستوپاتولوژیک کاملاً مشخص و تأیید کند. برداشتن جراحی BCC باعث ایجاد نقص پوست و بافت نرم می‌شود که نیاز به بازسازی دارد.

روش‌های کاربرد

بیوپسی پوست ۲-۱ سانتی‌متر مربعی از بیمار گرفته شد. فیبروبلاست‌های پوستی اتولوگ جدا شده و کشت

1. Nonwoven hyaluronic acid sheet
2. Basal cell carcinomas (BCCs)

داده شدند. هنگامی که تعداد فیبروبلاست‌ها به 5×10^6 رسید، سلول‌ها بر روی یک داربست زیست تخریب پذیر متمایز که به طور کامل از یک استر بنزیلیک اسید هیالورونیک[1] تشکیل شده است، کاشته شدند که یک داربست سه بعدی بافت نشده است. با شروع روز هشتم از کاشت، کمپلکس فیبروبلاست- هیالورونیک اسید برای پیوند استفاده شد (شکل ۷-۴). پس از بیوپسی پوست تقریباً ۴ هفته برای آماده سازی درم با مهندسی بافت زمان مورد نیاز است.

پس از بی‌حسی موضعی با محلول لیدوکائین حاوی اپی نفرین، BCC و حاشیه ۵ میلی‌متری عاری از تومور با زاویه ۴۵ درجه در بافت زیر جلدی برداشته شدند تا نمونه برش کاسه‌ای شکل به دست آید. تجزیه و تحلیل بخش منجمد حین عمل برای اطمینان از حاشیه‌های منفی جراحی استفاده گردید. در صورت مشاهده تومور باقیمانده، این روش تا زمانی که ناحیه عاری از تومور شود، تکرار شد.

درم با مهندسی بافت متناسب با اندازه و شکل نقص طراحی شده و در ۲ تا ۳ لایه به محل گیرنده منتقل گردید. پیوندها با استفاده از چسب فیبرین[2] روی نقص پوستی ثابت شدند و با یک پانسمان فوم پلی اورتان پوشانده شدند. زخم‌ها تا زمانی که مجدد اپیتلیالیزه کامل به دست آورند مرطوب نگه داشته شدند. از تابش آفتاب برای ۳ تا ۶ ماه اول با استفاده از عوامل ضد آفتاب اجتناب گردید (شکل ۸-۴ و ۹-۴).

مطالعه بالینی

مؤلف یک مطالعه بالینی برای گزارش اثربخشی درم مصنوعی کشت شده با فیبروبلاست اتولوگ در درمان نقص‌های پوستی و بافت نرم ایجاد شده با حذف BCCs روی صورت انجام داد.

نحوه انجام کار

این مطالعه از داده‌های موجود با بررسی سوابق پزشکی ۲۹ بیمار استفاده کرد که به دلیل نقص‌های صورت ایجاد شده توسط برداشتن BCC با استفاده از درم مصنوعی (Hyalomatrix®; CHA Bio & Diostech, Seoul, Korea) یا درم مصنوعی با فیبروبلاست درمان شدند. پیگیری طولانی مدت بیش از ۱ سال در همه بیماران امکان پذیر بود.

۱۶ نفر از ۲۹ بیمار با پیوند درم با مهندسی بافت تحت درمان قرار گرفتند. میانگین سن بیمار ۸/۳ ± ۷۰/۶ سال بود و اندازه نقص بین ۲/۰ تا ۹/۱ سانتی‌متر مربع (میانگین مساحت ۱/۹ ± ۴/۶ سانتی‌متر مربع) بود. محل‌های دریافت کننده به شرح زیر بود: هفت مورد در ناحیه اوربیتال، پنج مورد در ناحیه بینی و چهار مورد در روی گونه. درمان کنترل (پیوند درم مصنوعی بدون سلول) بر روی ۱۳ بیمار از ۲۹ بیمار انجام شد. میانگین سنی گروه کنترل ۷/۷ ± ۷۳/۲ سال و اندازه زخم از ۲/۰ تا ۸/۴ سانتی‌متر مربع (میانگین ۱/۶ ± ۴/۲ سانتی‌متر مربع) بود. محل‌های دریافت کننده به شرح زیر بود: پنج مورد در ناحیه اربیتال، شش مورد در ناحیه بینی و دو مورد در ناحیه گونه.

---

1. Benzylic ester of hyaluronic acid

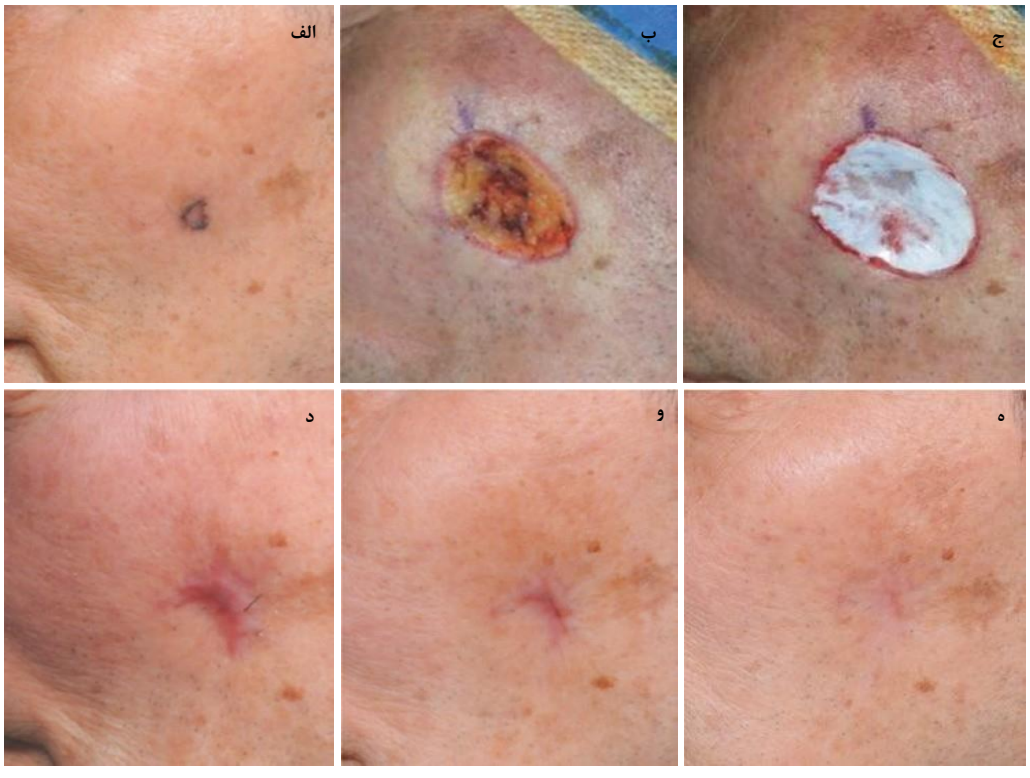
2. Fibrin glue



شکل ۷-۴. آماده سازی درم با مهندسی بافت. (الف) برداشت پوست (ب) نمای میکروسکوپی فیبروبلاست‌های پوستی کشت شده (ج) رسوب فیبروبلاست و ورق هیالورونیک اسید (د) ورقه اسید هیالورونیک که با فیبروبلاست‌های کشت داده شده است (و) بزرگنمایی (۱۰۰×) درم با مهندسی بافت (ه) بزرگنمایی (۴۰۰×) درم مهندسی با بافت. پیکان‌ها فیبروبلاست‌های پوستی متصل به الیاف اسید هیالورونیک را نشان می‌دهند.



شکل ۸-۴. تکنیک کاربرد. (الف) نقص پوستی (ب) درم با مهندسی بافت (ج) بلافاصله پس از استفاده از درم با مهندسی بافت (د) استفاده از چسب فیبرین برای حفظ رطوبت و ثابت شدن پیوند (و) پلیمریزاسیون چسب (ه) پانسمان ثانویه با فوم پلی اورتان.



شکل ۹-۴. یک سرطان سلول بازال که توسط درم با مهندسی بافت درمان شده است. (الف) نمای قبل از عمل (ب) پس از برداشت گسترده تومور (ج) بلافاصله پس از پیوند با درم مهندسی بافت (د) چهار هفته پس از پیوند (و) سه ماه پس از پیوند (ه) یک سال پس از پیوند.

نتایج

تمام پیوندها درم مصنوعی و درم با مهندسی بافت به خوبی بدون رد پیوند یا شکست پیوند در هر دو گروه به بستر زخم منتقل شدند. اپیتلیالیزه شدن مجدد به تدریج از حاشیه به مرکز بافت جوانه‌ای تشکیل شده، رخ داد. کل زخم پیوند درم با مهندسی بافت پس از پیوند در عرض ۲۱ تا ۴۲ روز (به طور متوسط ۵/۳ ± ۳۱/۴ روز) مجدداً اپیتلیالیزه شد. زخم‌های پیوند درم مصنوعی بین ۲۸ تا ۴۲ روز (به طور متوسط ۴/۹ ± ۳۴/۲ روز) بهبود یافتند. با این حال، هیچ تفاوت آماری قابل توجهی در زمان بهبودی مشاهده نشد. اکثر بیماران تحت درمان با درم با مهندسی بافت نتایج رضایت بخشی با ویژگی‌های پوستی با کیفیت بالا داشتند. با توجه به ارتفاع اسکار، ۹ (۵۶٪) اسکار صاف، ۳ (۱۹٪) کمی فرورفته و ۴ (۲۵٪) کمی برآمده بودند. هیچ اسکار هیپرتروفیک یا کلوئیدی تشکیل نشد. بافت صاف مطلوب در ۱۰ مورد (۶۳٪) و بافت نامنظم در ۶ مورد (۳۷٪) به دست آمد. اکثر اسکارها (۱۳ از ۱۶، ۸۱٪) دارای تطابق رنگی مطلوب با پوست اطراف بودند. ۲ اسکار (۱۳٪) و ۱ اسکار (۶٪) به ترتیب هیپوپیگمانته و اریتماتوز بودند. هیپرپیگمانتاسیون مشاهده نشد. اگرچه جمع شدگی‌های جزئی اسکار در ۳ بیمار (۱۹٪) مشاهده شد، آن‌ها هیچ مشکل عملکردی یا زیبایی را نشان ندادند. در مقایسه نتایج اسکارهای گروه درم با مهندسی بافت با گروه درم مصنوعی، تفاوت‌های قابل توجهی از نظر ارتفاع و جمع شدگی اسکار وجود داشت. با این حال، هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در بافت اسکار و تطابق رنگ مشاهده نشد. رضایت بیماران در گروه پیوند درم با مهندسی بافت نیز بهتر از گروه درم مصنوعی بود.

هیچ روش اصلاحی برای بهبود کیفیت اسکار در گروه مهندسی بافت مورد نیاز نبود، اما دو بیمار در گروه درم مصنوعی به دلیل جمع شدگی‌های شدید اسکار تحت پیوند پوست قرار گرفتند. به جز این موارد، هیچ عارضه قابل توجهی و عود تومور در طول دوره پیگیری در هر دو گروه وجود نداشت (شکل ۱۰-۴، ۱۱-۴، و ۱۲-۴).



شکل ۱۰-۴. درمان BCC در پلک پایین. مورد فوقانی با پیوند درم مصنوعی درمان شد. (الف) پس از برداشت گسترده تومور (ب) بلافاصله پس از پیوند درم مصنوعی (ج) نمای یک ساله پس از عمل. این مورد یک اسکار آشکار با جمع شدگی را نشان داد. مورد پایین با یک پیوند درم با مهندسی بافت درمان شد. (د) پس از برداشت گسترده تومور (و) بلافاصله پس از پیوند درم با مهندسی بافت (ه) نمای یک ساله بعد از عمل. وضعیت اسکار در مقایسه با مورد بالا رضایت بخش بود.



شکل ۱۱-۴. بازسازی عیوب روی شیارهای آلار[1]. مورد فوقانی با پیوند درم مصنوعی درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) پس از برداشت گسترده تومور (ج) بلافاصله پس از پیوند درم مصنوعی (د) دو سال پس از پیوند. این پیوند درم مصنوعی منجر به یک اسکار ناخوشایند شد. مورد پایین با یک پیوند درم با مهندسی بافت درمان شد (ذ) نمای قبل از عمل (و) پس از برداشت گسترده تومور (ه) بلافاصله پس از پیوند درم مهندسی بافت (ی) نمای یک ساله بعد از عمل. وضعیت اسکار در مقایسه با مورد بالا قابل قبول بود.



شکل ۱۲-۴. درمان BCC روی گونه ها. مورد فوقانی با پیوند درم مصنوعی درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) پنج هفته پس از پیوند (ج) نمای دو ساله بعد از عمل. این پیوند درم مصنوعی منجر به یک اسکار ناخوشایند شد. مورد پایینی با پیوند درم با مهندسی بافت بهبود یافت. (د) نمای قبل از عمل (و) چهار هفته پس از پیوند، نقص به طور کامل اپیتلیال شد (ه) شانزده ماه پس از پیوند. وضعیت اسکار در مقایسه با مورد بالا مطلوب بود.

---

1. Alar grooves

درم مصنوعی دارای سلول‌های SVF مشتق از چربی

در زمینه ترمیم بافت نرم، فناوری‌ها یا محصولات متنوعی برای مهندسی بافت بر اساس استفاده از فیبروبلاست‌ها وجود دارد. با این حال، اگر قرار است از فیبروبلاست‌های کشت‌شده برای اهداف بالینی استفاده شود، امکانات و تکنیک‌های مورد تأیید FDA و دوره‌های کشت طولانی مدت مورد نیاز است، و این محدودیت‌ها، استفاده از فیبروبلاست‌های کشت شده را برای اهداف بالینی دشوار می‌کند.

در طول چهار دهه گذشته، دیدگاه جامعه پزشکی در مورد استفاده از بافت چربی به طور چشمگیری تغییر کرده است. در سال ۲۰۱۳،گروه مؤلف نشان داد که پیوند سلول‌های SVF مشتق از چربی انسانی منجر به تشکیل بافت همبند فیبری که به خوبی عروقی شده است، می‌شود. علاوه بر این، پیشنهاد شد که سلول‌های SVF باید برای جایگزینی فیبروبلاست‌های پوستی در نظر گرفته شوند زیرا این سلول‌ها را می‌توان به راحتی در حجم زیادی از بافت چربی با لیپوساکشن بدون کشت سلولی به دست آورد. برای بازسازی نقص‌های تمام ضخامت پوستی و بافت نرم، علاوه بر پیوند درم با مهندسی بافت مبتنی بر فیبروبلاست‌ها، مؤلف از پیوند درم با مهندسی بافت متشکل از سلول‌های SVF کشت نشده اتولوگ که بر روی درم مصنوعی تجاری متشکل از یک ماتریکس کلاژن طبیعی (بدون پیوند متقابل) همراه با هیدرولیز الاستین کاشته شده بودند، استفاده کرد. (شکل‌های ۱۳-۴، ۱۴-۴، ۱۵-۴، و ۱۶-۴).

سلول‌های SVF کاشته شده طی مدت ۱۰ دقیقه به مقدار کافی به درم مصنوعی متصل شدند. مزایای درم با مهندسی بافت عبارت اند از پذیرش بهتر پیوند، افزایش اپیتلیالیزاسیون و شکل گیری عروق و کاهش انقباضات و جمع شدگی‌های زخم. سلول‌های SVF که در درم مصنوعی کاشته می‌شوند، با کاهش زمان لازم برای ورود سلول‌های بستر زخم به ناحیه نقص، فرآیند ترمیم را تسریع می‌کنند و بنابراین سنتز اولیه پوست جدید را ممکن می‌سازند. سلول‌ها همچنین ماتریکس‌های مختلف خارج سلولی انسانی از جمله کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان ترشح می‌کنند که در درم مصنوعی باقی می‌مانند و باعث ترمیم زخم می‌شوند. یکی دیگر از مزایای افزودن سلول‌ها به درم مصنوعی، کاهش جمع شدگی زخم با ترویج بازسازی درم–اپیدرم، تشکیل ماتریکس پایدار با ساختار درمی نرمال تر و جلوگیری از مهاجرت فیبروبلاست‌ها با ظرفیت شکل‌گیری میوفیبروبلاست به بستر زخم است.

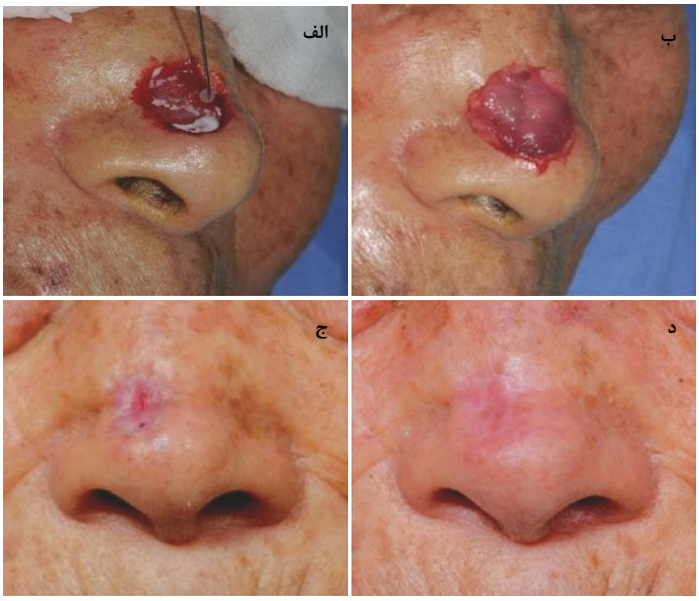
پیوند درم با مهندسی بافت مبتنی بر سلول SVF برای نقص‌های نوک انگشت با استخوان در معرض دید و به ویژه برای پوشش صورت پس از برداشتن سرطان پوست بسیار مفید است.

بازسازی نوک انگشت دست[1]

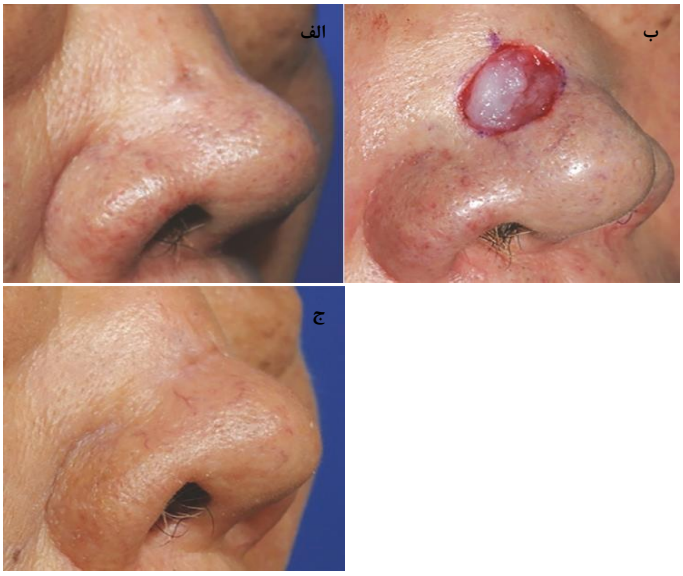
یک مشکل در استفاده از درم با مهندسی مبتنی بر فیبروبلاست برای بازسازی نوک انگشت این است که بیماران به دلیل دوره کشت طولانی باید هفته‌ها منتظر جراحی بمانند. از آن جایی که بیشتر نقص‌های نوک انگشتان ناشی از تروما می‌باشد، معمولاً بازسازی اولیه نیاز است. آسیب‌های نوک انگشت شایع‌ترین انواع آسیب‌هایی است که در اندام فوقانی دیده می‌شود.

1. Fingertip reconstruction

مدیریت آن‌ها از نظر عملکردی و زیبایی شناختی مهم است اما در عین حال بحث برانگیز است. اهداف درمان نوک انگشت حفظ طول و حساسیت عملکردی، پیشگیری از نوروماهای علامت دار[1] و انقباض مفصل مجاور و به حداقل رساندن تغییر شکل زیبایی است.



شکل ۱۳-۴. پوشش یک نقص در شیار آلار با درم با مهندسی بافت متشکل از سلول‌های SVF که روی درم مصنوعی مجموعه کلاژن/الاستین کاشته شده اند. (الف) گسترش سلول‌های SVF جدا شده بر روی درم مصنوعی پیوند شده در چندین لایه (ب) پوشش دادن با چسب فیبرین برای حفظ رطوبت (ج) سه هفته پس از پیوند (د) نمای یک ساله بعد از عمل.



شکل ۱۴-۴. درمان BCC با درم با مهندسی بافت با استفاده از سلول‌های SVF و درم مصنوعی. (الف) نمای قبل از عمل (ب) بلافاصله پس از پیوند (ج) نمای یک ساله بعد از عمل.

1. Symptomatic neuromas



شکل ۱۵-۴. بازسازی با استفاده از سلول‌های SVF. (الف) کارسینوم سلول سنگفرشی در دست (ب) پس از برداشتن گسترده تومور، از آن جایی که اولین استخوان متاکارپ و تاندون‌ها در معرض دید قرار گرفتند، جراحی فلپ مورد نیاز بود. با این حال، روشی که نیاز به بیهوشی عمومی یا زمان طولانی جراحی دارد، به دلیل وضعیت نامناسب سلامت عمومی بیمار قابل انجام نبود (ج و د) برای آماده سازی بستر زخم برای پیوند پوست، سلول‌های SVF جدا شده و بر روی بستر زخم قرار گرفتند (و) سه هفته پس از پیوند، یک بافت جوانه‌ای سالم تشکیل شد (ه) زخم در نهایت با یک پیوند پوستی با ضخامت نسبی تحت بی حسی موضعی بسته شد.



شکل ۱۶-۴. بازسازی نقص در عقب پا ایجاد شده با برداشتن ملانوم بدخیم با درم با مهندسی بافت متشکل از سلول‌های SVF. (الف و ب) سلول‌های SVF جدا شده در لایه‌های مختلف روی درم مصنوعی کاشته شدند. (ج) پوشش دادن با چسب فیبرین و پوشش فیلم مشبک برای حفظ رطوبت (د) نمای سه ماهه پس از عمل.

روش‌های متعددی برای بازسازی نوک انگشتان ایجاد شده است، اما بهترین راه برای مدیریت همه وضعیت‌ها وجود ندارد. هنگام انتخاب نوع پوشش زخم باید عواملی از جمله سن، نیازهای بیمار، سطح و زاویه آسیب در نظر گرفته شود. انتخاب صحیح روش بازسازی، کلید دستیابی به نتایج موفقیت آمیز است، به خصوص زمانی که استخوان‌های فالانژال تحتانی[1] در معرض دید باشند.

ترمیم اولیه ممکن است یک روش ساده و ایمن باشد، اما نمی‌توان طول انگشت را حفظ کند. بنابراین، نقص نوک انگشت با استخوان در معرض دید معمولاً با استفاده از فلپ‌های مختلف درمان می‌شود. فلپ پیش بُرده V-Y[2] می‌تواند طول انگشت را تا حدی با پَدِ بافت نرم حفظ کند. با این حال، برخی از مطالعات بعدی، هایپستیزیا[3] و عدم تحمل سرما را گزارش کردند. فلپ پیش بُرده ولار[4] برای پوشش حسی توصیه شده است، اما تغییر شکل خم‌کردن یا فِلِکشِن[5] یک عارضه شایع است. فلپ انگشت متقاطع[6] یا تِنار[7] را می‌توان استفاده کرد، اما این روش به دلیل چندین مرحله عملیات، اسکار غیرقابل قبول در محل اهداکننده، سفتی مفصل، و ضعف یا عدم وجود تمایز

1. Distal phalangeal bones
2. V-Y advancement flap
3. Hypesthesia (کاهش شدید حساسیت در حواس، به ویژه لامسه)
4. Volar advancement flap
5. Flexion
6. Cross- finger flap
7. Thenar flap

دو نقطه‌ای مورد انتقاد قرار گرفته است. فلپ جزیره‌ای با پایه‌ی عصبی عروقی[1] در ابتدا به دلیل پتانسیل برگشت حس و وجود پَدِ مناسب معمول بود. با این حال، چندین گزارش نارضایتی خود را از تمایز دو نقطه ای[2] ضعیف یا عدم تمایز، عدم تحمل سرما و شکست در جهت گیری مجدد ابراز داشتند. فلپ جزیره‌ای شریان انگشتی معکوس[3] می‌تواند یک گزینه مفید باشد، اما تکنیک جراحی ماهرانه مورد نیاز است و نمی‌توان از عوارض ناحیه اهدا کننده جلوگیری کرد. فلپ دوردست[4] اندازه نامحدودی را فراهم می‌کند، اما بستری طولانی مدت و حجیم بودن معایب آن هستند. پیوند جزئی انگشت پا با میکرووواسکولار دارای مزایای خون رسانی دائمی و قوی و بازسازی ناخن است، اما نیاز به تکنیک میکروجراحی و فدا کردن انگشت پا دارد. احتمال به خطر افتادن عروق فلپ یک مشکل رایج در همه فلپ‌ها است.

در پوشاندن زخم‌ها، تلاش‌ها باید شامل استفاده از ایمن‌ترین و کم تهاجمی‌ترین روش‌ها با هدف دستیابی به نتیجه عملکردی و زیبایی بهینه باشد. پیوند درم با مهندسی بافت برای بازسازی نوک انگشت مزایای زیادی نسبت به روش‌های درمانی مرسوم دارد.

روش استفاده

در روز جراحی، ۳۰ تا ۵۰ میلی لیتر از بافت چربی شکم با لیپوساکشن با استفاده از یک کانول[5] با قطر داخلی ۳ میلی‌متر تحت بی حسی موضعی در اتاق عمل از بیمار گرفته شد. بیمار از اتاق عمل خارج شد. بافت چربی آسپیره شده برای جداسازی سلول‌های SVF اتولوگ پردازش شد. نمونه‌های به‌دست‌آمده با DPBS شسته شده و در Dulbecco's Modified Eagle Medium/ Ham's F-12 حاوی ۰/۰۷۵ درصد کلاژناز نوع I به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. لایه لیپیدی بالایی برداشته شده و قسمت مایع باقی مانده در g × ۳۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ گردید. رسوب به دست آمده با ۱۶۰ میلی مولار NH_4Cl به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شده تا گلبول‌های قرمز لیز شود. سلول‌های باقی مانده دو بار در ۴۰ میلی‌لیتر DPBS شسته شدند، مجدداً در ۵ میلی‌لیتر DPBS سوسپانسیون گردیدند و از طریق یک صافی نایلونی ۱۰۰ میکرومتری فیلتر شدند. تراکم سلولی با شمارش در یک هموسیتومتر تعیین گردید و زنده ماندن سلول‌ها با روش ردیابی تریپان بلو ارزیابی شد.

پس از آماده شدن سلول‌های SVF برای پیوند، بیمار به اتاق عمل باز گردانده شد. پس از تمیز کردن و حداقل دبریدمان زخم، ناحیه نقص اندازه گیری شد. درم مصنوعی تجاری (Matriderm®) متناسب با اندازه و شکل نقص طراحی شد. سلول‌های SVF مشتق از چربی اتولوگ آماده شده بر روی درم مصنوعی کاشته شدند. از آن جایی که تعداد سلول‌های به دست آمده به دلیل حذف فرآیند کشت سلولی محدود است و پزشکان می‌خواهند تا حد امکان سلول‌های بیشتری را پیوند بزنند، تمام سلول‌های SVF به‌دست‌آمده بدون استاندارد سازی دوز روی درم مصنوعی ریخته می‌شوند. درم مصنوعی با SVF به عنوان جایگزینی برای قسمت از دست رفته نوک انگشت استفاده شد و با استفاده از چسب فیبرین ثابت گردید. زخم با سیلیکون مشبک و فوم پلی اورتان

1. Neurovascular island flap
2. Two-point discrimination (2PD)
3. Reverse digital artery island flap
4. Distant flap
5. Cannula

پوشانده شده و ۵ روز بعد تعویض شد. زخم بیمار هر ۳ تا ۷ روز یکبار معاینه و پانسمان تعویض شد. زخم تا زمانی که پوشش کامل اپیدرمی مجدد به دست آید مرطوب نگه داشته شد (شکل ۱۷-۴).



شکل ۱۷-۴. نقص انگشت میانی مرد ۶۳ ساله. پس از تمیز کردن و حداقل دبریدمان بافت‌های غیر زنده، نقص‌ها پوست پشتی، ناخن و بستر ناخن، استخوان فالانژال تحتانی، پوست ولار و بافت نرم مشاهده شد. (الف و ب) نقص نوک انگشت که استخوان انتهایی فالانژیال را آشکار می‌کند (فلش) (ج) لیپوساکشن (ح) چربی برداشت شده (د) سلول‌های SVF جدا شده (ذ) کاشت سلول‌های SVF جدا شده روی درم مصنوعی متشکل از کلاژن و الاستین (و) پیوند درم با مهندسی بافت روی نقص (ه و ی) نماهای سه ماهه بعد از عمل.

مطالعه بالینی

مؤلف یک مطالعه بالینی برای گزارش اثربخشی پیوند درم با مهندسی بافت در درمان نقص‌ها نوک انگشت با استخوان در معرض دید انجام داد.

روش کار

۱۸۲ بیمار (۱۳۸ مرد، ۴۴ زن) با نقص‌های نوک انگشتی که استخوان فالانژیال تحتانی در معرض دید داشتند، وارد مطالعه شدند. ۷۱ نقص نوک انگشت با استفاده از پیوند درم با مهندسی بافت (TEDG)، ۲۳ نقص با استفاده از پیوند درم مصنوعی (ADG) و ۸۸ با استفاده از فلپ جزیره‌ای معکوس شریان انگشتی (RIF)[1] پوشانده شدند. تکنیک جراحی RIF در فصل ۶ توضیح داده خواهد شد. در این کتاب اثر بخشی با

1. Reversed artery island flap (RIF)

استفاده از معیارهای ارزیابی عینی و فرد بیمار ارزیابی شد. معیارهای اثر بخشی عینی عبارت بودند از: (۱) زمان جراحی، (۲) طول مدت بستری، (۳) هزینه جراحی، (۴) میزان موفقیت، (۵) زمان برای بسته شدن کامل زخم، (۶) بهبود حسی، (۷) دامنه حرکت، (۸) وجود اثرات نامطلوب و (۹) کیفیت اسکار. معیارهای کارآمدی فرد بیمار (۱) خود ارزیابی فعالیت‌های روزانه با استفاده از پرسشنامه CISS (گروه بندی شده در چهار محدوده ۲۵-۰، ۵۰-۲۶، ۵۱-۷۵ و ۱۰۰-۷۶، مربوط به خفیف، متوسط، شدید و به ترتیب بسیار شدید)، (۲) سطح رضایت بیمار با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری (VAS) برای رضایت بعد از جراحی کلی (نمره ۰ به معنای "بدترین" و نمره ۱۰ نشان دهنده "بهترین")، (۳) سوزن سوزن شدن یا احساس گزگز و (۴) احساس لامسه ناحیه تحت درمان، که با درخواست از بیماران برای انتخاب یکی از چهار گزینه زیر برای ادراک حسی نوک انگشتانشان ارزیابی شد: طبیعی، تقریباً طبیعی، بی‌حسی خفیف و بی حسی شدید. معیارهای اثربخشی فرد بیمار در ۶ و ۱۲ ماه پس از جراحی ارزیابی شدند.

نتایج

در هر میلی لیتر از بافت چربی آسپیره شده، ۱۲۰ تا ۳۵۰ هزار سلول SVF جدا شد.

گروه ADG زمان جراحی کوتاه تری (۴/۶ ± ۲۸/۱ دقیقه) نسبت به گروه TEDG (۱۲/۱ ± ۵۱/۷ دقیقه) یا گروه RIF (۱۳/۰ ± ۱۱۷/۹ دقیقه) داشت. به طور خاص، زمان جراحی برای روش TEDG مجموع دو روش مربوطه بود: برداشت چربی و پیوند SVF. علاوه بر این، هزینه‌های مربوط به درمان برای گروه ADG (۲۶۷/۶ ± ۱۲۵۵/۹ USD) در مقایسه با گروه TEDG (۱۳۰۲/۲ ± ۱۸۱۶/۸ USD) و گروه RIF (۲۶۷۳/۱ ± ۵۷۵۰/۸ USD) کمترین میزان بود.

برای جنبه بازیابی حسی، ۹۱/۵ درصد از گروه TEDG (۶۵ از ۷۱ بیمار) حس لامسه طبیعی تا تقریباً طبیعی را ۶ ماه پس از جراحی نشان دادند. در مقابل، تنها ۷۸/۳ درصد از گروه ADG (۱۸ از ۲۳ بیمار) و ۷۵ درصد از گروه RIF (۶۶ از ۸۸ بیمار) بهبود بی حسی طبیعی تا نزدیک به نرمال را ۶ ماه پس از جراحی نشان دادند. علاوه بر این، در ارزیابی ۱۲ ماهه بعد از جراحی، همه بیماران در گروه TEDG به حالت عادی یا تقریباً نرمال بازگشته بودند. با این حال، سه بیمار در گروه ADG و سه بیمار در گروه RIF از بی حسی خفیف شکایت داشتند. با این حال، برای احساس سوزن سوزن شدن، گروه RIF بهبودی عالی نشان داد (بدون احساس سوزن سوزن شدن در ۷۷/۳ درصد در پیگیری ۶ ماهه پس از جراحی؛ ۸۹/۱ درصد در پیگیری ۱۲ ماهه بعد از جراحی) در مقایسه با TEDG (بدون احساس سوزن سوزن شدن در ۷۳/۲ درصد در پیگیری ۶ ماهه بعد از جراحی؛ ۷۳/۵ درصد در پیگیری ۱۲ ماهه) و ADG (بدون احساس سوزن سوزن شدن در ۴۳/۵ درصد در پیگیری ۶ ماهه؛ ۵۹/۱ درصد در ۱۲ ماه پیگیری بعد از جراحی).

هر دو گروه TEDG و ADG نتایج برتری را در تست‌های دامنه حرکت (ROM)[1] و تشخیص دو نقطه (2PD) نشان دادند. در یک تجزیه و تحلیل آماری کوواریانس تنظیم شده، ROM در مفصل بین فالانژیال فوقانی (PIPJ)[2] ۰/۵ ± ۱۱۰/۱ درجه (TEDG، ۶ ماه)، ۰/۸ ± ۱۱۰/۶ درجه (TEDG، ۱۲

1. Range of motion (ROM)

2. Proximal interphalangeal joint (PIPJ)

ماه)، ۰/۸ ± ۱۰۸/۹ درجه (ADG، ۶ ماه) و ۰/۹ ± ۱۰۸/۶ درجه (ADG، ۱۲ ماه) بود.

با این حال، ROM در PIPJ ۰/۵ ± ۹۹/۸ درجه (۶ ماه) و ۰/۷ ± ۱۰۰/۹ درجه (۱۲ ماه) در گروه RIF ($P < ۰/۰۰۰۱$) بود. این نتایج همان روند را در ROM در مفصل بین فالانژیال تحتانی (DIPJ)[1] نشان داد. به همین ترتیب، گروه‌های TEDG و ADG ۰/۱۳ ± ۵/۳۲ میلی‌متر و ۰/۲۰ ± ۵/۳۹ میلی‌متر بودند، در حالی که گروه RIF ۰/۱۳ ± ۸/۱۱ میلی‌متر در آزمون ۶ ماهه پس از عمل Static-2PD بود. در پیگیری ۱۲ ماهه، آزمون static-2PD روند مشابهی را نشان داد (۰/۱۶ ± ۴/۷۷ میلی‌متر برای گروه TEDG؛ ۰/۱۷ ± ۴/۸۱ برای گروه ADG؛ ۰/۱۵ ± ۶/۳۰ برای گروه RIF).

زمان بهبودی که از روز جراحی تا بسته شدن کامل زخم اندازه‌گیری شد، در گروه RIF (۳/۰ ± ۱۴/۶ روز) در مقایسه با گروه TEDG (۵/۲ ± ۲۹/۱ روز) و ADG (۴/۹ ± ۳۴/۰ روز) کوتاه‌ترین زمان بود.

در تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای برای کیفیت اسکار، بافت اسکار در گروه TEDG (که در آن ۹۱/۲ درصد بافت صاف مشاهده شد) نسبت به گروه‌های ADG (که در آن ۵۴/۵ درصد بافت صاف مشاهده شد) و RIF (که در آن ۵۴/۳ درصد بافت صاف مشاهده شد) برتر بود. با این حال، تغییر شکل ناخن قلاب بیشتر در گروه ADG (۲۷/۳ درصد) و TEDG (۲۰/۶ درصد) نسبت به گروه RIF (۶/۵ درصد) رخ داد.

در نتیجه، گروه TEDG از نظر کیفیت اسکار و بهبود بی حسی بعد از جراحی برتر بود. گروه ADG از این نظر برتر بود که زمان جراحی کوتاه تر و هزینه‌های جراحی کمتری را نشان می‌داد. هر دو گروه TEDG و ADG نتایج بهتری از نظر دامنه حرکتی پس از جراحی و بهبود حسی در تست‌های 2PD و مدت بستری کوتاه تر نشان دادند. گروه RIF از نظر زمان بسته شدن کامل و احساس سوزن سوزن شدن کمتر بعد از جراحی برتری نشان داد. هیچ تفاوتی در رضایت کلی بیمار در بین سه گروه وجود نداشت (شکل‌های ۱۸-۴، ۱۹-۴، ۲۰-۴، ۲۱-۴، و ۲۲-۴).

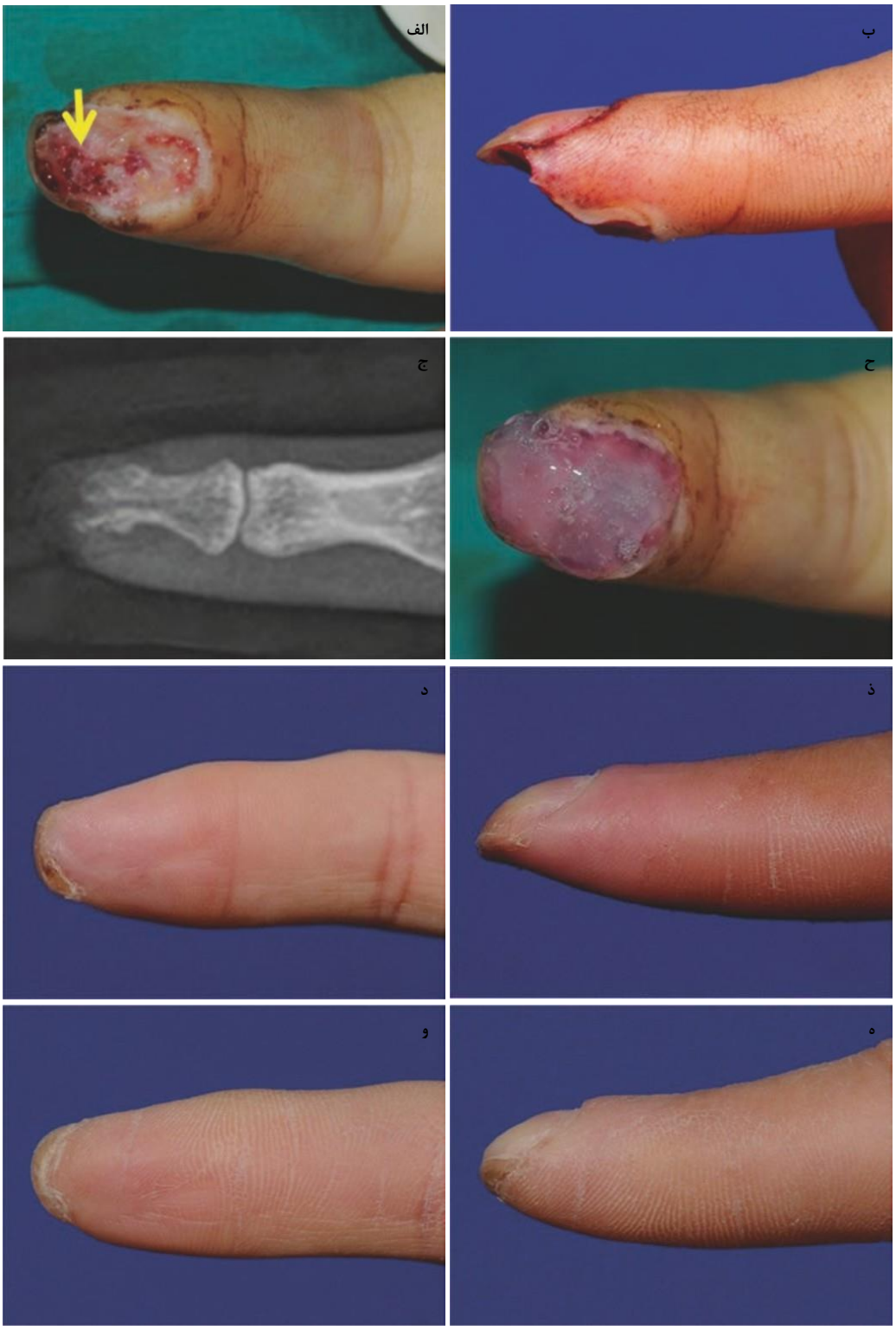
مزایا و معایب

جراحی فلپ برای ایجاد بافت رضایت بخش و زیبایی ظاهر و همچنین حس پوست معقول شناخته شده است. RIF معمولا برای بازسازی نوک انگشتان قطع شده استفاده می‌شود. با این حال، زمان طولانی جراحی، اعمال بار جراحی یا بیهوشی و حجیم بودن بافت پیوند شده با اسکار قابل توجه در پیگیری طولانی مدت، منجر به تلاش برای یک رویکرد جایگزین با استفاده از پیشرفت‌های اخیر در مهندسی بافت شده است. مفاهیم و نوآوری‌های ارائه شده در این فصل مکمل تلاش‌های اخیر در جراحی دست است.

1. Distal interphalangeal joint (DIPJ)



شکل ۱۸–۴. سطوح ولار و پشتی نقص نوک انگشت. (الف) نمای سطحی ولار قبل از عمل. پیکان نمایانگر استخوان فالانژیال تحتانی است. (ب) پیوند درم مصنوعی روی نقص (ج و د) نمای هشت ماهه پس از عمل.



شکل ۱۹–۴. نقص نوک انگشت ولار. (الف–ج) نماهای قبل از عمل. فلش استخوان فالانژیال تحتانی در معرض دید را نشان می‌دهد. (ح) پیوند درم با مهندسی بافت روی نقص (د و ذ) نماهای سه ماهه بعد از عمل (و و ه) نماهای دوازده ماهه بعد از عمل.



شکل ۲۰-۴. نقص نوک انگشت پشتی که در اثر برداشتن تومور پوست ایجاد شده است. (الف) نمای قبل از عمل (ب) پیوند درم با مهندسی بافت روی نقص (ج) نماهای سه ماهه بعد از عمل (ح–ذ) نماهای ۳۶ ماهه بعد از عمل از جنبه‌های پشتی، جانبی و ولار.



شکل ۱۲-۴. نقص نوک انگشت هر دو سطح ولار و پشتی. (الف و ب) نماهای قبل از عمل. فلش استخوان فالانژیال تحتانی در معرض دید را نشان می‌دهد (ج و ح) پیوند درم با مهندسی بافت روی نقص (د و ذ) نماهای سه ماهه بعد از عمل (و–ی) نماهای ۲۴ ماهه بعد از عمل.



شکل ۲۲-۴. نقص نوک انگشت هر دو سطح ولار و پشتی. (الف–ج) نماهای قبل از عمل (ح–ذ) پیوند درم با مهندسی بافت روی نقص (و–ی) نماهای ۲۴ ماهه بعد از عمل.

ADGها برای بازسازی نوک انگشت مزایای خاصی نسبت به روش‌های درمانی مرسوم از جمله جراحی فلپ دارند. این تکنیک ساده و آسان برای انجام است، دارای درصد موفقیت بالا و زمان جراحی کوتاه است، از اعمال جراحی بزرگ جلوگیری می‌کند، بار جراحی را بر روی بیماران کاهش می‌دهد، بدون توجه به سطح نقص و زاویه در دسترس است، پوست نازک و بدون مو را فراهم می‌کند، از بی حرکتی ناراحت کننده جلوگیری می‌کند. طول انگشت را حفظ می‌کند، از تعویض دردناک پانسمان جلوگیری می‌کند و می‌تواند در قطع چندگانه نوک انگشت استفاده شود. ترمیم حسی عالی امکان پذیر است و عوارض ناحیه اهداکننده را می‌توان کاهش داد. انواع جایگزین‌های پوستی مصنوعی در حال تولید و استفاده در بالین برای ترمیم زخم هستند. با این حال، در غیاب اجزای سلولی، زخم‌های درمان شده با درم مصنوعی اغلب الگوهای بهبودی را تغییر می‌دهند. بسیاری از نویسندگان گزارش کردند که درم مصنوعی ترمیم زخم را به تأخیر می‌اندازد. علاوه بر این، نقص‌ها پوشانده شده با استفاده از درم مصنوعی که با سلول‌ها کاشته نشده است، اغلب با جمع شدگی‌های زخم بهبود می‌یابند. اسکار ناخوشایند یا جمع شدگی اسکار، یک جزء مهم بالینی، یک مشکل

غیر معمول نیست. برای به حداقل رساندن محدودیت استفاده از درم مصنوعی، درم با مهندسی بافت شامل سلول‌های اتولوگ کاشته شده بر روی درم مصنوعی توسعه یافت. سلول‌های SVF که در درم مصنوعی کاشته شده اند، ترمیم زودرس پوست جدید را امکان پذیر می‌کنند. یکی دیگر از مزایای افزودن سلول به درم مصنوعی کاهش جمع شدگی زخم است. نگرانی‌های مربوط به پوشش معمولی فلپ شامل اسکارهای جراحی و تطابق رنگ و بافت ضعیف در محل گیرنده است. TEDGها می‌توانند اسکار و عدم تطابق رنگدانه بین پیوند و پوست اطراف را با بازگرداندن بخش اپیدرمی محل گیرنده با القای اپیتلیالیزه شدن از پوست مجاور به حداقل برسانند. علاوه بر این، بیمارانی که تحت TEDG یا ADG قرار می‌گیرند معمولاً در کلینیک‌های سرپایی یا مراکز جراحی روزانه درمان می‌شوند و بنابراین در بیمارستان بستری نمی‌شوند. با این حال، کسانی که تحت عمل جراحی RIF قرار می‌گیرند، معمولاً برای مراقبت‌های بعد از عمل برای نظارت بر احتقان فلپ بستری می‌شوند، که معمولاً ۱ تا ۲ روز پس از جراحی RIF رخ می‌دهد. علاوه بر این، هزینه کل این درمان بسیار کمتر از جراحی فلپ است.

یکی از محدودیت‌های TEDG یا ADG این است که بازگشت بیماران به فعالیت‌های روزانه احتمالاً به دلیل طولانی تر شدن اپیتلیالیزه شدن پیوند در مقایسه با پوشش فلپ یک مرحله‌ای به خصوص در موارد نقص بزرگ، به تأخیر می‌افتد. علاوه بر این، مؤلف ناهنجاری‌های ناخن قلابی بیشتری در گروه‌های ADG و TEDG نسبت به گروه RIF در مطالعه فوق‌الذکر تجربه کرد. بدشکلی ناخن قلابی از پیامدهای نامطلوب پس از بازسازی نوک انگشتان است.

در مقایسه با سایر روش‌های سلول درمانی، اتوگرافت سلولی SVF کشت نشده دارای مزایای زیر است. بافت چربی فراوان و به دست آوردن نسبتاً آسان و بی خطر. سلول‌های SVF به راحتی در دسترس هستند. اگرچه سلول‌های اتولوگ پیوند می‌شوند، اما بیماران نیازی به صبر کردن برای آماده شدن سلول‌ها ندارند زیرا فرآیند کشت سلولی حذف می‌شود. علاوه بر این، سلول درمانی SVF ممکن است نیازی به تایید سازمان غذا و دارو (FDA) نداشته باشد، اگرچه استفاده از کلاژناز برای اهداف بالینی ممکن است در برخی کشورها مشکل ساز باشد. در واقع، کلاژناز قبلاً به صورت بالینی برای دبریدمان، درمان گلوکوم و درمان جمع شدگی‌های دوپویترن[1] استفاده شده است. اکثر کلاژناز در مرحله شستشو در فرآیند جداسازی سلولی حذف می‌شود.

پوشش صورت

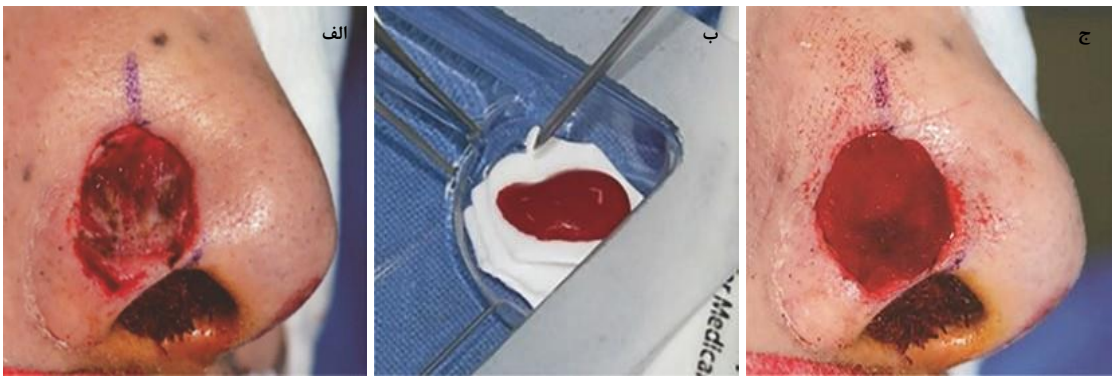
قبلاً در این فصل، کارایی پیوند درم مصنوعی با فیبروبلاست کشت شده برای درمان نقص‌های پوست صورت و بافت نرم پس از برداشتن جراحی BCC نشان داده شد. با این حال، استفاده بالینی از این فیبروبلاست‌های کشت شده انسانی نیاز به تایید FDA دارد. علاوه بر این، بیماران باید منتظر بمانند تا سلول‌ها آماده شوند، زیرا مراحل کشت زمان بر است. علی رغم مزایای فراوان پیوند درم با مهندسی بافت تأخیر در درمان می‌تواند بار روانی بزرگی برای بیماران مبتلا به سرطان پوست باشد. این محدودیت‌ها ممکن است استفاده از فیبروبلاست‌های کشت شده برای اهداف بالینی را دشوار کند. به منظور غلبه بر این اشکالات،

1. Dupuytren’s contractures

مؤلف از درم با مهندسی بافت حاوی سلول‌های SVF پس از برداشتن سرطان پوست روی صورت استفاده کرده است. درم با مهندسی بافت حاوی سلول‌های SVF می‌تواند ایمن و قابل اعتماد باشد و نتایج قابل قبولی برای پوشش کامل ضخامت پوست و نقص‌های بافت نرم روی صورت پس از برداشتن جراحی سرطان پوست ایجاد کند.

روش استفاده

سلول‌های SVF جدا می‌شوند و سرطان‌های پوست به همان روش هایی که قبلاً توضیح داده شد برداشته می‌شوند. سه تا پنج لایه از درم مصنوعی استفاده می‌شود و ارتفاع درم مصنوعی انباشته شده با عمق نقص مطابقت دارد. سلول‌های SVF با استفاده از سرنگ به طور یکنواخت روی درم مصنوعی ریخته می‌شوند (شکل ۲۳-۴). درم با مهندسی بافت با استفاده از چسب فیبرین (Baxter Healthcare Corp.، وین، اتریش) روی نقص ثابت می‌شود. از آن جایی که مؤلف می‌خواهد تا حد امکان سلول‌های بیشتری را پیوند بزند، تمام سلول‌های SVF بدون استانداردسازی دوز منتقل می‌شوند. پس از پیوند درم با مهندسی بافت، یک فیلم پلی اورتان مشبک با چسب سیلیکونی به عنوان پانسمان اولیه استفاده شد. سپس با استفاده از فوم پلی اورتان به عنوان پانسمان ثانویه پوشانده شد. پیوند و فوم پلی اورتان به مدت ۷ روز روی زخم باقی ماند. تعویض پانسمان در فواصل زمانی هفتگی برنامه ریزی شد.



شکل ۲۳-۴. پیوند درم با مهندسی بافت حاوی سلول‌های SVF روی بینی. (الف) پس از برداشتن BCC در پره جانبی بینی[1] (ب) سلول‌های SVF روی درم مصنوعی ریخته شدند (ج) بلافاصله پس از پیوند درم با مهندسی بافت.

مطالعه بالینی

مؤلف یک مطالعه بالینی برای مقایسه اثرات درم با مهندسی بافت حاوی سلول‌های SVF با درم مصنوعی بر کیفیت اسکار پس از برداشتن جراحی BCC روی بینی انجام داده است. بینی شایع‌ترین محل برای بروز BCC است. علاوه بر این، کیفیت اسکار بعد از بازسازی بینی مهم است زیرا بینی برجسته‌ترین ویژگی مرکزی صورت است. بنابراین، بازسازی بینی حتی برای جراحان پلاستیک با تجربه ممکن است چالش بزرگی باشد.

1. Ala (برجستگی گردی که سوراخ بینی را تشکیل می دهد آلا نامیده می شود)

روش انجام کار

این مطالعه مورد-شاهدی به دنبال تقویت کردن بیانیه‌های گزارش شده مطالعات مشاهده‌ای در اپیدمیولوژی (STROBE) انجام شده است. در مجموع ۷۷ بیمار در این مطالعه وارد شدند.

۳۰ بیمار با استفاده از پیوند درم با مهندسی بافت حاوی سلول‌های SVF و ۴۷ بیمار با استفاده از پیوند درم مصنوعی درمان شدند. پس از برداشتن جراحی BCC، ناحیه نقص در گروه درم با مهندسی بافت ۰/۳ ± ۱/۸ سانتی‌متر مربع (محدوده، ۲/۳-۱/۵ سانتی‌متر مربع) و در گروه درم مصنوعی ۰/۳ ± ۱/۷ سانتی‌متر مربع (محدوده ۲-۱/۵ سانتی‌متر مربع) بود. میانگین طول مدت پیگیری ۱۷/۵ ± ۳۵/۰ ماه (محدوده، ۱ تا ۸ سال) بود.

مقدار کل سلول‌های SVF کاشته شده $۱۰^{۶} \times ۱/۳ \pm ۵/۵$ سلول (محدوده، $۱۰^{۶} \times ۷/۵-۳/۲$ سلول) در غلظت نهایی $۱۰^{۵} \times ۰/۳ \pm ۱/۶$ سلول در میلی لیتر (محدوده، $۱۰^{۵} \times ۱/۳ \pm ۲/۲-۰/۹$ سلول در میلی لیتر) بود. برای پیوند درم مصنوعی، درم مصنوعی بدون سلول به صورت موضعی در سه تا پنج لایه روی زخم قرار داده شد. تمام روش‌ها، از جمله مدیریت زخم، مشابه روش‌هایی بود که برای بازسازی نوک انگشت استفاده می‌شد. زمان اپیتلیالیزه شدن مجدد و ارزیابی کیفیت اسکار بین دو گروه درم مصنوعی و درم با مهندسی بافت مقایسه شد. آنالیزهای بیشتر زیر واحدهای بینی برای بررسی فاکتورهای اضافه تر در محل نقص که ممکن است بر کیفیت اسکار ایجاد شده توسط درمان تأثیر بگذارند، انجام شد. بنابراین، کیفیت اسکار بر اساس محل آن که بر مبنای زیرواحدهای بینی طبقه بندی شده بود، ارزیابی شد: ناحیه دو سوم بالایی که شامل پشت و دیواره‌های جانبی بود. ناحیه یک سوم پایینی به جز آلا که شامل کولوملا[1]، نوک بینی[2] و مثلث نرم[3] بود و ناحیه آلار.

ارزیابی ذهنی و عینی با استفاده از مقیاس ارزیابی اسکار بیمار و مشاهده‌گر (POSAS)[4] ۱۲ ماه پس از بازسازی انجام شد. PSAS برای ارزیابی رنگ، انعطاف پذیری، ضخامت، تسکین، خارش و درد طراحی شده است. OSAS برای ارزیابی عروق، رنگدانه، انعطاف پذیری، ضخامت، تسکین، و جمع شدگی اسکار طراحی شده است. هر پارامتر در مقیاس لیکرت[5] ۱۰ درجه ای، از ۱ (پوست نرمال) تا ۱۰ (بدترین اسکار قابل تصور) اندازه گیری شد. نمره کل POSAS با جمع کردن امتیازهای شش پارامتر (محدوده ۶۰-۶) تعیین شد. علاوه بر این، نمرات کلی نیز با استفاده از مقیاس ۱۰ درجه لیکرت، با نمره ۱ نشان دهنده‌ی پوست طبیعی و نمره ۱۰ نشان دهنده‌ی بدترین اسکار قابل تصور است. برای ارزیابی ایمنی، داده‌های پس از جراحی، از جمله عود BCC و عوارض جانبی، مانند واکنش‌های آلرژیک، پس زدن، عفونت‌ها و خونریزی تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

تمام پیوندهای درم مصنوعی و درم با مهندسی بافت به خوبی بدون رد پیوند به بستر زخم منتقل شدند. زمان اپیتلیالیزه شدن مجدد در گروه درم با مهندسی بافت ۵/۲ ± ۳۳/۶ روز (محدوده ۴۵-۲۵ روز) و ۳/۱ ± ۳۴/۵ روز (محدوده، ۴۵-۲۹ روز؛ $P = ۰/۴۲۱$) در درم

1. Columella (تیغه جدا کننده دو سوراخ بینی از یکدیگر)
2. Tip
3. Weak triangle (بین پرده ها و نوک بینی)
4. Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)
5. Likert

مصنوعی بود. گروه نمره کل PSAS در گروه درم با مهندسی بافت و درم مصنوعی به ترتیب ۲/۰ ± ۱۱/۳ و ۲/۹ ± ۱۲/۸ بود ($P = ۰/۰۳۱$). کل نمرات OSAS ارزیابی شده توسط اپراتور در گروه درم با مهندسی بافت و درم مصنوعی به ترتیب ۱/۸ ± ۱۱/۲ و ۳/۶ ± ۱۳/۱ بود ($P = ۰/۰۲۸$). در نواقص ناحیه دو سوم بالایی و ناحیه یک سوم پایینی به جز آلا، تفاوت آماری معنی داری در هیچ یک از پارامترهای POSAS بین دو گروه وجود نداشت. با این حال، در نقص‌های آلا، تفاوت‌های آماری معنی داری در انعطاف پذیری، ضخامت، جمع شدگی اسکار و امتیازات کلی بین دو گروه وجود داشت (شکل ۲۴-۴). هیچ عارضه جانبی قابل توجهی یا عود BCC در دو گروه در طول دوره پیگیری وجود نداشت.



شکل ۲۴-۴. بازسازی نقص‌های پوستی و بافت نرم در آلا. مورد فوقانی با پیوند درم مصنوعی درمان شد. (الف) بلافاصله پس از پیوند درم مصنوعی (ب) نمای یک ساله بعد از عمل (ج) نمای هشت ساله بعد از عمل. پیوند درم مصنوعی منجر به جمع شدگی اسکار شد. مورد پایین با یک پیوند درم با مهندسی بافت حاوی سلول‌های SVF درمان شد. (ح) بلافاصله پس از پیوند درم با مهندسی بافت (د) نمای یک ساله بعد از عمل. (ذ) نمای پنج ساله پس از عمل. وضعیت اسکار بهتر از مورد بالا بود.

نتیجه گیری

در ناحیه آلار، جمع شدگی اسکار در گروه درم با مهندسی بافت به طور قابل توجهی کمتر از گروه درم مصنوعی است. این ممکن است به این دلیل باشد که ساختارهای حمایتی، مانند استخوان یا غضروف، که ممکن است از جمع شدگی اسکار جلوگیری کنند، در آلا وجود ندارند. بنابراین، نقص‌های پوست و بافت نرم در آلا ممکن است منجر به درجاتی از فروپاشی یا لیفت آلار به دلیل جمع شدگی اسکار شود. این مطالعه بالینی نشان می‌دهد که افزودن سلول‌های SVF به درم مصنوعی ممکن است جمع شدگی زخم را کاهش دهد، که یک جزء بالینی مهم در به حداقل رساندن جمع شدگی اسکار است.

مزایا و معایب

استفاده از درم با مهندسی بافت حاوی سلول‌های SVF

مزایـای زیـادی دارد. می‌تـوان آن را بـه سـادگی و بـه راحتـی انجـام داد. ایـن بـا حـداقل عارضـه ناحیـه‌ی اهداکننـده همـراه اسـت. یکـی دیگـر از مزایـای درم بـا مهندسی بافت این است کـه ممکـن است پوسـتی مشـابه با پوست اطراف ایجـاد کنـد و کمتـرین جـای زخـم و عـدم تطابق رنگ را بر جـای بگـذارد. نکتـه اصـلی در اسـتفاده از جایگزین‌های پوسـتی کشـت شـده اتولـوگ ایـن اسـت کـه بیماران بـه دلیـل طـولانی بـودن دوره کشـت بایـد چنـدین هفته منتظـر بماننـد و اسـتفاده از سـلول‌های اتولـوگ بـرای اورژانـس غیـرممکن اسـت. در مقابـل، سـلول‌های SVF را می‌توان در ۳ ساعت جمع آوری کرد.

فلپ‌هـــای موضـــعی و پیونـــد پوســـت می‌تواننـــد استراتژی‌های مفیـدی بـرای بازسـازی عیـوب بینـی باشـند. بـا ایـن حـال، در مـوارد خـاص، اسـتفاده از فلـپ موضـعی ممکـن اسـت امکـان پـذیر نباشـد، در درجـه اول بـه دلیـل محـدودیت در انـدازه و قـوس چـرخش. دو نگرانـی عمـده در مـورد پیونـد پوسـت عبارتنـد از عـدم تطـابق رنـگ ضـعیف در ناحیـه گیرنـده و عـوارض ناحیـه اهداکننـده، از جملـه درد، نـاراحتی و اسـکار هیپرتروفیـک. عـدم تطـابق رنگدانـه‌ها بـه ویـژه در بیمـاران بـا پوسـت تیـره از جملـه آسـیایی‌ها شـایع اسـت. اخیـراً، توسـعه فنـاوری پیشـرفته تـرمیم زخـم، اسـتفاده از سـلول‌ها را بـرای غلبـه بـر محـدودیت‌های روش‌هـای مرسـوم و پیونـد درم مصـنوعی آغاز کرده است.

اگرچه هیچ اطلاعاتی در مـورد انـدازه یـا ضـخامت بحرانـی زخم وجـود نـدارد کـه باعـث تـرمیم زخـم بـا اسـکار قابـل قبـول شـود، پوشـش زخـم بـا اسـتفاده از درم بـا مهندسـی بافـت در لایـه‌های متعـدد بـدون پیونـد پوسـت احتمـالاً بیشـترین نقـش بازسـازی خـود را در مـوارد زخم‌هـای کوچک تا متوسـط بـا ضـخامت کامـل نقص‌هـای پوسـت و بافـت نـرم دارد. در زخم‌هـای بـزرگ، بازگشـت بیمـاران بـه فعالیت‌های عادی روزانـه شـان احتمـالاً بـه تـأخیر می‌افتـد، و پتانسـیل ایجـاد اسـکار برجسـته بیشـتر اسـت، زیـرا اپیتلیـالیزه شـدن مجـدد پیونـد زمـان قابـل‌توجهی را می‌طلبد. یـک مطالعـه بـر روی ارزش قطعـی پیونـد درم بـا مهندسـی بافـت بـر روی زخم‌هـای بـزرگ در مقایسـه بـا گـروه کنتـرل کـه بـا پیونـد درم مصـنوعی درمـان شـده‌اند، باید انجام شود.

توانایی‌های ماتریکس سازی سلول‌های SVF

اگرچـه سـلول‌های SVF می‌تواننـد منبـع قابـل اعتمـادی بـرای مهندسـی بافـت، بافـت نـرم در نظـر گرفتـه شـوند، بـرخلاف فیبروبلاسـت‌ها، هـیچ اسـتاندارد کمـی در مـورد مقادیر مورد نیاز برای تـرمیم مـوثر بافـت نـرم صـادر نشـده اسـت. گروه‌هـای متعـدد پتانسـیل سـلول‌های SVF را در مهندسی بافت بـرای کاربردهـای بیـرون تنـی و درون تنـی مطالعه کرده انـد. بـا ایـن وجـود، تعـداد بهینـه سـلول مـورد نیاز در عمل بـالینی نامشـخص اسـت. بـرای اسـتفاده مـوثر از سـلول‌های SVF در محـیط بـالینی، توانـایی بافـت سـازی سـلول‌های SVF بایـد ارزیـابی شـود. در مـورد فیبروبلاسـت‌ها، چنـدین محصـول تجـاری در دسـترس هسـتند و دسـتورالعمل‌های اسـتاندارد بـا توجـه بـه شـماره سـلول‌ها صـادر شـده اسـت. در مقابـل، سـلول‌های SVF ماهیـت نـاهمگن دارنـد و شـامل سـلول‌های انـدوتلیال، فیبروبلاســت‌ها، ســلول‌های پــیش ســاز مختلــف و سـلول‌های بنیـادی می‌شـوند. ایـن ویژگـی چنـد سـلولی سـلول‌های SVF پـیش بینـی نتـایج تشـکیل بافـت نـرم پس از پیوند را دشوار می‌کند.

در حـال حاضـر، مقـدار سـلول‌های SVF مـورد اسـتفاده در درمان بـه تجربیـات فـردی پزشـکان بسـتگی دارد، و هـیچ مطالعـه قبلـی توانایی‌هـای تشـکیل بافـت نـرم توسـط ســلول‌های SVF و فیبروبلاســت‌ها را مقایســه نکــرده است.

مؤلف یک مطالعه آزمایشگاهی برای مقایسه توانایی فیبروبلاست‌ها و سلول‌های SVF برای تولید ECM انجام داده است. فیبروبلاست‌های پوستی انسانی از درم ده فرد بالغ سالم به دست آمد و کشت داده شدند و سلول‌های SVF از ده بیمار که تحت لیپوساکشن قرار گرفتند، حاصل شد. کشت سلولی تک لایه و سوسپانسیون با استفاده از هر دو نوع سلول انجام شد. تکثیر سلولی، سطح سنتز کلاژن و سطوح گلیکوزآمینوگلیکان (GAG) با استفاده از روش۳-(۵،۴-دی متیل تیازول-۲-یل)-۵،۲-دی فنیل تترازولیوم بروماید (MTT)[1]، یک سنجش ایمنی آنزیم پروپپتید کربوکسی ترمینال (CICP) کلاژن نوع I و روش دای بلی اِسکن[2] به ترتیب مقایسه شد. نسبت تکثیر سلولی (فیبروبلاست‌ها در مقابل سلول‌های SVF) در کشت‌های تک لایه و سوسپانسیون به ترتیب ۰/۷۵: ۱و ۰/۹۹: ۱بود. نسبت سنتز کلاژن در کشت تک لایه و سوسپانسیون به ترتیب ۰/۵۰ :۱ و ۰/۵۲ :۱ بود. و نسبت تولید GAG به ترتیب ۰/۷۰ :۱ و ۰/۷۴ :۱ بود. نتایج مطالعه نشان می‌دهد که توانایی‌های کلاژن سازی و تولید GAG سلول‌های SVF ۵۲-۵۰ درصد و ۷۰-۷۴ درصد از فیبروبلاست‌ها است، که نشان می‌دهد سلول‌های SVF تقریبا ۶۰ درصد از توانایی تشکیل ECM فیبروبلاست‌ها را دارند. این بدان معناست که حدود ۶۷ درصد (۶۰٪/۱۰۰٪) سلول‌های SVF بیشتری برای تولید همان مقدار ECM به اندازه فیبروبلاست‌ها مورد نیاز است، یعنی انتظار می‌رود $۱۰^{۷} \times ۱$ فیبروبلاست معادل $۱۰^{۷} \times ۱/۶۷$ سلول SVF باشد. بر اساس نتایج به دست آمده در آزمایشگاه مؤلف، $۱۰^{۵} \times ۳/۵ - ۱/۲$ سلول SVF فعال متابولیکی می‌تواند باشند. به ازای هر ۱ میلی لیتر بافت چربی انسان که به دست می‌آید. بنابراین، ۴۸ تا ۱۳۹ میلی لیتر از بافت چربی باید برای به دست آوردن $۱۰^{۷} \times ۱/۶۷$ سلول‌های SVF، آسپیراسیون شود و این‌ها باید تقریباً همان مقدار سنتز ECM را داشته باشند که $۱۰^{۷} \times ۱$ فیبروبلاست دارد. نتایج این مطالعه ممکن است به پزشکانی که از درمان مبتنی بر سلول‌های SVF استفاده می‌کنند، اطلاعات مفیدی را در مورد میزان سلول‌های SVF مورد نیاز برای پیوند ارائه دهد.

1. 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay

2. Blyscan Dye method

مطالعه بیشتر

Adani R, Rossati L, Tarallo, et al. Use of integra artificial dermis to reduce donor site morbidity after pedicle flaps in hand surgery. J Hand Surg [Am]. 2014;39:2228–34.

Ananta M, Brown RA, Mudera V. A rapid fabricated living dermal equivalent for skin tissue engineering: an in vivo evaluation in an acute wound model. Tissue Eng Part A. 2012;18:353–61.

Ashjian PH, De Ugarte DA, Katz AJ, et al. Lipoplasty: from body contouring to tissue engineering. Aesthet Surg J. 2002;22:121–7.

Atasoy E, Ioakimidis E, Kasdan ML, et al. Reconstruction of amputated finger tip with a triangular volar flap. J Bone Joint Surg. 1970;52:921–6.

Bertolli E, Campagnari M, Molina AS, et al. Artificial dermis (Matriderm (R)) followed by skin graft as an option in dermatofibrosarcoma protuberans with complete circumferential and peripheral deep margin assessment. Int Wound J. 2015;12:545–7.

Bralliar F, Horner RL. Sensory cross finger pedicle graft. J Bone Joint Surg. 1969;51:1264–8.

Brenner MJ, Perro CA. Recontouring, resurfacing, and scar revision in skin cancer reconstruction. Facial Plast Surg Clin North Am. 2009;17:469–87.

Bunnell S. Reconstructive surgery of the hand. Surgery. 1946;19:867.

Carlson JA, Grabowski R, Mu XC, et al. Possible mechanisms of hypopigmentation in lichen sclerosus. Am J Dermatopathol. 2002;24:97–107.

Cerqueira MT, Pirraco RP, Marques AP. Stem cells in skin wound healing: are we there yet? Adv Wound Care (New Rochelle). 2016;5:164–75.

Chae DS, Han S, Son M, et al. Stromal vascular fraction shows robust wound healing through high chemotactic and epithelialization property. Cytotherapy. 2017;19:543–54.

Chalmers RL, Smock E, Geh JL. Experience of Integra((R)) in cancer reconstructive surgery. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63:2081–90.

Chernoff G, Bryan N, Park AM. Mesothelial stem cells and stromal vascular fraction: use in functional disorders, wound healing, fat transfer, and other conditions. Facial Plast Surg Clin North Am. 2018;26:487–501.

Chou TD, Chen SL, Lee TW, et al. Reconstruction of burn scar of the upper extremities with artificial skin. Plast Reconstr Surg. 2001a;108:378–84.

Chou TD, Chen SL, Lee TW, et al. Reconstruction of burn scar of the upper extremities with artificial skin. Rehabilitation. 2001b;1:6.

Chung S. Basal cell carcinoma. Arch Plast Surg. 2012;39:166–70.

Chvapil M. Collagen sponge: theory and practice of medical applications. J Biomed Mater Res. 1977;11:721–41. Cook H, Davies KJ, Harding KG, et al.

Defective extra- cellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2, and MMP-2 activity. J Invest Dermatol. 2000;115:225–33.

Crigler L, Kazhanie A, Yoon TJ, et al. Isolation of a mesenchymal cell population from murine dermis that contains progenitors of multiple cell lineages. FASEB J. 2007;21:2050–63.

Curtis RM. Cross-finger pedicle flap in hand surgery. Ann Surg. 1957;145:650–5.

Daniel RK, Glasz T, Molnar G, et al. The lower nasal base: an anatomical study. Aesthet Surg J. 2013;33:222–32.

De Vries HJ, Zeegelaar JE, Middelkoop E, et al. Reduced wound contraction and scar formation in punch biopsy wounds. Native collagen dermal substitutes. A clinical study. Br J Dermatol. 1995;132:690–7.

Devine C, Srinivasan B, Sayan A, et al. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. Br J Oral Maxillofac Surg. 2018;56:101–6.

Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. Plast Reconstr Surg. 2004;113:1960–5. discussion 1966-7

Dressler J, Busuttil A, Koch R, et al. Sequence of melanocyte migration into human scar tissue. Int J Legal Med. 2001;115:61–3.

Ehrlich HP. Wound closure: evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix. Eye (Lond). 1988;2:149–57.

Eldardiri M, Martin Y, Roxburgh J, et al. Wound contraction is significantly reduced by the use of microcarriers to deliver keratinocytes and fibroblasts in an in vivo pig model of wound repair and regeneration. Tissue Eng Part A. 2012;18:587–97.

El-Ghalbzouri A, Gibbs S, Lamme E, et al. Effect of fibroblasts on epidermal regeneration. Br J Dermatol. 2002;147:230–43.

Erdag G, Sheridan RL. Fibroblasts improve performance of cultured composite skin substitutes on athymic mice. Burns. 2004;30:322–8.

Flatt AE. The thenar flap. J Bone Joint Surg. 1957;39:80–5.

Foucher G, Braun JB. A new island flap transfer from the dorsum of the index to the thumb. Plast Reconstr Surg. 1979;63:344–9.

Ge NN, McGuire JF, Dyson S, et al. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck II: surgical treatment and reconstruction. Am J Otolaryngol. 2009;30:181–92.

Goncalves JC. Fractional cryosurgery for skin cancer. Dermatol Surg. 2009;35:1788–96.

Grad JB. Beasley RW Fingertip reconstruction Hand Clin. 1985;1:667–76.

Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound con- traction. J Cell Biol. 1994;124:401–4.

Han SK, Lee BI, Kim WK. The reverse digital artery island flap: clinical experience in 120 fingers. Plast Reconstr Surg. 1998;101:1006–11.

Han SK, Lee BI, Kim WK. The reverse digital artery island flap: an update. Plast Reconstr Surg. 2004;113:1753–5.

Han SK, Yoon TH, Kim JB, et al. Dermis graft for wound coverage Plast Reconstr Surg. 2007;120:166–72.

Han SK, Kim HR, Kim WK. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells: a pilot study. Wound Repair Regen. 2010;18:342–8.

Han SK, Kim SY, Choi RJ, et al. Comparison of tissue- engineered and artificial dermis grafts after removal of basal cell carcinoma on face-a pilot study. Dermatol Surg. 2014;40:460–7.

Irwin M, Gilbert S, Terenghi G, et al. Cold intolerance following peripheral nerve injury: natural history and factors predicting severity of symptoms. J Hand Surg. 1997;22:308–6.

Iwasawa M, Kawamura T, Nagai F. Dorsally extended digital island flap for repairing soft tissue injury of the fingertip. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64:1300–5. Jang JC, Choi RJ, Han SK, et al. Effect of fibroblast- seeded artificial dermis on wound healing. Ann Plast Surg. 2015;74:501–7.

Juckett G, Hartman AH. Management of keloids and hyper- trophic scars. Am Fam Physician. 2009;80:253–60.

Jurgens WJ, Kroeze RJ, Bank RA, et al. Rapid attachment of adipose stromal cells on resorbable polymeric scaffolds facilitates the one-step surgical procedure for cartilage and bone tissue engineering purposes. J Orthop Res. 2011;29:853–60.

Katz AJ, Tholpady A, Tholpady SS, et al. Cell surface and transcriptional characterization of human adipose- derived adherent stromal (hADAS) cells. Stem Cells. 2005;23:412–23.

Kojima T, Tsuchida Y, Hirase Y, et al. Reverse vascular pedicle digital island flap. Br J Plast Surg. 1990;43:290–5.

Kotimäki J. Photodynamic therapy of eyelid basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1083–7.

Kutler W. A new method of fingertip amputation. JAMA. 1947;133:29–30.

Lamme EN, van Leeuwen RT, Jonker A, et al. Living skin substitutes: survival and function of fibroblasts seeded in a dermal substitute in experimental wounds. J Invest Dermatol. 1998;111:989–95.

Lamme EN, Van Leeuwen RT, Brandsma K, et al. Higher numbers of autologous fibroblasts in an artificial der- mal substitute improve tissue regeneration and modulate scar tissue formation. J Pathol. 2000;190:595–603. Lee TG,

Chung S, Chung YK. A retrospective review of iatrogenic skin and soft tissue injuries. Arch Plast Surg. 2012;39: 412–6.

Lee JM, Moon KC, Han SK, et al. What tissue is formed after graft of adipose-derived stromal vascular fraction cells? J Craniofac Surg. 2013;24:636–9.

Lemmon JA, Janis JE, Rohrich RJ. Soft-tissue injuries of the fingertip: methods of evaluation and treatment. An algorithmic approach. Plast Reconstr Surg. 2008;122:105e–17e.

Lindemalm-Lundstam B, Dalenbäck J. Prospective follow-up after curettage-cryosurgery for scalp and face skin cancers. Br J Dermatol. 2009;16:568–76.

Marcasciano M, Mazzocchi M, Kaciulyte J, et al. Skin cancers and dermal substitutes: is it safe? Review of the literature and presentation of a 2-stage surgical protocol for the treatment of non-melanoma skin cancers of the head in fragile patients. Int Wound J. 2018;15:756–68.

Marks MG, Doillon C, Silver FH. Effects of fibroblasts and basic fibroblast growth factor on facilitation of dermal wound healing by type I collagen matrices. J Biomed Mater Res. 1991;25:683–96.

Mauch C, Adelmann Grill B, Hatamochi A, et al. Collagenase gene expression in fibroblasts is regulated by a three-dimensional contact with collagen. FEBS Lett. 1989;250:301–5.

Metcalfe AD, Ferguson MW. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. J R Soc Interface. 2007;4:413–37.

Milligen FJ, Ritt MJ, Helder MN. One-step surgical procedure for the treatment of osteochondral defects with adipose-derived stem cells in a caprine knee defect: a pilot study. Biores Open Access. 2013;2:315–25.

Monami M, Vivarelli M, Desideri CM, et al. Autologous skin fibroblast and keratinocyte grafts in the treatment of chronic foot ulcers in aging type 2 diabetic patients. J Am Podiatr Med Assoc. 2011;101:55–8.

Moon KC, Chung HY, Han SK, et al. Tissue-engineered dermis grafts using stromal vascular fraction cells on the nose: a retrospective case-control study. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2020;73(5):965–74.

Morimoto N, Saso Y, Tomihata K, et al. Viability and function of autologous and allogeneic fibroblasts seeded in dermal substitutes after implantation. J Surg Res. 2005;125:56–67.

Morimoto N, Ito T, Takemoto S, et al. An exploratory clinical study on the safety and efficacy of an autologous fibroblast-seeded artificial skin cultured with animal product-free medium in patients with diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2014;11:183–9.

Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up. Lancet Oncol. 2008;9:1149–56.

Murphy GF, Orgill DP, Yannas IV. Partial der- mal regeneration is induced by biodegradable collagen-glycosaminoglycan grafts. Lab Investig. 1990;62:305–13.

Namgoong S, Jung JE, Han SK, et al. Potential of tissue-engineered and artificial dermis grafts for fingertip reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2020;146(5):1082–95.

Ng KW, Hutmacher DW. Reduced contraction of skin equivalent engineered using cell sheets cultured in 3D matrices. Biomaterials. 2006;27(26):4591–8.

Onesti MG, Fino P, Fioramonti, et al. Reconstruction after skin cancer excision through a dermal induction template: our experience. Int Wound J. 2016;13:198–203.

Orgill DP. Excision and skin grafting of thermal burns. N Engl J Med. 2009;360:893–901.

Ozaksar K, Toros T, Sugun TS, et al. Reconstruction of finger pulp defects using homodigital dorsal middle phalangeal neurovascular advancement flap. J Hand Surg Eur. 2010;35:125–9.

Park DJ, Han SK, Lee BI, et al. Soft tissue regeneration using fibroblasts and hyaluronic acid. J Korean Wound Management Soc. 2006;2:57–63.

Philandrianos C, Andrac-Meyer L, Mordon S, et al. Comparison of five dermal substitutes in full- thickness skin wound healing in a porcine model. Burns. 2012;38:820–9.

Piasecki JH, Gutowski KA, Lahvis GP, et al. An experimental model for improving fat graft viability and purity. Plast Reconstr Surg. 2007;119:1571–83.

Rhee SM, You HJ, Han SK. Injectable tissue-engineered soft tissue for tissue augmentation. J Korean Med Sci. 2014;29:S170–S5.

Rho KH, Han SK, Kim WK. New measurement method of wound healing by stereoimage optical topometer system. J Korean Soc Plast Reconstr Surg. 2008;35:755–8.

Robert S, Gicquel T, Victoni T, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. Biosci Rep. 2016;36:e00360.

Rogers NE. Hair transplantation for reconstruction of scalp defects using artificial dermis. Dermatol Surg. 2011;37:1351–2.

Sakrak T, Kose AA, Kivanc O, et al. The effects of combined application of autogenous fibroblast cell culture and full-tissue skin graft (FTSG) on wound healing and contraction in full-thickness tissue defects. Burns. 2012;38:225–31.

Schmitt T, Talley J, Chang J. New concepts and technologies in reconstructive hand surgery. Clin Plast Surg. 2012a;39:445–51.

Seo YK, Song KY, Kim YJ, et al. Wound healing effect of acellular artificial dermis containing extracellular matrix secreted by human skin fibroblasts. Artif Organs. 2007;31:509–20.

Sohn WI, Han SH, Jung SN. One-stage skin grafting of the exposed skull with artificial dermis after cancer removal: long-term experiences. Head Neck Oncol. 2012;4:73–8.

Spector M. Novel cell-scaffold interactions encountered in tissue engineering: contractile behavior of musculoskeletal connective tissue cells. Tissue Eng. 2002;8:351–7.

Suga H, Matsumoto D, Inoue K, et al. Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular components in aspirated fat tissue. Plast Reconstr Surg. 2008;122:103–14.

Sugamata A. Regeneration of nails with artificial dermis. J Plast Surg Hand Surg. 2012;46:191–4.

Swope VB, Supp AP, Boyce ST. Regulation of cutaneous pigmentation by titration of human melanocytes in cultured skin substitutes grafted to athymic mice. Wound Repair Regen. 2002;10:378–86.

Tsoutsos D, Zapantioti P, Kakagia D, et al. Is expansion of artificial dermis a reliable reconstructive option? Ann Burns Fire Disasters. 2011;24:214–7.

Tyack ZF, Pegg S, Ziviani J. Postburn dyspigmentation: its assessment, management, and relationship to scar- ring-a review of the literature. J Burn Care Rehabil. 1997;18:435–40.

Uccioli L. A clinical investigation on the characteristics and outcomes of treating chronic lower extremity wounds using the tissuetechautograft system. Int J Low Extrem Wounds. 2003;2:140–51.

Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up. Int J Low Extrem Wounds. 2011;10:80–5.

Uysal CA, Tobita M, Hyakusoku H, et al. The effect of bone-marrow-derived stem cells and adipose-derived stem cells on wound contraction and epithelization. Adv Wound Care (New Rochelle). 2014;3:405–13.

Vacanti CA, Bonassar LJ, Vacanti MP, et al. Replacement of an avulsed phalanx with tissue-engineered bone. N Engl J Med. 2001;344:1511–4.

Van der Geer S, Ostertag JU, Krekels GA. Treatment of basal cell carcinomas in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:308–13.

Velangi SS, Rees JL. Why are scars pale? An immuno- histochemical study indicating preservation of melanocyte number and function in surgical scars. Acta DermVenereol. 2001;81:326–8.

Verdan C. Syndrome of the quadriga. Surg Clin North Am. 1960;40:425.

Yates CC, Whaley D, Wells A. Transplanted fibro- blasts prevents dysfunctional repair in a murine CXCR3-deficient scarring model. Cell Transplant. 2012;21:919–31.

Yeong EK, Chen SH, Tang YB. The treatment of bone exposure in burns by using artificial dermis. Ann Plast Surg. 2012;69:607–10.

You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. J Korean Med Sci. 2014;29:311–9.

Zakhari JS, Zabonick J, Gettler B, et al. Vasculogenic and angiogenic potential of adipose stromal vascular frac- tion cell populations in vitro. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2018;54:32–40.

Zhang Y, Cai J, Zhou T, et al. Improved long-term volume retention of stromal vascular fraction gel grafting with enhanced angiogenesis and Adipogenesis. Plast Reconstr Surg. 2018;141:676e–86e.

Zonari A, Martins TM, Paula AC, et al. Polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvaleratestruc- tures loaded with adipose stem cells promote skin healing with reduced scarring. Acta Biomater. 2015;17:170–81.

فصل ۵

استفاده از چسب فیبرین برای حمایت از ترمیم زخم

خلاصه

چسب فیبرین (پوشش فیبرین[1] نیز نامیده می‌شود) یک چسب بیولوژیکی است که از فیبرینوژن و ترومبین تشکیل شده است. اگرچه چسب فیبرین اساساً برای استفاده به عنوان مکمل هموستاز شناخته شده است، اما می‌توان از آن برای اهداف مختلفی در زمینه ترمیم زخم نیز استفاده کرد زیرا چسب فیبرین به خودی خود بهبود زخم را افزایش می‌دهد. در این فصل، تجربه مؤلف در استفاده از چسب فیبرین برای بهبود زخم همراه با تحقیقات بنیادی (پایه) و بالینی مرتبط ارائه شده است. ابتدا، چسب فیبرین تجاری را می‌توان برای انتقال ساده و آسان سلول‌ها بر روی بستر زخم استفاده کرد. چسب فیبرین را می‌توان به عنوان یک حامل سلولی ایده آل در نظر گرفت. دوم، از آن جایی که چسب فیبرین یک مایع ژل مانند است، به یک ماده ایده آل به عنوان حامل موضعی برای دارورسانی آنتی بیوتیکی نزدیک است که در آن آنتی بیوتیک‌های سیستمیک چندان کاربردی نیستند. سوم، در آناستوموز میکروواسکولار[2]، پوشش محل آناستوموز شده با چسب فیبرین پس از حداقل بخیه می‌تواند باعث کاهش مدت زمان جراحی شود. همچنین، این روش با درصد بقای بالا، بسیار ایمن و قابل اعتماد است. در نهایت، همچنین ثابت شد که چسب فیبرین برای بسته شدن زخم ملتحمه مؤثر است. بخیه زدن ملتحمه ممکن است زمان بر باشد و خطر پارگی را به همراه داشته باشد. علاوه بر این، چنین بخیه هایی می‌تواند باعث رنجش و ناراحتی بیمار شوند. ترمیم زخم ملتحمه با چسب فیبرین باعث می‌شود دوره بعد از جراحی راحت

1. Fibrin sealant

2. Microvascular anastomosis

تر باشد و ممکن است جایگزینی عالی برای بسته شدن زخم ملتحمه در انواع مختلف جراحی چشم باشد.

چسب فیبرین یک چسب بیولوژیکی است که از فیبرینوژن و ترومبین تشکیل شده است و در نتیجه مراحل پایانی آبشار انعقاد خون را تقلید می‌کند تا یک لخته فیبرینی پایدار و فیزیولوژیکی با قابلیت چسبندگی ایجاد کند. این نوع چسب عمدتاً برای تسهیل هموستاز، حمایت از بخیه‌ها در روش‌های جراحی و تقویت چسبندگی بافت استفاده می‌شود. خواص چسبندگی چسب فیبرین برای جلوگیری از خونریزی بیش از حد و افزایش چسبندگی بافت مفید گزارش شده است.

چندین چسب فیبرین تجاری در دسترس هستند. به عنوان مثال، Beriplast P® شامل اجزای بیولوژیکی بسیار خالص شده (فیبرینوژن فاکتور XIII خشک شده با انجماد و ترومبین) و حلال‌ها (محلول‌های آپروتینین[1] و کلرید کلسیم) می‌باشد. این احتمال وجود دارد که چسب فیبرین، به عنوان یک ماده‌ی مرتبط با عوامل دخیل در فیزیولوژی هموستاز، ممکن است باعث ترمیم زخم شود. فیبرینوژن رشد سلولی و شکل گیری عروق را تقویت می‌کند که ممکن است در جریان بهبود و ترمیم زخم مفید باشند. محصول نهایی یک ماده ژل مانند است که می‌تواند در جراحی برای دستیابی به هموستاز و ایجاد یک پوشش نشت گیر استفاده شود.

چسب فیبرین در اروپا به عنوان یک چسب بافتی برای تقویت چسبندگی، پوشش دهی یا حمایت از بخیه‌ها تایید شده است.

اساساً چسب فیبرین برای استفاده به عنوان مکمل هموستاز و پوشش دهی شناخته شده است. اخیراً از چسب فیبرین برای اهداف مختلف در بالین استفاده می‌شود. به عنوان مثال، چندین مطالعه قبلی گزارش کردند که تثبیت ایمپلنت با چسب فیبرین روشی سریع‌تر، آسان‌تر و ایمن‌تر نسبت به سایر روش‌های تثبیت، مانند سیم بندی یا مته زدن[2] است. اجزای آنتی فیبرینولیتیک[3] مانند آپروتینین[4] به لخته فیبرین کمک می‌کنند تا یکپارچگی ساختاری خود را برای تقریباً ۳ هفته حفظ کند. در طول این دوره، بافت‌های اطراف می‌توانند به سوراخ‌های کوچک ایمپلنت، در حالی که ترمیم زخم جراحی رخ می‌دهد، رشد کنند، در نتیجه پایداری محل بازسازی شده حفظ می‌شود. فیبروز یا واکنش به جسم خارجی در طول دوره بهبودی رخ نمی‌دهد. علاوه بر این، چسب فیبرین را می‌توان برای اهداف مختلف در زمینه ترمیم زخم استفاده کرد. در این فصل، مؤلف در استفاده از چسب فیبرین برای بهبود زخم همراه با تحقیقات بنیادی و بالینی ارائه شده است.

چسب فیبرین به عنوان حامل برای انتقال سلول

همانطور که در فصل ۴ بیان شد، پیوند سلول‌های کلیدی برای بهبود زخم، مانند فیبروبلاست‌ها، می‌تواند بهبود زخم را تسریع کند و جمع شدگی زخم را کاهش دهد، بنابراین نتیجه رضایت بخش را تضمین می‌کند. علاوه بر این، علایق قابل توجهی در درمان زخم‌های مزمن با پیوند سلول‌های سالم وجود دارد، زیرا فعالیت‌های ضعیف سلول هایی که نقش کلیدی در بهبود زخم دارند، منجر به اختلال در ترمیم بافت

1. Aprotinin
2. Wiring or drilling
3. Antifibrinolytic components
4. Aprotinin

زخم‌های مزمن می‌شود. این فناوری‌ها، که برخی از آن‌ها به صورت تجاری در دسترس هستند، می‌توانند محیط زخم را تنظیم کنند و فاکتورهای رشد مورد نظر و سایر موادی را که ممکن است در زخم مزمن وجود نداشته باشند، فراهم کنند، بنابراین یک توسعه هیجان انگیز و پیشرفت بزرگ را نشان می‌دهند. چسب فیبرین تجاری را می‌توان برای انتقال ساده و آسان سلول‌ها به بستر زخم استفاده کرد. علاوه بر این، چسب فیبرین به خودی خود بهبود زخم را افزایش می‌دهد. بنابراین چسب فیبرین را می‌توان به عنوان یک حامل سلولی ایده آل در نظر گرفت.

هنگام استفاده از چسب فیبرین تجاری به عنوان حامل برای انتقال سلول، نکته فنی مهمی وجود دارد که مؤلف تمایل دارد بر آن تأکید کند. سلول‌ها باید در فیبرینوژن سوسپانسیون (غوطه ور) شوند و روی زخم‌ها به کار گرفته شوند. پس از این، زخم‌ها با استفاده از ترومبین پوشش داده می‌شوند تا سلول‌های پیوندی را با تشکیل فیبرین در جای خود نگه دارند. در موارد بسیار اولیه، سلول‌ها در ترومبین سوسپانسیون می‌شدند، روی زخم پراکنده می‌شدند و سپس با استفاده از فیبرینوژن پوشش داده می‌شدند، زیرا سوسپانسون کردن سلول‌ها به شکل مایع ترومبین آسان تر از ژل فیبرینوژن بود. با این حال، جایگزین‌های زیستی ترومبین–سلول[1] بلافاصله در هنگام فرآیند مخلوط سازی قبل از اعمال روی زخم‌ها پلیمریزه شدند. بنابراین، پوشش جایگزین‌های زیستی به طور یکنواخت روی زخم‌ها غیرممکن بود. علاوه بر این، گاهی اوقات نگه داشتن شکل مایع جایگزین‌های زیستی روی زخم‌ها دشوار است. استفاده از فرم ژل فیبرینوژن سلولی بر روی زخم‌ها می‌تواند بر این مشکلات غلبه کند. جزئیات در فصل ۱۲ توضیح داده خواهد شد.

چسب فیبرین اشباع شده با آنتی بیوتیک

مدیریت عفونت زخم از ارکان اصلی موفقیت در بهبود زخم است. جلوگیری از عفونت زخم و عاری نگه داشتن زخم از باکتری کار دشواری است. در عفونت زخم، درمان معمول دبریدمان جراحی همراه با آنتی بیوتیک‌های سیستمیک برای رساندن آنتی بیوتیک‌ها به محل عفونت است. با این حال، برخی از زخم‌ها به دلیل بیماری زمینه ای، نکروز بافتی، تشعشع و غیره، خون رسانی ناکافی در اطراف زخم دارند. به عنوان مثال، بیماران پای دیابتی معمولاً در اندام تحتانی، خون رسانی ضعیفی دارند. این سوال را مطرح می‌کند که آنتی بیوتیک‌های سیستمیک احتمالاً با اثر کمتری مواجه خواهند شد زیرا به دلیل اختلال در خون رسانی قادر به نفوذ به ناحیه زخم نیستند. بنابراین، ضد عفونی کننده‌های موضعی یا پانسمان ضد عفونی کننده زخم ممکن است گاهی مفیدتر باشد زیرا آنتی بیوتیک‌های سیستمیک چندان کاربردی نیستند. علاوه بر این، استفاده بیش از حد یا درمان طولانی مدت با ضد عفونی کننده‌های موضعی می‌تواند باعث سمیت سلولی برای سلول‌های میزبان، به ویژه برای فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال شود که به طور قابل توجهی در روند بهبود زخم شرکت می‌کنند و باعث کند شدن روند بهبود زخم می‌شوند. علاوه بر این، پانسمان طولانی مدت با ضد عفونی کننده‌ها اغلب باعث تحریک یا درماتیت آلرژیک می‌شود. بنابراین، گاهی اوقات آنتی بیوتیک‌های موضعی که می‌توانند اثر خود را برای مدت طولانی حفظ کنند، برای جایگزینی ضد عفونی کننده‌های موضعی مورد نیاز هستند تا روند بهبود زخم مختل نشود.

---

1. Cell-thrombin bioimplants

چسب فیبرین یک عامل هموستاتیک معروف است که در دهه گذشته شناخته شده است. چسب‌های فیبرین از اجزای فیبرینوژن و ترومبین تشکیل شده اند که هر دو از پلاسمای انسان جدا می‌شوند. خواص قابل توجهی دارد که آن را به ساختاری شبکه مانند از یک لخته چسب فیبرینی با فیبرینوژن و ترومبین تبدیل می‌کند و به بهبود زخم کمک می‌کند. این ماده زیست تخریب پذیر است و همچنین بدون اینکه نیاز به برداشتن آن باشد؛ باعث بهبود زخم می‌شود. از آن جایی که چسب فیبرین یک مایع ژل مانند است، می‌توان آن را روی هر فضای کوچک یا شکافی استفاده کرد که آن را به ماده‌ای نزدیک به ایده آل به عنوان یک حامل موضعی برای تحویل آنتی بیوتیک تبدیل می‌کند. اگرچه گزارش‌های منتشر شده‌ی قبلی، کارآزمایی‌های بالینی و اثر رهایش پایدار عوامل ضد میکروبی را ارائه کرده اند، غلظت بهینه دارو و مدت زمان اثر پایدار بر علیه باکتری‌ها هنوز ناشناخته است.

مطالعه آزمایشگاهی

گروه مؤلف اثر چسب فیبرین اشباع شده با آنتی بیوتیک علیه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA)[1] را با تنظیم غلظت آنتی بیوتیک و همچنین مدت زمان قرار گرفتن در معرض آن ارزیابی کرد.

روش کار

داروی آنتی بیوتیک مورد استفاده در این مطالعه تیکوپلانین[2] (Ildong Pharm. Co., Seoul, Korea) بود. باکتری‌های MRSA بر روی آگار خون قرار داده شدند و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۵ درصد CO_2 در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد رشد داده شدند. یک کلنی تک در یک لوله شیشه‌ای حاوی ۳ میلی لیتر آب مقطر حل شد و با استفاده از رنگ سنج ویتک[3] اندازه گیری شد تا در غلظت تقریبی ۱×۱۰^۵ کلنی بر واحد میلی لیتر برسد. سپس یک لایه نازک از MRSA به آرامی مالیده شد و اجازه داده شد تا پوشش کامل از تلقیح روی سطح مولر هینتون آگار (MHA)[4] به دست آید، سپس اجازه داده شد تا خشک گردد.

تست دیسک فیبرین اشباع شده با آنتی بیوتیک

دیسک‌های فیبرینی با آنتی بیوتیک تیکوپلانین با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر و صفر میکروگرم در میلی لیتر (گروه کنترل) در چاهک‌های خوشه‌ای پلیت کشت ۹۶ سلولی اشباع شدند تا به صورت دیسک مانند (۳ میلی‌متر × ۵ میلی‌متر) شکل بگیرند. دیسک‌های فیبرین که با آنتی بیوتیک تیکوپلانین اشباع شده اند به یک پلیت کشت ۲۴ سلولی حاوی DMEM/F-12 که یک محیط کشت غنی از مواد مغذی است، منتقل شدند تا شرایط ترانسود شده[5] به دست آید. شرایط ترانسود شده به دیسک هایی اشاره دارد که در محیط DMEM/F-12 غوطه ور می‌شوند و به آنتی بیوتیک و سایر اجزای محلول اجازه داده می‌شود به محلول اطراف پخش شوند. سپس این به محققان اجازه می‌دهد تا اثرات زمان بر آزاد شدن آنتی بیوتیک و اثربخشی آن را مطالعه کنند. نمونه‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در انکوباتور CO_2 به مدت ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ روز نگهداری شدند. این به محققان اجازه داد تا اثرات زمان بر آزاد شدن آنتی بیوتیک و اثربخشی آن را مطالعه کنند. پس از دوره انکوباسیون، دیسک‌های فیبرین اشباع شده با

1. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
2. Teicoplanin
3. Vitek
4. Mueller Hinton Agar (MHA)
5. Transuded condition

آنتی بیوتیک به سطح صفحات مولر هینتون آگار (MHA) که با MRSA تلقیح شده اند منتقل شدند. این انتقال برای آزمایش اثر بخشی آنتی بیوتیک در برابر باکتری بسیار مهم است. آزمایش حساسیت ضد میکروبی بر اساس دستورالعمل M100-S23 مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI) [1] انجام شد. یک ناحیه مهاری با قطر ۱۴ میلی‌متر در اطراف دیسک نشان دهنده‌ی اثر ضد باکتری تیکوپلانین علیه MRSA بود.

تست کاغذ فیلتر

این بخش برای مشاهده میزان رهایش آنتی بیوتیک در طول زمان و چگونگی تأثیر آن بر رشد MRSA انجام شد. دیسک‌های آنتی بیوتیکی به دقت از ظرف کشت سلولی خارج شدند و محیط DMEM/F12 با آنتی بیوتیک‌های آزاد شده از دیسک‌ها در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ باقی ماند. بلافاصله پس از آن، کاغذ صافی برای مطابقت با دیسک‌های آنتی بیوتیکی، با قطر ۵ میلی‌متر برش داده شد و در پلیت کشت قرار گرفتند. کاغذهای صافی به عنوان محیطی برای جذب آنتی بیوتیک از محلول DMEM/F-12 اطراف عمل کردند. کاغذهای صافی به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در انکوباتور CO_2 نگهداری شدند و کاغذهای صافی با MHA آغشته شده با سویه MRSA تلقیح شدند. پس از ۲۴ ساعت، قطر منطقه مهار غیر باکتریایی روی کاغذ صافی اندازه گیری شد.

نتایج

تست دیسک فیبرینی اشباع شده با آنتی بیوتیک

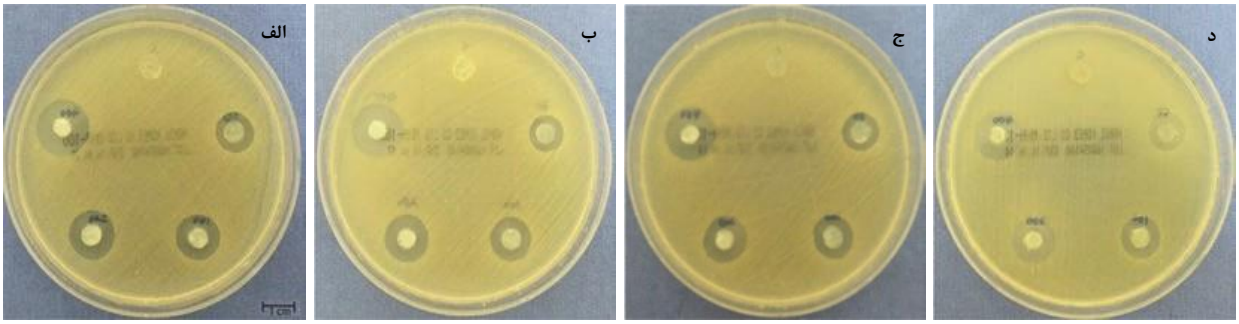
دیسک فیبرینی اشباع شده با آنتی بیوتیک بیشترین فعالیت ضد باکتریایی را در هفته اول نشان داد. همه گروه‌ها به جز گروه کنترل تا هفته چهارم اثر پایداری را نشان دادند (شکل‌های ۱-۵ و ۲-۵). اثر ضد باکتریایی پس از هفته اول به شدت کاهش یافت، اما تا هفته چهارم اثر ضد باکتریایی به طور منظم مشاهده شد. با این حال، گروه‌های ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر در عرض ۱۴ روز به زیر حد مطلوب رسیدند. سایر گروه‌ها اثر خود را به مدت ۲۸ روز حفظ کردند و این سه گروه اثر مناسبی از خود نشان دادند. بنابراین، غلظت بهینه از این مطالعه می‌تواند ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر باشد. همانطور که قبلاً ذکر شد، گسترش مقاومت دارویی دغدغه همه بخش‌های مراقبت‌های بهداشتی است.۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر باید به عنوان غلظت بهینه برای تحویل موضعی آنتی بیوتیک استفاده شود تا از بروز مقاومت دارویی جلوگیری شود.

تست کاغذ فیلتر

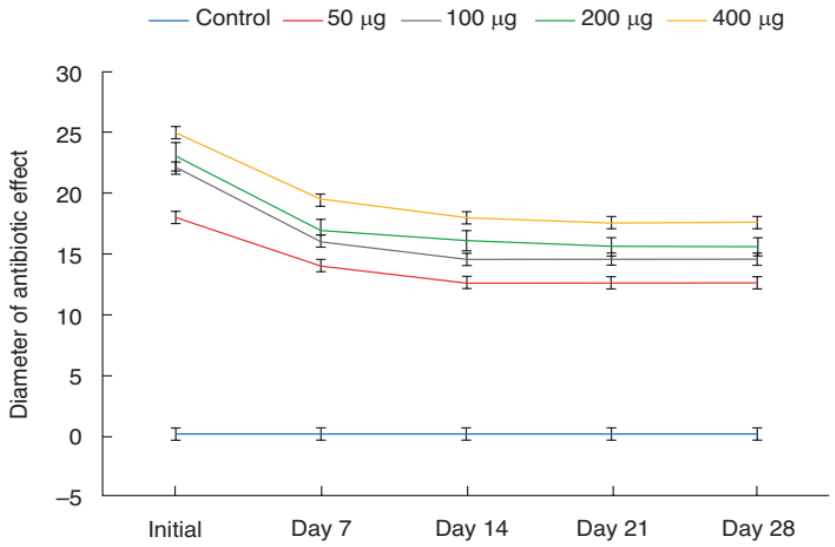
پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در DMEM/F-12 (پس از حذف دیسک فیبرینی اشباع شده با آنتی بیوتیک) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در انکوباتور CO_2، تمام غلظت‌های مختلف انتشار مداوم و پایدار با فعالیت آنتی بیوتیکی قابل توجهی را نشان دادند. هر چهار اندازه گیری مهاری القاء شده توسط جاذب کاغذ صافی در برابر MRSA، رهایش طولانی و پایدار را نشان داد (شکل‌های ۳-۵ و ۴-۵).

در نتیجه، چسب‌های فیبرینی حاوی آنتی بیوتیک ممکن است به عنوان حاملی برای انتقال آنتی بیوتیک در عفونت زخم موضعی عمل کنند. غلظت مطلوب آنتی بیوتیک‌ها ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر است.

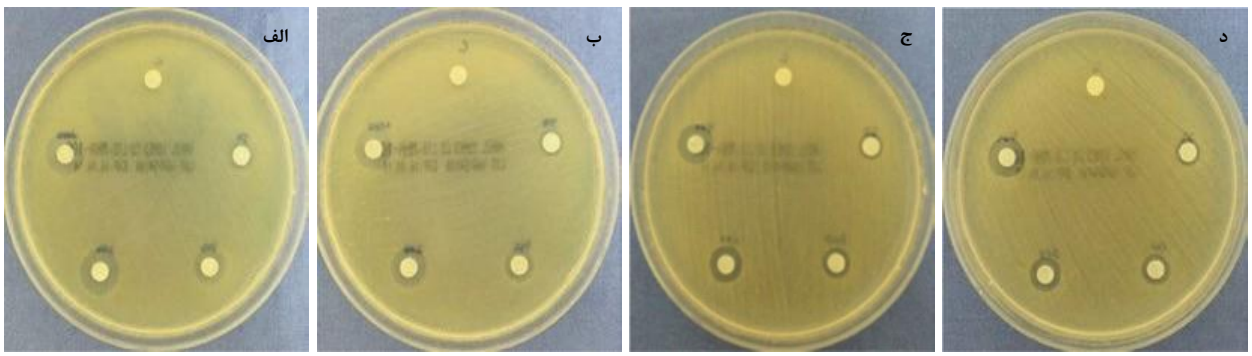
1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)



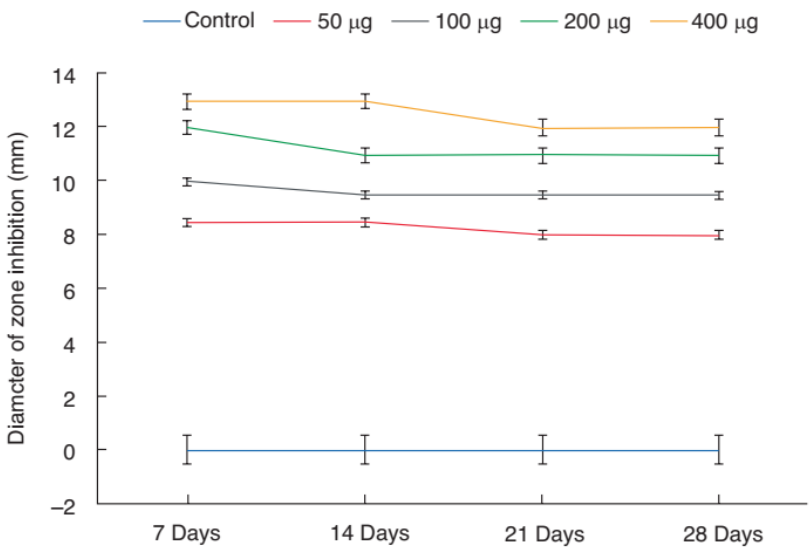
شکل ۱–۵. منطقه مهار ناشی از دیسک فیبرینی اشباع شده با آنتی بیوتیک، شامل گروه کنترل در صفر میکروگرم در ۱۰۰ میکرولیتر (موقعیت ساعت ۱۲) و نمونه‌های ۵۰ میکروگرم در ۱۰۰ میکرولیتر، ۱۰۰ میکروگرم در ۱۰۰ میکرولیتر، ۲۰۰ میکروگرم در ۱۰۰ میکرولیتر و ۴۰۰ میکروگرم در لیتر ۱۰۰ میکرولیتر (جهت عقربه‌های ساعت) در برابر MRSA. (الف) هفته اول (ب) هفته دوم (ج) هفته سوم (د) هفته چهارم.



شکل ۲–۵. نموداری که ناحیه مهار ناشی از دیسک فیبرینی اشباع شده با آنتی بیوتیک را بر حسب میلی‌متر نشان می‌دهد.



شکل ۳–۵. منطقه مهار ناشی از جاذب کاغذ صافی در برابر MRSA (به شکل ۵–۱ مراجعه کنید، موقعیت ساعت ۱۲ پایین به بالا در جهت عقربه‌های ساعت). (الف) هفته اول (ب) هفته دوم (ج) هفته سوم (د) هفته چهارم.



شکل ۴-۵. فعالیت ضد باکتریایی آزمایش ۲۴ ساعته آزادسازی آنتی بیوتیک کاغذ فیلتر در برابر MRSA.

مزایا و محدودیت‌ها

دانه‌های اشباع شده با آنتی بیوتیک پلی متیل متاکریلات (PMMA)[1] معمولاً به عنوان پیشگیری کننده برای عفونت‌های حاد یا مزمن موضعی استفاده می‌شود. با این حال، PMMA زیست سازگاری ضعیفی از خود نشان می‌دهد و بنابراین باید زمانی که اثر آنتی بیوتیکی تمام می‌شود، حذف شود. گزارش‌های زیادی در مورد کپسوله شدن و رهایش آنتی‌بیوتیک‌ها از چسب فیبرین وجود دارد که پتانسیل آن را به عنوان یک سیستم تحویل داروی زیست سازگار و زیست تخریب‌پذیر نشان می‌دهد، زیرا لخته‌های چسب به بافت هدف می‌چسبند و اجازه رهایش کنترل شده دارو را در یک دوره‌ی زمان طولانی می‌دهند. خود چسب فیبرین می‌تواند از رشد مجدد بافت و نیز به عنوان یک حامل انتقال آنتی بیوتیک حمایت کند.

در مطالعات قبلی، برخی از موضوعات برجسته در مورد روند بهبود زخم مرطوب و خشک مطرح شدند. مشخص شد که ترمیم زخم مرطوب نتیجه بهتری نسبت به زخم خشک دارد. در شرایط مرطوب، زخم‌ها خیلی سریع تر از زخم‌های خشک بهبود می‌یابند. دلمه‌ها معمولاً در زخم‌های خشک ایجاد می‌شوند و می‌توانند از ورود اکسیژن موجود در محیط به بستر زخم جلوگیری کنند، به ویژه در مواردی که خون رسانی کافی وجود ندارد، مانند زخم‌های مزمنِ پا در بیماران دیابتی. چسب فیبرین ترکیبی از فیبرینوژن و ترومبین است که از سرم خون استخراج می‌شود. به دلیل خواص ژل مانندی که دارد، مایع می‌تواند پس از مخلوط شدن فیبرینوژن و ترومبین درون محصور شود و چسب فیبرین تشکیل شود. این یک ویژگی ایده آل دیگری است که چسب فیبرین رطوبت را در زخم باز حفظ می‌کند.

اگرچه این مطالعه آزمایشگاهی نشان داد که

1. Polymethylmethacrylate (PMMA) antibiotic-impregnated beads

دیسک‌های فیبرینی اشباع شده با تیکوپلانین فعالیت درمانی بالقوه‌ای علیه MRSA نشان می‌دهند، ویژگی لیز[1] و جذب[2] چسب فیبرین در این مطالعه مورد آزمایش قرار نگرفت. جذب چسب فیبرین برای طولانی شدن اثر ضد باکتریایی نسبتاً مهم است و اعتقاد بر این است که هر چه چسب فیبرین سریعتر جذب شود، دارو با سرعت بیشتری رها می‌شود. اگر این آزمایش در حیوانات یا محیط‌های بالینی بررسی شود، چندین شرایط وجود دارد که نمی‌توان آن‌ها را نادیده گرفت. بنابراین، انتظار می‌رود اثر ضد باکتریایی در یک محیط بالینی متفاوت باشد.

چسب فیبرین برای آناستوموز میکروواسکولار

با پیشرفت‌های سریع در میکروسکوپ‌های جراحی، ابزارهای میکروسرجری و مواد بخیه، آناستوموز میکروواسکولار به یک تکنیک مرسوم و ضروری در زمینه جراحی ترمیمی تبدیل شده است.

علاوه بر روش بخیه متداول، تعدادی تکنیک آناستوموز عروقی توسعه یافته اند تا نرخ باز بودن عروق را بهبود بخشند و زمان جراحی را کاهش دهند. در سال ۱۹۷۸ لوریتزن[3] تکنیک آناستوموز اسلیو[4] را معرفی کرد که در آن قسمت فوقانی رگ بدون اینکه بخیه از دیواره رگ عبور کند به لومن قسمت انتهایی رگ وارد می‌شود. گزارش‌های موفقیت آمیز توسط سالی و همکاران[5] و هایلند و همکاران[6] با تغییراتی در این تکنیک دنبال شد. آناستوموز میکروواسکولار با استفاده از لیزر نیز توسعه یافته است. اگرچه این تکنیک‌ها مزایای خاص خود را دارند، اما به دلیل محدودیت در اندیکاسیون‌ها، پیچیدگی و هزینه، هنوز به راحتی در موقعیت‌های بالینی استفاده نمی‌شوند. بسیاری از دستگاه‌ها، از جمله یک آناستوموز عروقی کوپلر[7]، برای جایگزینی روش بخیه متداول مورد مطالعه قرار گرفته اند، اما به دلیل معایبی مانند وجود ابزار پیچیده و دست و پا گیر، محصور ساختار اتساع دینامیکی توسط جسم خارجی سفت و سخت، غیر قابل استفاده بودن در اندازه بزرگ عروق یا آناستوموزهای انتها به پهلو[8] و در دسترس بودن محدود به طور گسترده مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. بنابراین، روش بخیه متداول هنوز به طور گسترده تری استفاده می‌شود، حتی اگر ممکن است با تشکیل هماتوم از خونریزی بین بخیه‌ها باعث انسداد عروقی شود. بخیه‌های اضافی در محل مورد انتظار یا واقعی خونریزی ممکن است منجر به باریک شدن لومن (مجرای عروقی) شوند. واکنش به جسم خارجی توسط مواد بخیه و تشکیل ترومبوز در داخل مجرای عروق توسط آسیب نیدل بخیه به اندوتلیوم نیز به انسداد عروقی بعد از جراحی منجر می‌شود، به ویژه در آناستوموز بین عروق با قطر کمتر از ۱ میلی‌متر مشهود است. زمان نسبتاً طولانی تر آناستوموز و نیاز به یک تکنیک بسیار مجرب از معایب دیگر روش بخیه متداول به خصوص در موارد اصلاحات چندگانه عروق می‌باشند. بنابراین، کاهش تعداد بخیه‌ها در آناستوموز برای به حداقل رساندن آسیب جراحی و صرفه جویی در زمان مطلوب است. استفاده از چسب فیبرین در بسیاری از زمینه‌های جراحی ترمیمی مانند ترمیم زخم، ترمیم اعصاب، پیوند پوست، لیفت صورت و بازسازی پستان مورد توجه قرار گرفته است. در سال ۱۹۷۷

1. Lyses
2. Absorption
3. Lauritzen
4. Sleeve anastomosis technique
5. Sully et al.
6. Hyland et al.
7. Vascular anastomotic coupler
8. End-to-side anastomoses

ماتراس و همکاران[1] اولین بار از چسب فیبرین برای آناستوموز میکروواسکولار استفاده کردند. کارل و همکاران[2] نرخ باز بودن[3] در شریان فمورال موش سفید و آناستوموز ورید فمورال را به ترتیب ۱۰۰٪ و ۸۰٪ با تکنیک اسلیو و به دنبال آن نفوذ چسب فیبرین گزارش کردند. سورجیرا و همکاران[4] نتایج موفقیت آمیز پیوند ورید را با استفاده از چسب فیبرین در آناستوموز بخش‌های فوقانی و تحتانی شریان کبدی در مقایسه با روش متداول بخیه گزارش کردند. با این حال، نفوذ چسب فیبرین پس از آناستوموز اسلیو از نظر فنی نسبتاً دشوار است زیرا یک انتهای عروق باید در انتهای دیگر وارد شود. همچنین در صورت وجود اختلاف ناکافی بین قطر عروق، نمی‌توان از این تکنیک استفاده کرد. علاوه بر این، این روش در موارد آناستوموز بین عروق با قطر کمتر از ۱ میلی‌متر مفید نیست زیرا قطر باریک قسمت‌های داخل قرار گرفته ممکن است احتمال انسداد عروق را افزایش دهد.

بنابراین، مؤلف با ترکیب مزایای روش بخیه متداول و روش چسب فیبرین، روش جدیدی را ابداع کرد. این نه تنها در روش بخیه متداول مفید است، بلکه در مواردی که احتمال خونریزی از فاصله بین بخیه‌ها به دلیل تفاوت در قطر عروق، از جمله پیوند ورید وجود دارد، نیز مفید می‌باشد.

مطالعه حیوانی

شریان‌های فمورال ۴۰ رَت سفید نژاد اسپراگ–داولی[5] برای مطالعه استفاده شدند. یک کِلَمپ نزدیک کننده‌ی میکروواسکولار روی شریان فمورال در معرض دید، قرار داده شد که سپس با قیچی میکرو عمود بر جهت جریان خون از وسط بریده شد. رَت برای آناستوموز میکروواسکولار به ۲ گروه ۲۰ تایی تقسیم شدند. گروه آزمایش تنها با استفاده از نخ بخیه نایلون ۱۰–۰ با ۴ بخیه با فاصله ۹۰ درجه از همدیگر، بخیه شدند و به دنبال آن با چسب فیبرین برای جلوگیری از خونریزی از طریق ناحیه بخیه شده پوشش داده شد. حدود ۰/۱ میلی لیتر از محلول فیبرینوژن (۱۱۵–۶۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) و محلول ترومبین (۶۰۰–۴۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر) به طور همزمان روی ناحیه بخیه شده برای پوشش کامل با استفاده از سِت کاربردی پانتاجکت[6] ریخته شد. کِلَمپ‌های میکروواسکولار بعد از ۵ دقیقه برداشته شد. گروه کنترل با روش متداول بخیه زدن، در هشت نقطه مختلف با نخ بخیه نایلون ۰–۱۰ بدون چسب فیبرین آناستوموز شدند (شکل ۵–۵). پس از ثبت مدت زمان از زمان بخیه اولیه برای آناستوموز تا زمان برداشتن کِلَمپ عروق، باز بودن شریان فمورال بلافاصله پس از جراحی با مشاهده نبض فمورال یا با آزمایش ماساژ[7] بررسی شد. دو هفته بعد شریان‌های فمورال آناستوموز شده برای بررسی باز بودن عروق مورد بازبینی مستقیم قرار گرفتند. سپس برداشتن عروق آناستوموز شده برای مطالعه بافت شناسی انجام شد.

در گروه مداخله هر ۲۰ رَت هنگام برداشتن کِلَمپ عروقی، میزان باز بودن ۱۰۰٪ را نشان دادند. بین بخیه‌ها خونریزی وجود نداشت و نبض‌های شریانی فمورال به اندازه طبیعی قوی بودند. از سوی دیگر، گروه کنترل بلافاصله پس از اتمام عمل، خونریزی

1. Matras et al.
2. Karl et al.
3. Patency rates
4. Surgiura et al.
5. Sprague Dawley
6. Pantajectt application set
7. Milking test

خفیفی را بین نقاط بخیه نشان دادند. در اکثر موارد (۱۸/۲۰) خونریزی بدون بخیه اضافی متوقف شد. با این حال، در دو مورد نیاز به بخیه‌های اضافی برای توقف خونریزی پیوسته بود. نرخ باز بودن عروق بلافاصله پس از جراحی نیز برای گروه کنترل ۱۰۰٪ بود. میزان باز بودن ۲ هفته بعد از جراحی از نظر آماری تفاوت معنی داری نشان نداد. این میزان در گروه مداخله ۸۵٪ و در گروه کنترل ۹۰٪ بود. در گروه مداخله میانگین زمان جراحی ۱۶ دقیقه با محدوده ۱۴ دقیقه و ۲۰ ثانیه تا ۱۸ دقیقه و ۵۰ ثانیه شامل ۵ دقیقه زمان انتظار بود. در مقایسه، گروه کنترل به میانگین زمان عمل جراحی ۲۱ دقیقه، با محدوده ۱۸ دقیقه و ۳۵ ثانیه تا ۲۶ دقیقه و ۱۰ ثانیه نیاز داشت. بنابراین زمان آناستوموز در گروه مداخله کمتر بود. یافته‌های بافت شناسی محل آناستوموز شده توسط میکروسکوپ، اتصالات صاف و بدون بی نظمی با کمترین آسیب به سطح داخلی عروق را در گروه مداخله نشان داد، در حالی که گروه کنترل بی نظمی قابل توجهی را به دلیل آسیب به اندوتلیوم عروقی توسط نیدل نشان داد.

مطالعه بالینی

مجموعاً ۱۷ عدد پیوند مجدد جراحی انگشت[1] و ۱ فلپ آزاد کتف[2] وارد مطالعه بالینی شدند. بخش‌های آسیب دیده عروق انگشتی یا دیجیتال برداشته شدند و هر دو انتها با یک گیره میکروواسکولار به هم نزدیک شد. سپس شریان‌های دیجیتال با روشی که در بالا توضیح داده شد، میکروآناستوموز شدند.

هنگامی که شریان در اثر فشار آسیب دید، پیوند وریدی برای پُر کردن فاصله شریانی انجام شد. برای فلپ آزاد کتف، روش مؤلف برای آناستوموز شریانی بین شریان چرخشی کتفی[3] و شریان زند زبرین[4] در اَنفیه دان[5] و آناستوموز ورید بین ورید همراه[6] و شاخه‌ای از ورید سَری[7] انجام شد.

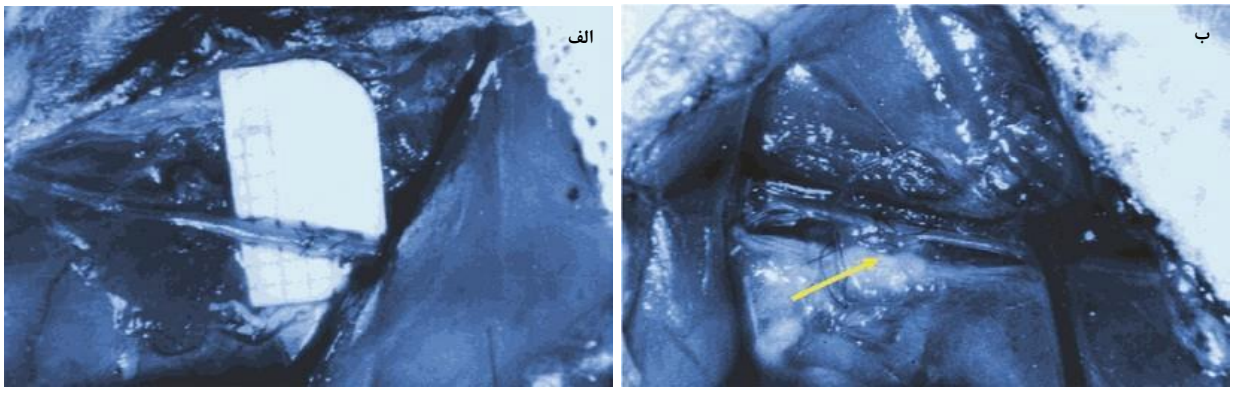
باز بودن عروق بدون خونریزی از بین بخیه‌ها بلافاصله بعد از میکروآناستوموز تایید شد. ضربان شریانی فعال نیز مشاهده گردید. تمام ۱۶ مورد قطع انگشت به طور کامل سالم ماندند. در مورد پیوند مجدد انگشت پا که به شدت در زمان آسیب له شده بود، نکروز بافتی از روز سوم عمل جراحی پیشرفت کرد و در نهایت این مورد موفقیت آمیز نبود. مورد فلپ آزاد کتف بدون هیچ مشکلی نتایج عالی را نشان داد. میزان بقای کلی ۹۴/۴ درصد (۱۷/۱۸) بود.

چسب فیبرین برای بسته شدن زخم ملتحمه

روش ترانس کونژکتیوال[8] برای جراحی پلک تحتانی یا ترمیم شکستگی دیواره اوربیتال[9] چشم به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است و با عوارض کم بعد از جراحی، از جمله ناهنجاری پلک همراه است. این تکنیک امکان دسترسی سریع به لبه و کف تحتانی اوربیت و مواجهه کافی برای دیدن شکستگی[10] را فراهم می‌کند و همچنین هیچ اسکار قابل مشاهده ایجاد نمی‌کند.

---

1. Digit replantation
2. Scapular free flap
3. Circumflex scapular artery
4. Radial artery
5. Snuff box
6. Vena comitans
7. Cephalic vein
8. Transconjunctival approach
9. Orbital wall
10. Fracture visualization



شکل ۵-۵. نمای فوری بعد از عمل آناستوموز شریان فمورال. (الف) گروه کنترل (بخیه متداول). (ب) گروه مداخله. فلش نشان دهنده چسب فیبرین است.

مدیریت صحیح ملتحمه برای روش ترانس کونژکتیوال ضروری است. معمولاً برای بستن برش ترانس کونژکتیوال از بخیه پلی گلاکتین[1] ۰-۶ استفاده می‌شود. با این حال، بخیه زدن ممکن است زمان بر باشد و خطر پارگی را به همراه داشته باشد. علاوه بر این، چنین بخیه‌ها می‌توانند باعث رنجش و ناراحتی بیمار در اوایل دوره پس از جراحی شوند و ممکن است فعالیت‌های عادی زندگی بیمار را به تاخیر بیندازند. برای مثال، کودکان خردسال ممکن است نتوانند چشمان خود را باز کنند. علاوه بر این، سایر عوارض مربوط به بخیه ممکن است رخ دهد، مانند واکنش التهابی طولانی مدت در محل بخیه، گرانولوم بخیه[2] و ورم ملتحمه. برای جلوگیری از این موارد، برخی از محققان حامی ترمیم بدون بخیه زخم برش ملتحمه هستند. این محققان دریافته اند که چشم پوشی از بستن برش‌های ملتحمه نه تنها زمان جراحی را کاهش می‌دهد، بلکه از مشکلات احتمالی مانند تحریک قرنیه ناشی از بخیه‌های در معرض دید یا تو کشیدگی پلک تحتانی ناشی از الحاق ناخواسته بافت‌های سپتوم اربیتال جلوگیری می‌کند.

هرچند برخی ممکن است معتقد باشند که ایمپلنت ممکن است در صورت نبستن زخم از داخل زخم بیرون بزند یا به بیرون مهاجرت کند. چنین مشکلاتی را می‌توان با استفاده از چسب فیبرین به عنوان یک روش جایگزین بسته شدن ترانس کونژکتیوال به حداقل رساند. استفاده از چسب‌های فیبرین برای بسته شدن برش ملتحمه در زمینه جراحی چشم اولین بار در سال ۱۹۸۸ گزارش شد، زمانی که یک چسب فیبرین غیرتجاری در طی جراحی استرابیسم[3] استفاده شد. اخیراً، بستن زخم با چسب‌های بافتی مبتنی بر فیبرین در سایر انواع جراحی‌های چشم، از جمله بستن ملتحمه در ناخنک[4] و جراحی استرابیسم مورد استقبال بیشتری قرار گرفته است.

مطالعه بالینی

بسیاری از مطالعات زیست سازگاری بالا و کاهش زمان عمل جراحی را با چسب فیبرین اعلام کرده‌اند، اما

1. Polyglactin
2. Suture granuloma
3. Strabismus
4. Pterygium

گزارش‌های کمتری به طور عینی چسب فیبرین و بخیه‌ها را برای بسته شدن زخم ملتحمه مقایسه کرده‌اند. گروه مؤلف یک مطالعه بالینی برای مقایسه اثربخشی و تحمل چسب فیبرین و بخیه برای بستن برش ترانس کونژکتیوال در جراحی شکستگی دیواره اوربیتال انجام شده است. چسب فیبرین به طور بالقوه می‌تواند بسته شدن کافی زخم را حفظ کند و در عین حال زمان عمل و التهاب بعد از جراحی را کاهش دهد.

روش کار

یک مطالعه تصادفی آینده نگر بر روی ۲۰ بیمار با شکستگی دیواره اوربیت (کاسه چشم) انجام شد. برای افراد انتخاب شده عمل جراحی شکستگی اوربیت از طریق برش ترانس کونژکتیوال انجام شد. بیماران وارد شده به صورت تصادفی در یکی از دو گروه به این شرح قرار گرفتند: در گروه فیبرین، بسته شدن ملتحمه با استفاده از کیت چسب فیبرین (Beriplast® P Combi-Set، CSL Behring، Marburg, Germany) به دست آمد. در گروه بخیه، بسته شدن با استفاده از بخیه پلی گلاکتین ۰-۶ (Vicryl؛ Ethicon US LLC، Cincinnati، OH، USA) به دست آمد. همه افراد تحت بیهوشی عمومی جراحی شدند. ملتحمه با لیدوکائین ۲ درصد حاوی اپی نفرین ۱:۱۰۰۰۰۰ اینفیلتراسیون شد (تجمع یا نفوذ بیش از حد طبیعی لیدوکائین حاوی اپی نفرین در بافت). تیغ ۱۵ برای برش ملتحمه استفاده شد. یک فلپ رترکتور ملتحمه/پلک تحتانی با استفاده از کوتر بووی[1] بلند شد. تشریح پره سپتال[2] با دقت انجام شد. صفحه تشریح بین ماهیچه حلقوی چشم[3] و سپتوم اوربیتال به سمت لبه تحتانی اوربیت قرار داشت. پس از نمایان کردن و مجدد در محل خود قرار دادن بافت‌های جا به جا شده اطراف اوربیت، یک ایمپلنت پلی اتیلن متخلخل تقویت شده با تیتانیوم[4] (SynPOR؛ Synthes، West Chester، PA، USA) به اندازه کافی بریده و خم داده شد و روی محل شکستگی قرار گرفت. پریوستئوم[5] به لبه اوربیتال تحتانی با بخیه مجزای پلی گلاکتین ۰-۵ (ویکریل[6]) بخیه زده شد. در پایان جراحی، در هر گروه بسته شدن ملتحمه رخ داد. در گروه فیبرین، سه تا پنج قطره چسب فیبرین روی هر دو لبه ملتحمه چکانده شد و با استفاده از یک جفت پنس، فشار متوسطی برای رسیدن به چسبندگی محکم ایجاد شد (شکل ۶-۵). در گروه بخیه، ملتحمه با ۴ تا ۶ بخیه ۰-۶ پلی گلاکتین (ویکریل) بسته شد. از یک پانسمان فوم برای تحت فشار قرار دادن ناحیه زیر اوربیت در هر دو گروه استفاده شد. پس از عمل جراحی، قطره چشمی و پماد آنتی بیوتیکی چهار بار در روز در هر دو گروه تا بهبودی کامل زخم استفاده شد.

زخم‌ها هر روز تا بهبودی کامل مورد ارزیابی قرار گرفتند. احساس ناراحتی بیمار با استفاده از یک مقیاس آنالوگ بصری (VAS)؛ محدوده ۱۰-۰، با نمره ۰ نشان دهنده «به هیچ عنوان احساس ناراحتی» و نمره ۱۰ نشان دهنده «بیشترین احساس ناراحتی») ارزیابی شد و بین گروه فیبرین و بخیه در روزهای ۱، ۳، ۷ و ۲۸ مقایسه شد. خونریزی زیر ملتحمه بعد از عمل جراحی و اکیموز دور اوربیتال نیز مورد بررسی قرار گرفت.

---

1. Bovie cautery
2. Preseptal
3. Orbicularis oculi muscle
4. Titanium-reinforced porous polyethylene implant
5. Periosteum
6. Vicryl

نتایج

میانگین زمان بسته شدن ملتحمه در گروه فیبرین (۸۰/۲ ± ۲۰۸/۴ ثانیه؛ محدوده، ۳۳۰–۹۲) نسبت به گروه بخیه (۶۸/۶ ± ۳۲۷/۹ ثانیه؛ محدوده ۴۳۰–۲۵۰؛ p =۰/۰۰۳) به طور قابل توجهی کوتاه تر بود. زمان لازم برای بهبودی کامل در گروه فیبرین و بخیه به ترتیب ۰/۷±۴/۹ و ۱/۳±۵/۷ روز بود (p = ۰/۰۸۹).

میانگین نمرات VAS بیمار ۱/۶± ۲/۸، ۱/۷± ۲/۴، ۱/۴± ۱/۳، ۱/۳± ۱/۰ در گروه فیبرین و ۱/۶± ۴/۸، ۱/۶± ۴/۰، ۱/۲± ۲/۲ و ۱/۹± ۱/۷ در گروه کنترل در روزهای ۱ (p=۰/۰۰۵)، ۳ (p=۰/۰۴۳)، ۷ (p=۰/۱۴۳) و ۲۸ (p=۰/۳۹۳)، به ترتیب بود. در روزهای ۱ و ۳ پس از جراحی، نمرات ناراحتی بیمار در گروه فیبرین به طور قابل توجهی کمتر از گروه بخیه بود (شکل ۷–۵).

خونریزی زیر ملتحمه در ۲، ۲، ۱ و ۰ چشم در گروه فیبرین و ۳، ۳، ۲ و ۰ چشم در گروه بخیه به ترتیب در روزهای ۱، ۳، ۷ و ۲۸ مشاهده شد (شکل ۸–۵). اکیموز دور اوربیتال در ۴، ۴، ۲ و ۰ بیمار در گروه فیبرین و ۵، ۵، ۳ و ۱ بیمار در گروه بخیه به ترتیب در روزهای ۱، ۳، ۷ و ۲۸ مشاهده شد (شکل ۹–۵). هیچ یک از بیماران بازشدگی زخم[1] را نشان ندادند. هیچ بیمار در گروه فیبرین نیاز به بخیه اضافی برای بستن زخم ملتحمه نداشت. عوارض جانبی خفیف و گذرا و قابل مقایسه در هر دو گروه بود. تورم خفیف شایع‌ترین رویداد بود. با این حال، تصور نمی‌شد که هیچ یک از این رویدادها به مواد مطالعه مربوط باشد، و تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. در معاینات بعد از جراحی هیچ واکنش آلرژیک یا عفونت مشاهده نشد.

این نتایج نشان می‌دهد که استفاده از چسب فیبرین به طور قابل توجهی زمان جراحی را کوتاه می‌کند. در مقایسه با استفاده از بخیه، چسب فیبرین نیز باعث کاهش ناراحتی بیمار در اوایل دوره بعد از جراحی تا بهبود کامل ملتحمه می‌شود. چسب فیبرین همچنین با کاهش خونریزی زیر ملتحمه و اکیموز دور اوربیتال در طول دوره بعد از جراحی همراه است. این یافته از اثر هموستاتیک چسب فیبرین پشتیبانی می‌کند. چسب فیبرین را می‌توان با موفقیت برای رسیدن به بسته شدن ملتحمه به روشی قابل مقایسه با بخیه‌های پلی گلاکتین ۰–۶ استفاده کرد زیرا منجر به عوارض قابل توجهی نمی‌شود.

ثابت شد که چسب فیبرین به اندازه بخیه برای بسته شدن زخم ملتحمه موثر است. چسب فیبرین یک دوره راحت‌تر در اوایل بعد از جراحی را امکان پذیر می‌کند و ممکن است یک جایگزین عالی برای بسته شدن زخم ملتحمه در جراحی شکستگی دیواره اوربیت باشد.

مزایا و معایب

استفاده از چسب فیبرین برای بسته شدن زخم ملتحمه چندین مزیت دارد. اولاً، این ماده زیست سازگار، غیر سمی است و سریع خشک می‌شود و به هنگام سفت شدن از استحکام کششی بالایی برخوردار است. در طول روش، چسب فیبرین ممکن است به اندازه بخیه برای نگه داشتن بافت‌ها تحت کشش، یک بستن قوی فراهم نکند. بنابراین، ضروری است که زخم با پنس به طور ایمن در کنار هم قرار گیرد تا زمان کافی برای سفت شدن چسب وجود داشته باشد. دوم اینکه تهیه و استفاده از چسب فیبرین ساده است و به راحتی قابل برداشتن است. به عنوان مثال، مقادیر اضافی آن را

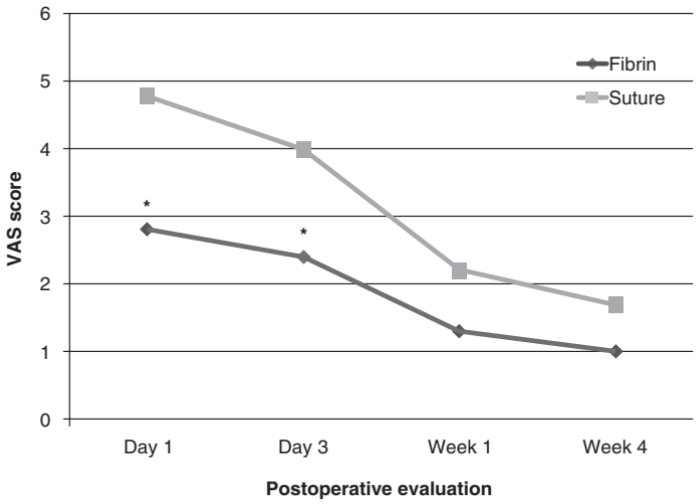
1. Wound dehiscence

می‌توان حذف کرد. سوم، روش هایی که شامل چسب فیبرین می‌شوند، کاهش قابل ملاحظه‌ای در زمان جراحی در مقایسه با روش مبتنی بر بخیه دارند. تا همین اواخر، زمان آماده سازی، زمان درمان و هزینه، استفاده عملی از چسب فیبرین را منتفی می‌کرد. پیشرفت‌های اخیر چسب فیبرین تجاری با سیستم تزریق دوتایی، آزمایش‌های سرولوژیکی قابل اعتماد و روش‌های استریل‌سازی معتبر، به طور قابل ملاحظه‌ای کاربرد عملی چسب را افزایش داده است. در نهایت، چسب فیبرین دارای خاصیت هموستاتیک است که باعث کاهش خونریزی بعد از عمل می‌شود. به طور خاص، چسب فیبرین هم نیروی برشی بین بافت‌های اطراف محل جراحی و هم خطر خونریزی را کاهش می‌دهد و در نتیجه از تورم و اکیموز بعد از جراحی جلوگیری می‌کند.

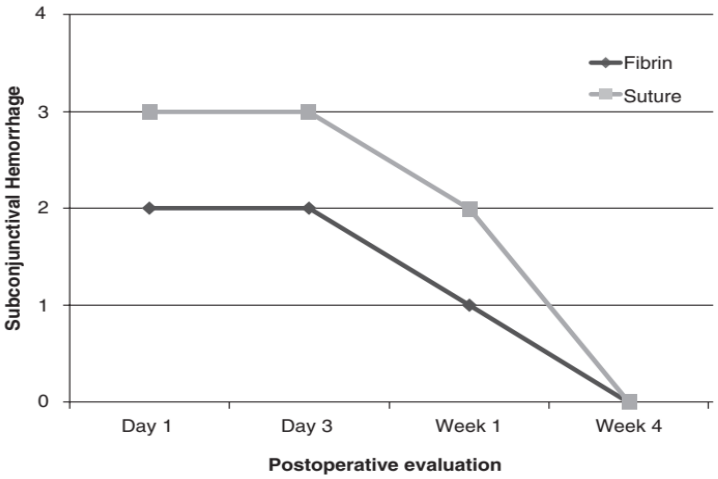
یک اشکال عمده این است که استفاده از چسب فیبرین ممکن است از نظر تئوری با انتقال بیماری و/یا واکنش آنافیلاکتیک مرتبط باشد، اگرچه مؤلف از چنین مواردی بی اطلاع است. بر اساس تجربیات مؤلف، هیچ یک از بیماران در طول دوره پیگیری دچار واکنش آلرژیک یا عفونت ویروسی نشدند. یکی دیگر از اشکالات تکنیک چسب فیبرین هزینه است. با این حال، هزینه بالاتر چسب فیبرین نسبت به بخیه‌های ویکریل ممکن است با بهبود راحتی بیمار کاهش یابد. این ممکن است باعث صرفه جویی در هزینه با توجه به بهره وری کار شود، زیرا بیماران ممکن است بتوانند زودتر پس از انجام جراحی شکستگی اوربیت به سر کار بازگردند. کاهش زمان عمل مرتبط با استفاده از چسب فیبرین در مقایسه با بخیه‌ها، همچنین هزینه‌های واقعی و/یا هزینه‌ای فرصت را کاهش می‌دهد.



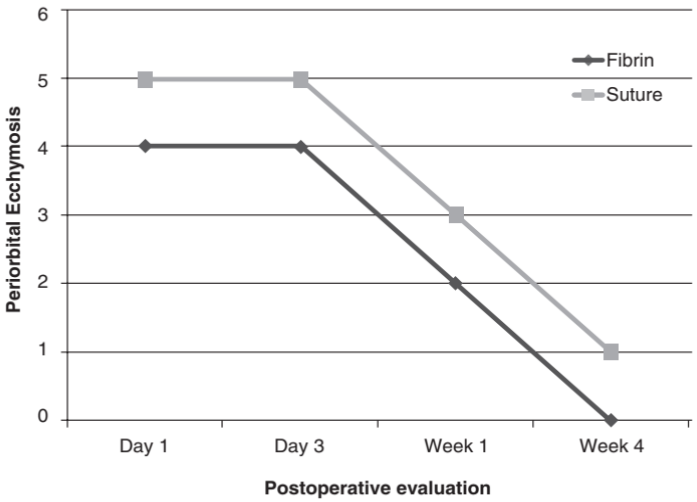
شکل ۶–۵. (الف) استفاده از چسب فیبرین در برش ترانس کونژکتیوال (ب) بسته شدن ملتحمه بدون بخیه.



شکل ۷–۵. میانگین نمرات ناراحتی بعد از جراحی در چهار نقطه زمانی پیگیری ($p < ۰/۰۵$*)



شکل ۸–۵. تعداد چشم‌های دارای خونریزی زیر ملتحمه در چهار نقطه زمانی پیگیری



شکل ۹–۵. تعداد بیماران مبتلا به اکیموز دور اوربیتال در چهار نقطه زمانی پیگیری.

مطالعه بیشتر

Basmak H, Gursoy H, Cakmak AI, et al. Tissue adhesives as an alternative for conjunctival closure in strabismus surgeries. Strabismus. 2011;19:59–62.

Bass LS, Treat MR, Dzakonski C, Trokel SL. Sutureless microvascular anastomosis using the THC:YAG laser: A preliminary report. Microsurgery. 1989;10:189–93.

Boyce ST, Holder IA, Supp AP, et al. Delivery and activity of antimicrobial drugs released from human fibrin glue. J Burn Care Rehabil. 1994;15(3):251–5.

Cha DM, Kim KH, Choi HJ, et al. A comparative study of the effect of fibrin glue versus sutures on clinical outcome in patients undergoing pterygium excision and conjunctival autografts. Korean J Ophthalmol. 2012;26:407–13.

Czyz CN, Rich NE, Foster JA, et al. Comparison of postoperative eyelid position using fibrin glue versus suture for wound closure in Muller's muscle- conjunctiva resection ptosis repair. Plast Reconstr Surg. 2011;128:423–30.

Eberhard U, Broder M, Witzke G. Stability of Beriplast® P fibrin glue: Storage and reconstitution. Int J Pharm. 2006;313:1–4.

Erbagci I, Bekir N. Sutureless closure of the conjunctiva with a commercial fibrin glue in extraocular muscle surgery for strabismus. Strabismus. 2007;15:89–94.

Fujioka-Kobayashi M, Mottini M, Kobayashi E, et al. An in vitro study of fibrin glue as a carrier system for recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP)-9 for bone tissue engineering. J Craniomaxillofac Surg. 2017;45(1):27–32.

Han SK, Kim SW, Kim WK. Microvascular anastomosis with minimal suture and fibrin glue: Experimental and clinical study. Microsurgery. 1998;18(1):306–11.

Ho VH, Rowland JP Jr, Linder JS, Fleming JC. Sutureless transconjunctival repair of orbital blowout fractures. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2004;20:458–60.

Hyland WT, Botens SR, Minasi JS. A re-appraisal and modification of the Lauritzen technique of microvascular anastomoses. Br J Plast Surg. 1981;34:451–3.

Jo EJ, Yang HJ, Kim JH. Fixation of fractured inferior orbital wall using fibrin glue in inferior blowout fracture surgery. J Craniofac Surg. 2015;26:e33–6.

Kang N, Song SH, Kyung H, Oh SH. Medpor Implant Fixation Using Fibrin Glue in the Treatment of Medial Orbital Wall Fracture. J Craniofac Surg. 2015;26:1361–4.

Kara S, Vural A, Unver A, et al. Fibrin glue as a carrier for sustained delivery of antibiotics. J Clin Exp Investig. 2014;5(2):194–9.

Kim WK, Lim JH, Han SK. Fingertip replantations: Clinical evaluation of 135 digits. Plast Reconstr Surg. 1996;98:470–6.

Kim DW, Choi SR, Park SH, Koo SH. Versatile use of extended transconjunctival approach for orbital reconstruction. Ann Plast Surg. 2009;62:374–80.

Kiyoshige Y, Tsuchida H, Hamasaki M, et al. CO_2 laser assisted microvascular anastomosis: Biochemical studies and clinical applications. J Reconstr Microsurg. 1991;7:225–30.

Kyung H, Song SH, Kang N, Oh SH. Medpor implant fixation using fibrin glue in blowout fracture surgery. J Craniofac Surg. 2013;24:1781–4.

Lane KA, Bilyk JR, Taub D, Pribitkin EA. "Sutureless" repair of orbital floor and rim fractures. Ophthalmology. 2009;116(135–8):e2.

Lauritzen C. A new and easier way to anastomose microvessels. Scand J Plast Reconstr Surg. 1978;12:291–4.

Lee JH, Kang NY. Comparison of fibrin glue and sutures for conjunctival wound closure in strabismus surgery. Korean J Ophthalmol. 2011;25:178–84.

Macasev D, Diorio JP, Gugerell A, et al. Cell compatibility of fibrin glues: in vitro study with cells involved in soft tissue repair. J Biomater Appl. 2011;26(2):129–49.

Mader JT, Stevens CM, Stevens JH, et al. Treatment of experimental osteomyelitis with a fibrin glue antibiotic implant. Clin Orthop Relat Res. 2002;403:58–72.

Marone P, Monzillo V, Segù Ç, et al. Antibiotic- impregnated fibrin glue in ocular surgery: in vitro antibacterial activity. Ophthalmologica. 1999;213(1):12–5.

Martinez-de-la-Casa JM, Rayward O, Saenz-Frances F, et al. Use of a fibrin adhesive for conjunctival closure in trabeculectomy. Acta Ophthalmol. 2013;91:425–8.

Michel D, Harmand MF. Fibrin seal in wound healing: effect of thrombin and [Ca2+] on human skin fibro- blast growth and collagen production. J Dermatol Sci. 1990;1(5):325–33.

Nagaraj V, Ghosh A, Nanjappa M, Ramesh K. 'Sutureless' transconjunctival approach for infraorbital rim fractures. Contemp Clin Dent. 2015;6:S56–8.

Nakaminami H, Suzuki Y, Suzuki R, et al. In vitro antimicrobial activity of fibrin glues containing antimicrobial agents. Surg Infect. 2014;15(1):29–35.

Novelli G, Ferrari L, Sozzi D, et al. Transconjunctival approach in orbital traumatology: a review of 56 cases. J Craniomaxillofac Surg. 2011;39:266–70.

Park MS, Kim YB. Sustained release of antibiotic from a fibrin-gelatin-antibiotic mixture. Laryngoscope. 1997;107(10):1378–81.

Pflüger H. Lysis and Absorption of Fibrin Glue (Tissucol/ Tisseel). In: Schlag G, Redl H, editors. Fibrin Glue in Operative Medicine: Volume 6 General Surgery and Abdominal Surgery. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986. p. 39–50.

Redl H, Schlag G, Stanek G, et al. In vitro properties of mixtures of fibrin seal and antibiotics. Biomaterials. 1983;4(1):29–32.

Ruiz-Razura A, Wiener TC. CO2 laser assisted microvascular anastomosis: Biochemical studies and clinical applications. Invited discussion. J Reconstr Microsurg. 1991;7:231–2.

Ruiz-Razura A, Lan M, Cohen BE. The laser assisted end to side microvascular anastomosis. Plast Reconstr Surg. 1989;83:511–7.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003;11(Suppl 1):S1–28.

Sully L, Nightingale G, O'Brien MC, Hurley JV. The sleeve technique in microarterial anastomosis. Plast

Reconstr Surg. 1982;70:186–92.

Tan RK, Lee HS, Ma H, et al. Antibacterial Effect of Antibiotic-Saturated Fibrin Sealant; *In Vitro* Study. J Wound Management and Res. 2018;14(1):12–7.

Thompson DF, Davis TW. The addition of antibiotics to fibrin glue. South Med J. 1997;90(7):681–4.

Tredwell S, Jackson JK, Hamilton D, et al. Use of fibrin glues for the localized, controlled release of cefazolin. Can J Surg. 2006;49(5):347–52.

Vale BH, Frenkel A, Trenka-Benthin S, Matlaga BF. Microsurgical anastomosis of rat carotid arteries with the CO2 laser. Plast Reconstr Surg. 1986;77:759–66.

Yamano Y. Replantation of the amputated distal part of the fingers. J Hand Surg. 1985;10A:211–8.

Yang MB, Melia M, Lambert SR, et al. Fibrin glue for closure of conjunctival incision in strabismus surgery: a report by the American academy of ophthalmology. Ophthalmology. 2013;120:1935–41.

You HJ, Son ST, Kim DY, Han SK. A prospective ran- domized study comparing fibrin sealant versus suture for conjunctival wound closure in orbital wall fracture surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016;45(11):1418–23.

Zauberman H, Hemo I. Use of fibrin glue in ocular sur- gery. Ophthalmic Surg. 1988;19:132–3.

فصل ۶

جراحی ترمیمی منحصر به فرد

چکیده

هدف این فصل گزارش مفید بودن چهار روش ترمیمی منحصر به فرد است. فلپ‌های اول و دوم، فلپ‌های جزیره‌ای آتیپیک (شریانی و وریدی) هستند. آسیب‌های بافت عمقی با استفاده از انواع مختلف فلپ‌ها، از جمله فلپ‌های موضعی، دوردست، جزیره‌ای و آزاد، به‌ویژه زمانی که استخوان‌ها، مفاصل یا تاندون‌ها در معرض دید هستند، درمان شده‌اند. هر چند، فلپ‌های متعارف ممکن است در برخی موارد به دلیل حجیم بودن فلپ، از بین رفتن شریان، زمان طولانی عمل، نیاز به تکنیک‌های میکروسرجری و غیره نامناسب باشند. جایگزین‌های امیدوار کننده احتمالی برای مدیریت چنین سناریوهایی فلپ‌های جزیره‌ای شریانی و وریدی هستند. بر خلاف فلپ‌های الگوی محوری متعارف، آن‌ها تنها به سیستم شریانی یا وریدی برای خون رسانی به فلپ وابسته اند. فلپ‌های آتیپیک مزایای زیادی نسبت به فلپ‌های متعارف دارند و به ویژه در پوشاندن دست بسیار متنوع هستند. سومین پیوند چاپ سه بعدی بافت چربی میکرونیزه شده (MAT)[1] است که به تازگی ساخته شده و نشان داده است که اثرات درمانی مطلوبی در بهبود زخم دارد.

مؤلف با استفاده از این روش برای نقص‌های پوستی و بافت نرم ایجاد شده پس از برداشتن سرطان‌های پوست به نتایج امیدوارکننده‌ای دست یافته است. تجربه‌ی مؤلف با پیوند چاپ سه بعدی MAT ارائه می‌شود.

در نهایت، تکنیک نوین اکسیزیون مرحله‌ای[2] ارائه شده

1. 3D-printed micronized adipose tissue (MAT)

2. Staged excision technique

است. بیماران و جراحان اغلب از طول اسکار بعد از اکسیزیون مرحله‌ای متداول ضایعات پوستی بد شکل بزرگ خرسند نیستند. یک روش جایگزین به منظور تسهیل کاهش طول اسکار معرفی شده است. روش اکسیزیون مرحله‌ای جدید شامل یک اکسیزیون با الگوی شش ضلعی، آزادسازی گسترده[1] و بخیه حلقوی[2] است. این روش می‌تواند نتایج زیبایی را بهبود بخشد.

فلپ جزیره‌ای شریانی[3]

فلپ جزیره‌ای شریانی دیستال یا فلپ جزیره‌ای شریانی دیجیتال با جریان خون معکوس یک گزینه مفید برای نقص بافتی در نواحی سر انگشتان است. آسیب‌های سر انگشت، شایع‌ترین نوع آسیب در اندام فوقانی می‌باشند. مدیریت آن‌ها از نظر عملکردی و زیبایی شناختی مهم است اما در عین حال بسیار بحث برانگیز است. اهداف درمان سر انگشت حفظ طول و حس، پیشگیری از نوروماى علامت دار و انقباض مفصل مجاور و به حداقل رساندن تغییر شکل زیبایی می‌باشد.

فلپ جزیره‌ای شریانی دیستال در انگشت اولین بار توسط ویکز و رای[4] در سال ۱۹۷۳ توصیف شد. از آن زمان، چندین نویسنده تغییراتی را در این فلپ جزیره‌ای شریانی با پایه عروقی دیستال ارائه کرده‌اند. فلپ شریانی دیجیتال با جریان خون معکوس مزایای زیادی نسبت به فلپ‌های متعارف تر دارد. این روش نسبتاً ساده با صرفه جویی در زمان در یک مرحله انجام می‌شود، طول انگشت را با پَد بافت نرم کافی حفظ می‌کند، پوست نازک و بدون مو را فراهم می‌کند، از بی حرکتی ناراحت کننده جلوگیری می‌کند و مدت زمان مراقبت در بیمارستان را کوتاه می‌کند. مزایای بیشتر شامل امکان بازیابی حسی عالی، قابلیت پنهان کردن اسکار محل اهدا کننده، نتایج زیبایی قابل قبول و امکان استفاده از فلپ در موارد قطع چندین سر انگشت است.

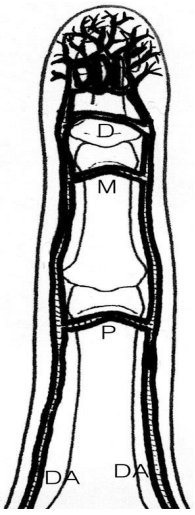
تکنیک جراحی

فلپ به شکل گرد یا ستاره‌ای در سمت اولنار یا رادیال فالانکس پروگزیمال انگشت با یک شریان دیجیتال به عنوان محور مرکزی بر اساس اندازه و شکل طراحی شده است تا از جمع شدگی اسکار[5] جلوگیری کند؛ با این حال، در صورت امکان، کم استفاده‌ترین سمت انگشت انتخاب می‌شود. در فلپ‌های توسعه یافته، پوست پشتی روی مفصل متاکارپوفالانژیال همراه پوست جانبی فالانکس پروگزیمال را شامل شود. مؤلف اندازه‌های فلپ مورد استفاده را بررسی کرده است و طول و عرض فلپ‌ها به ترتیب از ۱/۶ تا ۳/۲ سانتی‌متر و ۱/۰ تا ۲/۵ سانتی‌متر با حداکثر اندازه ۳/۲ × ۲/۵ سانتی‌متر متغیر است.

این عمل تحت بی حسی موضعی یا بیهوشی عمومی انجام می‌شود. پس از حداقل دبریدمان زخم، اندازه و شکل نقص اندازه گیری می‌شود. پس از باد کردن تورنیکه پنوماتیک[6]، پوست برش داده می‌شود و با کمک بزرگ نمایی لوپ جراحی، فلپ با دقت بلند می‌شود. شریان دیجیتال (انگشتی) ابتدا شناسایی شده و سپس از عصب دیجیتال همراه تا سطحی حدود ۵ میلی‌متر پروگزیمال به مفصل اینترفالانژیال دیستال برای انتقال آزاد فلپ جدا می‌شود، اما همزمان باید مراقب بود تا قوس دیجیتال عرضی میانی کف دستی

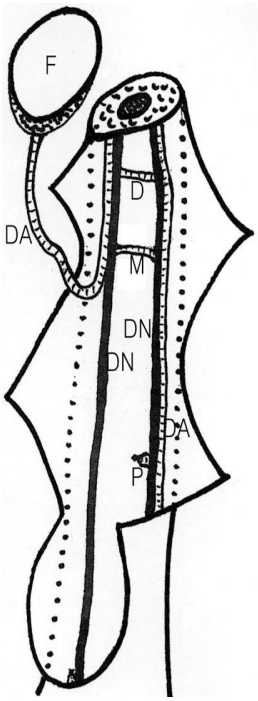
1. Wide undermining (جداسازی بافت چربی سطحی از بافت نرم عمقی)
2. Purse-string suture
3. Arterial island flap
4. Weeks and Wray
5. Scar contracture
6. Pneumatic tourniquet

آسیب نبیند (شکل‌های ۱-۶ و ۲-۶). هر چند، می‌توان شریان دیجیتال را در طول بیشتری به سمت دیستال تا سطح مفصل اینترفالانژیال تحتانی آزاد کرد البته در صورتی که بافت نرم باقی مانده سر انگشت به حد کافی سالم باشد که ارتباط دو شریان دیجیتال سمت اولنار و رادیال را برقرار کند. مؤلف معمولاً مرکز اثر انگشت را به عنوان یک نشانگر در نظر می‌گیرد. اگر هنوز به محل گیرنده نمی‌رسد، شریان دیجیتال را می‌توان بیشتر به سمت دیستال آزاد کرد. این مانور فلپ را قادر می‌سازد تا به راحتی به قسمت انتهایی تر منتقل شود.



شکل ۱-۶. سیستم شریانی دیجیتال انگشت. سه قوس دیجیتال عرضی بین شریان‌های دیجیتال و ارتباطات عروقی فراوان در بافت نرم سر انگشت فالانکس دیستال وجود دارد. DA، شریان دیجیتال. P، قوس کف دست پروگزیمال؛ M، قوس کف دست میانی؛ D، قوس کف دست دیستال.

یک کاف قابل توجه از بافت زیر جلدی در اطراف ساقه عروقی نگهداری می‌شود تا وِنول‌های (سیاهرگچه‌های) کوچک اطراف عروقی حفظ شوند. شریان دیجیتال در انتهای پروگزیمال فلپ بسته و قطع می‌شود. در موارد فلپ‌های حسی[1]، شاخه پشتی عصب دیجیتال[2] یا شاخه حسی سطحی عصب رادیال یا اولنار متصل به فلپ شناسایی و تشریح می‌شود و سپس با روش اپی نورال[3] به عصب دیجیتال در محل نقص آناستوموز میکروسکوپی می‌شود.



شکل ۲-۶. نمودار فلپ جزیره‌ای شریانی دیجیتال با جریان معکوس. فلپ از طرف مقابل شریان دیجیتال مناسب از طریق قوس دیجیتال عرضی میانی کف دستی و سپس به شریان دیجیتال مناسب همان طرف خون رسانی می‌شود. F، فلپ جزیره‌ای شریانی دیجیتال با جریان خون معکوس. DA، شریان دیجیتال. DN، عصب دیجیتال. P، قوس کف دست پروگزیمال تقسیم شده. M، قوس کف دست میانی؛ D، قوس کف دست دیستال.

با این حال، مؤلف دیگر از فلپ‌های حسی استفاده نمی‌کند زیرا نتایج بلند مدت تفاوت معنی داری بین فلپ‌های حسی و غیرحسی نشان نداده اند و همچنین نارضایتی ناشی از زمان اضافی جراحی مورد نیاز برای فلپ‌های عصب دار وجود دارد. بازیابی حسی در فلپ

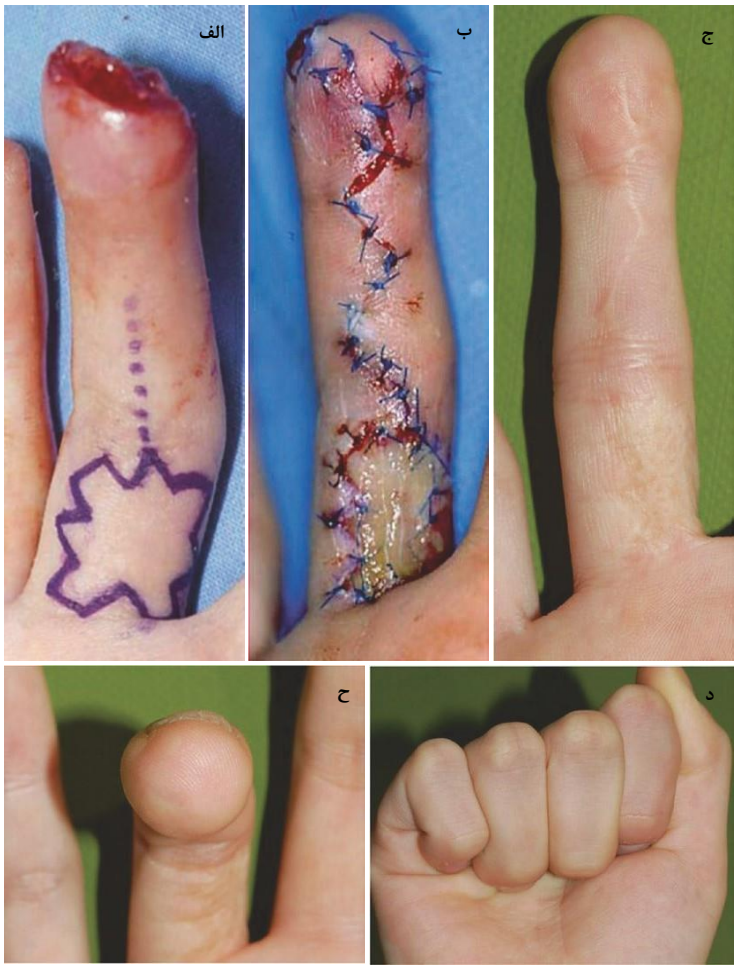
1. Sensate flaps
2. Dorsal branch of the digital nerve
3. Epineural method or Epineural repair

(ترمیم اپی نورال یک روش جراحی رایج برای ترمیم پارگی عصب از طریق اپی نوریوم، بافت همبند اطراف رشته های عصبی که از نخاع منشا می گیرد، است)

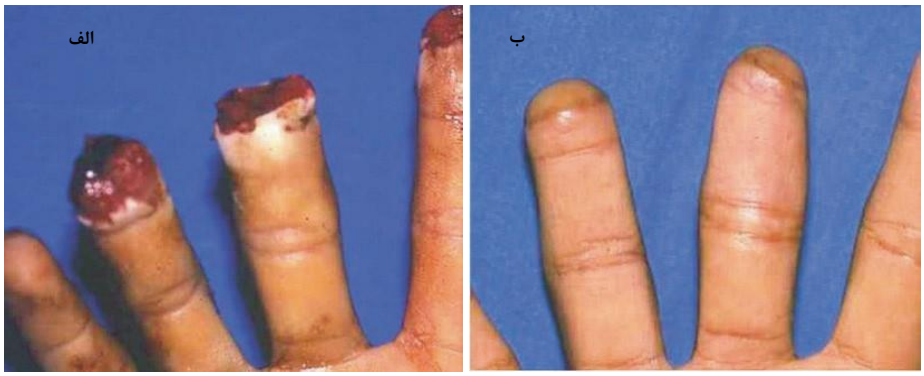
غیرحسی از جوانه زدن جانبی از اعصاب سالم مجاور و مکانیسم‌های سازگاری مرکزی ناشی می‌شود. فلپ به محل نقص منتقل شده و به طور شل بخیه می‌شود و ساقه را فشرده نمی‌کند. پیوند پوست بر روی نقص اهدا کننده انجام می‌شود. بعد از عمل، دست عمل شده بالا می‌رود و از داروهای ضد انعقاد استفاده نمی‌شود. در مورد سیستم وریدی، فلپ شریان دیجیتال معکوس از طریق وِنول‌ها و مویرگ‌های کوچک موجود در بافت نرم اطراف عروقی درناژ می‌شود.

مطالعه بالینی

در مطالعه‌ای گروه مؤلف یکصد و چهل انگشت با نقص فالانکس دیستال را با استفاده از فلپ‌های شریانی دیجیتال با خون رسانی معکوس بازسازی کردند. بقای فلپ‌ها در همه انگشتان به جز یک انگشت موفقیت آمیز بود. در ۲۰ انگشت، احتقان بعد از عمل ایجاد شد، اما در همه موارد در عرض ۲ تا ۳ روز خود به خود فروکش کرد. بازیابی حسی بعد از عمل در همه موارد عالی بود. همه فلپ‌های ارزیابی شده توانایی تشخیص لمس سبک، دما و محرک‌های تیز را داشتند. در مورد جمع شدگی اسکار، هیچ بیمار نیاز به عمل اضافی برای بهبود بیشتر شکل سر انگشت نداشت، اگرچه یک بی نظمی خفیف در لبه فلپ در سه بیمار مشاهده شد (شکل ۳-۶ و ۴-۶).



شکل ۳-۶. (الف) طراحی قبل از عمل فلپ شریانی دیجیتال با جریان خون معکوس غیرحسی. (ب) نمای فوری پس از عمل انتقال فلپ با تشریح گسترده شریان دیجیتال به سطح مفصل اینترفالانژیال تحتانی. (ج-د) یک سال پس از عمل. دامنه کامل حرکت فعال نشان داده شده است.



شکل ۴-۶. بافت نرم سر انگشت حلقه و میانی راست مردی ۲۱ ساله بریده شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) سر انگشتان بازسازی شده ۲/۵ سال پس از پوشش فلپ شریانی دیجیتال با جریان خون معکوس.

فلپ جزیره‌ای وریدی[1]

فلپ‌های جزیره‌ای وریدی همچنین برای پوشش زخم‌های دست مفید هستند. فلپ وریدی به عنوان فلپی از پوست و بافت زیر جلدی تعریف می‌شود که از جریان ورودی و خروجی وریدی برای تأمین مواد مغذی خود استفاده می‌کند. در آناتومی سیستم وریدی دست، دریچه‌ها از دیستال به پروگزیمال و از کف دست به پشت دست هدایت می‌شوند. اگرچه دریچه‌ها از جریان وریدی رتروگراد[2] (معکوس) جلوگیری می‌کنند، اما پس از عصب کشی[3]، وجود خون وریدی در هر دو طرف دریچه یا فشار وریدی پروگزیمال بالا، جریان خون وریدی معکوس را ممکن است. چاوین و همکاران[4] گزارش کردند که وریدهای سطحی و انتهایی اندام‌ها دارای تعداد کمی دریچه هستند و به راحتی گشاد می‌شوند.

نظریه‌های خون رسانی فلپ وریدی شامل فرآیند جذب پلاسما[5]، فشار نبض در ورید تخلیه حفظ شده[6] و عروق مجدد از بستر گیرنده[7] با گردش خون خوب است.

علاوه بر این، برخی از مطالعات تجربی نشان داده‌اند که حتی اگر فقط یک ورید پروگزیمال از فلپ وریدی حفظ شود، می‌تواند برای اطمینان از جریان خون خوب (پرفیوژن) و تخلیه موثر خون از فلپ (زهکشی فلپ) کافی باشد. زهکشی خوب خطر احتقان (جمع شدن خون) در فلپ را کاهش می‌دهد که برای بقا و عملکرد فلپ حیاتی است. این نشان می‌دهد که سیستم وریدی فلپ به تنهایی کارآمد است. ساسا و همکاران[8] گزارش کردند که تخلیه وریدی از یک فلپ وریدی ممکن است حیاتی باشد زیرا شریانی شدن مجدد سریع تر می‌تواند در حضور جریان خروجی وریدی و شبکه وریدی رخ دهد، زمانی که فلپ اجازه می‌دهد مواد مغذی و اکسیژن از طریق جریان معکوس به سلول‌های فلپ برسد، و به این ترتیب اجازه می‌دهد تا آن‌ها تا زمانی که شریانی شدن مجدد انجام شود زنده بمانند. اینادا و همکاران[9] و فوکویی و همکاران[10] به طور بالینی نشان دادند که گرادیان‌های فشار وریدی باعث بقای موفقیت آمیز می‌شود. یکی دیگر از احتمالات بقای فلپ وریدی این است که محتوای

---

1. Venous island flap
2. Retrograde venous flow
3. Denervation
4. Chavoin et al.
5. Plasmatic imbibition
6. Pulse pressure in the preserved draining vein
7. Revascularization from the recipient bed
8. Sasa et al.
9. Inada et al.
10. Fukui et al.

اکسیژن خون وریدی در فلپ‌های وریدی برای بقای فلپ کافی باشد، زیرا تنها ۲۵ تا ۳۰ درصد از اکسیژن خون شریانی استفاده می‌شود. علاوه بر این، چربی و پوست میزان متابولیک پایینی دارند و نیازهای متابولیکی آن‌ها پس از بالا رفتن فلپ کاهش می‌یابد. با این حال، شیوع نکروز نشان می‌دهد که فلپ‌های جزیره‌ای وریدی به‌طور ذاتی ایمن نیستند و به همین دلیل، برخی از نویسندگان بر اهمیت ارتباط بین بافت آرئولار[1] (بافت همبند سست[2]) پیرامون وریدی و بقای فلپ وریدی تأکید کرده‌اند. آن‌ها گزارش دادند که "شبکه پیرامون وریدی[3]" در بافت آرئولار برای خون رسانی فلپ‌های وریدی مهم است و جریان ورودی کافی را با تخلیه وریدی خوب فراهم می‌کند، که نیاز به بالا بردن ساقه‌های وریدی با جداسازی دقیق داشت که تا حد امکان بافت آرئولار پیرامون وریدی حفظ شود. با این حال، تأمین خون به فلپ‌های جزیره‌ای وریدی هنوز هم بحث برانگیز است و هیچ اتفاق نظر بالینی در مورد مکانیسم بقای فلپ وجود ندارد. ترکیبی از عوامل ذکر شده می‌تواند دلیل خون رسانی فلپ وریدی باشد.

فلپ جزیره‌ای وریدی دست چندین مزیت دارد. اول اینکه نیازی به جراحی میکروسکوپی نیست. دوم، مکان‌های اهداکننده متعددی با وریدهای پشتی سطحی موجود است که جراحی را نسبتاً ساده می‌کند. سوم، این روش فقط به یک مرحله نیاز دارد. چهارم، عوارض ناحیه اهداکننده حداقل است و نیازی به فدا کردن شریان اصلی در محل اهداکننده نیست. در نهایت می‌توان فلپ‌های نازک و انعطاف پذیر به دست آورد.

تکنیک جراحی

یک تورنیکه روی بازو با فشار ۱۰۰ میلی‌متر جیوه بسته می‌شود که به رگ‌ها اجازه می‌دهد تا متورم شوند. سپس توزیع ورید بر روی سطح پوست با یک قلم نشانگر ردیابی می‌گردند. ساقه اصلی با توجه به محل نقص و توزیع رگ تعیین می‌شود. پس از تکمیل طراحی، فشار تورنیکه به ۲۵۰ میلی‌متر جیوه افزایش می‌یابد و پوست به صورت زیگزاگ از محل اهداکننده تا نقطه محوری برش داده می‌شود. فلپ‌ها بر روی فاسیای عضلانی[4] یا پاراتنون[5] تشریح می‌شوند و فقط شامل پوست، بافت زیر جلدی و وریدهای همراه می‌باشند. پس از بستن و برش یک ساقه وریدی در انتهای فلپ، یک ساقه وریدی با جداسازی دقیق بلند می‌شود تا آن جا که ممکن است بافت ناحیه پیرامون وریدی حفظ شود. فلپ‌ها برای پوشاندن نقص یا از طریق یک تونل زیر جلدی یا یک برش پوستی گسترده قرار داده می‌شوند. محل‌های اهدا کننده به طور مستقیم یا با استفاده از پیوندهای پوستی ترمیم می‌شوند (شکل ۵-۶).

فلپ‌ها به مدت ۳ تا ۵ روز پس از عمل به شدت تحت نظارت قرار می‌گیرند. پر کردن مجدد مویرگی، دمای سطح و رنگ فلپ کنترل می‌شود. دکستران وریدی (۵۰۰ میلی لیتر در روز به مدت ۳ روز) و پروستاگلاندین E1 (۱۰ میکروگرم در روز به مدت ۳ روز) به طور معمول تجویز می‌شود. هنگامی که فلپ دچار احتقان می‌شود، ۳۰۰۰ واحد بین‌المللی هپارین هر ۴ ساعت و ۶۰۰ میلی گرم در روز آسپرین نیز تجویز می‌شود. علاوه بر این، یک روش به خون انداختن

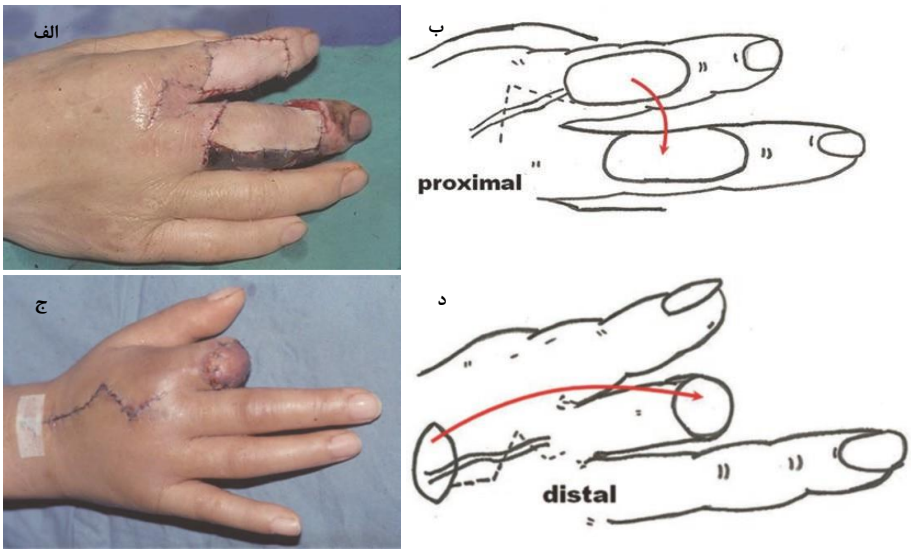
---

1. Aareolar tissue
2. Loose connective tissue
3. Perivenous network

۴- لایه پرده مانندی از جنس بافت پیوندی می‌باشد که ماهیچه‌ها را از هم جدا نموده یا گروه‌های ماهیچه‌ای را در جای خود ثابت نگه می‌دارد.

5. Paratenon (خارجی ترین لایه از آرئولار که تاندون را می پوشاند)

خارجی استفاده می‌شود. برای روش به خون انداختن خارجی، یک برش کوچک روی پوست فلپ احتقانی ایجاد می‌شود و یک محلول نمکی هپارینه شده (۲۵۰۰۰واحد بین‌المللی هپارین در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر محلول فیزیولوژیک) به طور مداوم بر روی محل برش چکانده می‌شود تا به خون انداختن خارجی به مدت ۲ روز حفظ شود (شکل ۶-۶).



شکل ۵-۶. دو نوع فلپ جزیره‌ای وریدی. (الف و ب) فلپ جزیره‌ای وریدی بر پایه‌ی پروگزیمال (ج و د) فلپ جزیره‌ای بر پایه‌ی دیستال.



شکل ۶-۶. روش به خون انداختن خارجی. (الف) فلپ جزیره‌ای وریدی پیوند شده احتقان و ادم شدید را نشان داد. برای افزایش به خون انداختن خارجی، یک محلول هپارین (۲۵۰۰۰ واحد بین‌المللی هپارین در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر محلول فیزیولوژیک) روی محل برش کوچک فلپ چکانده شد. (ب) نمای ۲ هفته بعد از عمل. فلپ پیوند شده کاملاً زنده ماند.

مطالعه بالینی

بقای فلپ جزیره‌ای وریدی عمدتاً به طول و پایه ورید تخلیه کننده مربوط می‌شود. به منظور ارائه اطلاعات در مورد شرایط بهینه فلپ جزیره‌ای وریدی برای افزایش زنده ماندن فلپ، مؤلف تجربیات بالینی با فلپ جزیره‌ای وریدی برای پوشش دست را گزارش کرده است.

سی و یک نقص پوستی و بافت نرم در دست ۲۹ بیمار با فلپ جزیره‌ای وریدی تغذیه شده توسط وریدهای سطحی درمان شدند. بیست و نه فلپ از سطح پشتی دست و دو فلپ دیگر از سطح ولار و پشتی ساعد برداشت شد. شانزده مورد از ۳۱ مورد با فلپ‌ها بر پایه‌ی پروگزیمال و ۱۵ مورد دیگر با فلپ‌ها بر پایه‌ی دیستال درمان شدند.

فلپ‌ها بر پایه‌ی پروگزیمال برای پوشاندن سطوح پشتی (۱۰ مورد) و ولار (۶ مورد) انگشتان استفاده شد. اندازه فلپ‌های برداشت شده از ۳/۵ تا ۱۶/۰ سانتی‌متر مربع و طول ساقه‌ها از ۳ تا ۷ سانتی‌متر متغیر بود. پنج تا از ۱۶ فلپ بر پایه‌ی پروگزیمال دارای طول ساقه ≤۵ سانتی‌متر بودند.

فلپ‌ها بر پایه‌ی دیستال برای پوشاندن سطح پشتی انگشت (۶ مورد)، سطح ولار انگشت (۵ مورد) و سطح پشتی ناحیه متاکارپ (۴ مورد) استفاده شدند. اندازه فلپ‌های برداشت شده از ۳/۳ تا ۲۵/۰سانتی متر مربع و طول ساقه‌ها از ۳ تا ۷ سانتی‌متر متغیر بود. هشت مورد از ۱۵ فلپ بر پایه‌ی دیستال دارای طول ساقه ≤۵ سانتی‌متر بودند.

بیست و هفت مورد (۸۷ درصد) از ۳۱ فلپ به طور کامل زنده ماندند. نکروز نسبی فلپ در ۴ فلپ (۱۳ درصد) رخ داد، اما این فلپ‌ها با ترمیم ثانویه بدون نیاز به جراحی اضافی بهبود یافتند. فلپ‌ها بر پایه‌ی پروگزیمال (n=۱۶) بلانچ شدن[1] یا ادم کمی در دوره قبلی نشان دادند. با این حال، بلانچ شدن در ۳ تا ۵ روز پس از جراحی مشاهده شد و همه فلپ‌ها با موفقیت زنده ماندند. فلپ‌ها بر پایه‌ی دیستال با طول ساقه کمتر از ۵ سانتی‌متر (n=۷) پُرخون بودند و بلافاصله پس از جراحی بلانچ شدن قطعی نشان دادند و همه آن‌ها با موفقیت زنده ماندند. فلپ‌های بر پایه‌ی دیستال با طول ساقه ≤۵ سانتی‌متر (n=۸) ظرف ۱ تا ۲ روز پس از جراحی دچار احتقان شدند. روش به خون انداختن خارجی به مدت ۲ روز برای این فلپ‌ها استفاده شد. چهار فلپ از هشت فلپ به طور کامل زنده ماندند، اما نکروز جزئی در ۴ فلپ دیگر ایجاد شد. نسبت مساحت نکروز فلپ ۲۰ تا ۳۰ درصد (میانگین ۲۳ درصد) بود.

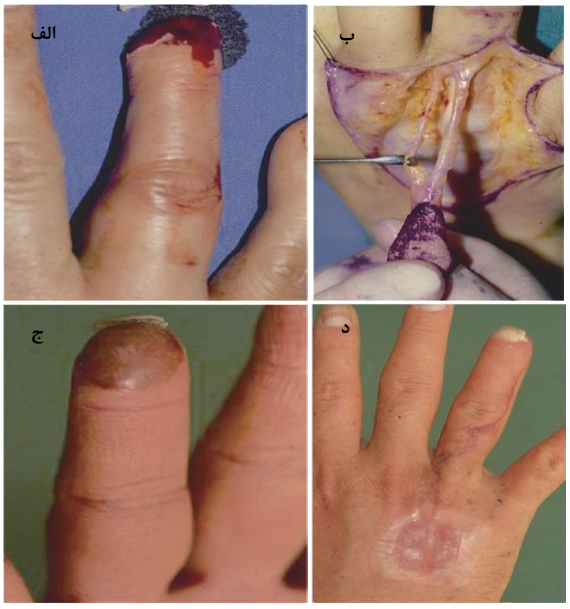
نتایج مطالعه نشان می‌دهد که فلپ جزیره‌ای وریدی مبتنی بر پروگزیمال می‌تواند بدون توجه به طول ساقه به طور کامل زنده بماند. فلپ جزیره‌ای وریدی بر پایه‌ی دیستال نیز می‌تواند زمانی که طول ساقه کمتر از ۵ سانتی‌متر باشد زنده بماند. با این حال، فلپ‌های جزیره‌ای وریدی بر پایه‌ی دیستال با طول ساقه بیش از ۵ سانتی‌متر به دلیل احتقان فلپ باید با احتیاط استفاده شود. در چنین مواردی، می‌توان از یک روش به خون انداختن خارجی برای کمک به افزایش زنده ماندن فلپ‌های احتقانی استفاده کرد. مطالعه بیشتر در مورد موارد با ساقه بلندتر (طول ساقه بیش از ۷ سانتی متر) مورد نیاز است.

1. Blanching

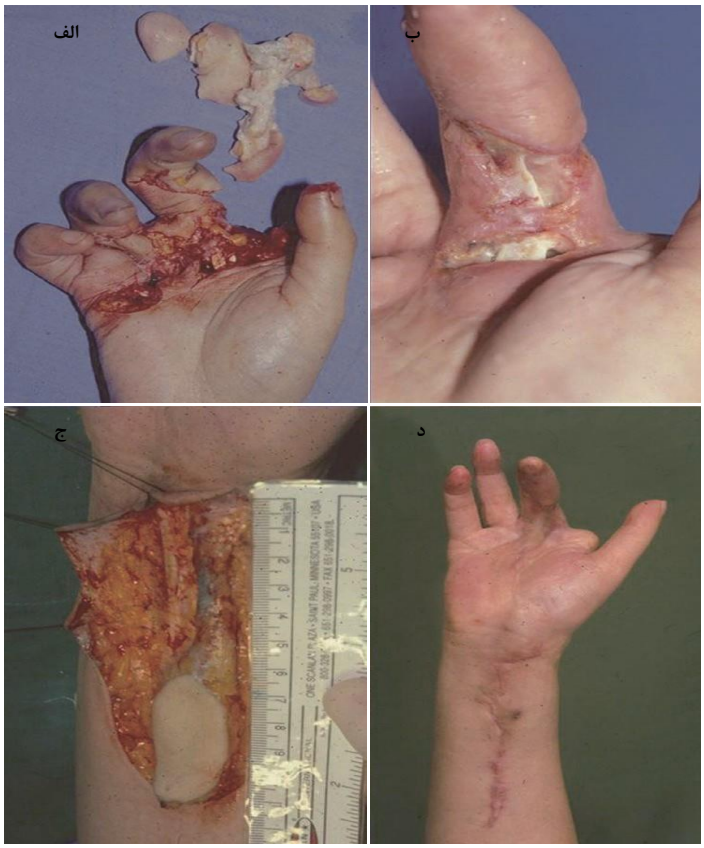
در حال حاضر، ممکن است این تمایل وجود داشته باشد که فقط فلپ‌های وریدی بر پایه‌ی دیستال خوب طراحی شده برای پوشش نقص‌های بافت نرم روی دست در نظر گرفته شود، اما همانطور که در بیماران مؤلف نشان داده شد، فلپ‌های وریدی بر پایه‌ی پروگزیمال می‌توانند گزینه مفیدتری باشند. علاوه بر این، فلپ‌های وریدی بر پایه‌ی دیستال با ساقه بلند ممکن است در جهت دستیابی به خون انداختن خارجی بهینه مورد استفاده قرار گیرند (شکل‌های ۷-۶، ۸-۶، ۹-۶ و ۱۰-۶).



شکل ۷-۶. مردی ۳۷ ساله از ناحیه انگشت میانی دچار سوختگی شیمیایی شد. پس از دبریدمان بافت‌های غیر زنده، یک نقص بافت نرم با تاندون اکستانسور در معرض دید روی سطح پشتی فالانکس پروگزیمال مشاهده شد. یک فلپ جزیره‌ای وریدی بر پایه‌ی پروگزیمال از سطح پشتی انگشت اشاره در سطح فالانکس پروگزیمال برداشت شد. محل اهدا کننده با یک پیوند پوست تمام ضخیم بازسازی شد. الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای بعد از عمل پس از ۱ سال.



شکل ۸-۶. (الف) یک مرد ۴۰ ساله با نقص بافت نرم در سر انگشت حلقه با استخوان فالانژیال دیستال در معرض دید. (ب) فلپ جزیره‌ای وریدی بر پایه‌ی دیستال ۲/۰ × ۲/۰ سانتی‌متر مربع (طول ساقه: ۶ سانتی متر) از سطح پشتی ناحیه متاکارپ چهارم برداشت شد. (ج) یازده ماه پس از جراحی (د) محل اهدا کننده با یک پیوند درم از باسن درمان شد.



شکل ۹–۶. (الف) زنی ۴۳ ساله دستش در اثر آسیب در یک دستگاه پرس مجروح شد. (ب) پس از بازسازی عروق، او دچار نکروز جزئی فلپ در سطح ولار انگشت میانی شد. تاندون‌های فلکسور در معرض دید بودند. (ج) نمای حین عمل. یک فلپ جزیره‌ای وریدی بر پایه‌ی دیستال با اندازه ۲۴ سانتی‌متر مربع از سطح ولار ساعد برداشت و با تونل زیر جلدی منتقل شد. طول ساقه ۷ سانتی‌متر بود. (د) یازده ماه پس از جراحی، نقص به طور کامل پوشانده شد.



شکل ۱۰–۶. یک دختر ۱۷ ساله با نقص‌های بافت نرم در سطوح ولار انگشت میانی و حلقه‌ای راست ناشی از تصادف وسیله نقلیه موتوری. انگشت میانی با استفاده از فلپ بر پایه‌ی پروگزیمال از سطح پشتی همان انگشت و انگشت حلقه با استفاده از فلپ بر پایه‌ی دیستال از سطح پشتی فضای بین متاکارپ چهارم بازسازی شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای پس از ۷ ماه از جراحی.

پیوند بافت چربی میکرونیزه با چاپ سه بعدی

از زمان انتشار اولین گزارش درباره پیوند بافت چربی اتولوگ در اوایل قرن بیستم، این روش به مدت طولانی به طور معمول مورد استفاده قرار گرفته است. در ابتدا، پیوندهای بافت چربی به خاطر اثر افزایش حجم خود، مانند حجم دهی ثانویه صورت به سبب کاهش حجم مرتبط با افزایش سن، مورد استفاده قرار می‌گرفتند. با این حال، سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (ASCs)[1] توسط زوک و همکاران[2] کشف شد. در سال ۲۰۰۲، تحقیقات گسترده‌ای در مورد خواص بازسازی کنندگی بافت چربی انجام شد. در سال ۲۰۱۳، گروه مؤلف نشان دادند که پیوند سلول‌های بخش عروق استرومای بافت چربی (SVF)[3] منجر به شکل گیری بافت همبند فیبری به خوبی عروقی شده می‌شود. علاوه بر این، پیشنهاد شد که سلول‌های SVF را می‌توان برای جایگزینی فیبروبلاست‌های پوستی در نظر گرفت، زیرا این سلول‌ها را می‌توان به راحتی در حجم زیادی از بافت چربی با لیپوساکشن بدون کشت سلولی به دست آورد. بنابراین، دامنه کاربرد بالینی پیوند بافت چربی در حال حاضر فراتر از حجم دهندگی گسترش یافته است.

اخیراً، بافت چربی میکرونیزه (MAT) با انحلال مکانیکی، برخلاف استفاده از کلاژناز، به دست آمده و اثرات مثبت رگزایی، خواص آنتی اکسیدانی و سنتز پروتئین را در شرایط برون تنی و درون تنی نشان داده است. علاوه بر این، نشان داده شده است که MAT اثرات درمانی مطلوبی در درمان اسکار و بهبود چین و چروک از نظر بالینی دارد. با در نظر گرفتن پتانسیل بازسازی کننده MAT که از (۱) اجزای سلولی مانند ASCها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های پیش ساز اندوتلیال و سلول‌های ایمنی (۲) ماتریکس خارج سلولی (ECM) و (۳) سیتوکین‌ها تشکیل شده است، این فرضیه مطرح شد که پیوند MAT ممکن است یک جایگزین امیدوارکننده برای پوشش زخم باشد.

پیوند MAT می‌تواند محدودیت پیوند SVF را برطرف کند زیرا هضم آنزیمی با استفاده از کلاژناز ضروری نیست. مزایای دیگر پیوند MAT در فصل ۱۲ توضیح داده خواهد شد. اخیراً، اثربخشی MAT تهیه شده از بافت چربی اتولوگ با استفاده از چاپ سه بعدی زیستی در درمان زخم پای دیابتی گزارش شده است (جزئیات در فصل ۱۲). همچنین با استفاده از این روش برای نقص‌های پوست و بافت نرم ایجاد شده پس از برداشتن سرطان‌های پوست نتایج امیدوارکننده‌ای به دست آمده است. انتظار می‌رود که پیوند MAT با چاپ سه بعدی زیستی یک رویکرد سفارشی، درمانی و جایگزین بالقوه برای مدیریت سرطان پوست باشد.

مکانیسم عمل

اجزای سلولی موجود در MAT می‌توانند محیط زخم را تنظیم کنند، بنابراین به تسریع روند ترمیم کمک می‌کنند. به طور خاص، ASCها همانطور که توسط چندین مطالعه قبلی نیز نشان داده شد، یک فرصت درمانی جالب برای افزایش پتانسیل درمانی ارائه می‌دهند. به عنوان مثال، ASCها بیان ژن قطبش (پلاریزاسیون) M1 را در ماکروفاژها مهار می‌کنند یا ماکروفاژها را به سلول‌های تنظیم کننده ایمنی تبدیل می‌کنند و در نتیجه التهاب را در مدل‌های موشی کاهش می‌دهند.

1. Adipose-derived stem cells (ASCs)
2. Zuk et al.
3. Adipose-derived stromal vascular fraction (SVF)

پلاریزاسیون ماکروفاژها به دو نوع اصلی تقسیم می‌شود: M1 و M2. ماکروفاژهای M1 به عنوان پیش التهابی شناخته شده اند، به این معنی که التهاب را توسط IFN-γ (اینترفرون گاما) که فعال می‌شوند، تحریک می‌کنند و دارای خواص ضد میکروبی و ضد توموری هستند. در مقابل، ماکروفاژهای M2 القا شده توسط IL-4 (اینترلوکین-۴) و IL-13 (اینترلوکین-۱۳) دارای اثر ضد التهابی هستند، باعث بهبود زخم می‌شوند و به سرکوب واکنش‌های التهابی کمک می‌کنند.

پیوند MAT علاوه بر تامین مجموعه‌ای از سلول‌های زنده، اجزای ECM را نیز در خود جای داده است که در بهبود زخم نقش دارند. کلاژن ۷۰ درصد ECM پوست را تشکیل می‌دهد و بیان، رسوب و بازسازی آن در ترمیم بسیار مهم است. ECM مشتق شده از بافت چربی به عنوان یک بازیگر مهم در ارائه محیط‌های کارآمد در طول تکثیر و تمایز سلولی گزارش شده است. در واقع، ECMها در زمینه‌های بالینی و تجربی اثر درمانی خود را ثابت کرده‌اند و بسترهای زیست سازگار یا داربست و عوامل تغذیه‌ای/رشدی مورد نیاز برای تطبیق و به کارگیری سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز را فراهم می‌کنند. همچنین شواهد فراوانی وجود دارد که کاربرد بیولوژیکی ECMها یعنی ظرفیت تنظیم تکثیر و تمایز در سلول‌های بنیادی ساکن بافت را تایید می‌کند. به عنوان مثال، مینـدا و همکاران[1] گزارش دادند که یک داربست سه بعدی ECM می‌تواند تمایز ASCها را به اجزای مویرگی تسهیل کند.

سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مختلف وارد شده با MAT نیز ممکن است نقش مهمی در مراحل مختلف بهبود زخم داشته باشند. نئوسنتز کلاژن و بهبود عروقی شدن بهبود یافته توسط فاکتورهای رشد مختلف قبلا توسط مجلل و همکاران[2] نشان داده شده است. علاوه بر این، فاکتورهای رشد که سیتوکین‌های ضد التهابی، فاکتورهای پیش آنژیوژنیک و پپتیدهای مرتبط با التیام موجود در بافت چربی را تقویت می‌کنند، ممکن است تأثیر مثبتی بر روند بهبود زخم داشته باشند. علاوه بر این، سیتوکین‌های MAT ممکن است احتمال بازگشت سلول‌های بنیادی به زخم را افزایش دهند و در نتیجه روند ترمیم را تسریع کنند. به روز رسانی‌های اخیر در مورد درمان با سلول‌های بنیادی بر اثرات درمانی سلول‌های استرومایی مزانشیمی با واسطه سیگنالینگ پاراکرین تاکید دارد. با استفاده از MAT روی زخم‌ها، می‌توان یک داربست زیست سازگار با سیتوکین‌های مختلف تهیه کرد تا نقص زخم را با سرعت بیشتری پوشش دهد.

MAT ممکن است در طی تکثیر و تمایز سلولی یک محیط کارآمد فراهم کند. این تکنیک تهاجم کمتری را بدون هیچ مسیر مستقیمی به سمت داخل گردش خون تضمین می‌کند. ساختار یک MAT چاپ سه بعدی می‌تواند اثر جایگزینی حجم را نیز تسهیل کند که به کوتاه‌تر شدن دوره بهبودی با القای سلول‌های بنیادی یا اثرات سیگنال‌دهی پاراکرین کمک می‌کند.

تکنیک

بافت چربی اتولوگ از ناحیه شکم بیمار از طریق لیپوساکشن تحت بی حسی موضعی برداشت می‌شود. چربی تازه برداشت شده تحت یک فرآیند میکرونیزه شدن قرار می‌گیرد که در آن بافت چربی از طریق دیسک‌های لبه دار و با منافذ میکرو با چهار اندازه منافذ

1. Mineda et al.

2. Mojallal et al.

(۲۰۰، ۶۰۰، ۱۲۰۰ و ۲۴۰۰ میکرومتر) با استفاده از یک فیلتر عبور داده می‌شود. هنگامی که بافت چربی میکرونیزه می‌شود و اندازه ذرات کاهش می‌یابد، با حداقل دستکاری، با مخلوط کردن ملایم با سالین استریل در نسبت ۲:۱ در سرنگ جدید شسته می‌شود. به سرنگ اجازه داده می‌شود به مدت ۱۰ دقیقه روی یک قفسه بایستد تا به نیروی جاذبه اجازه دهد تا بافت چربی را به یک لایه نمکی شامل خون یا باقی مانده، لایه چربی و لایه روغن آزاد جدا کند. نمک اضافی دور ریخته می‌شود تا فقط لایه بافت چربی غلیظ باقی بماند. این محلول نهایی، جوهر زیستی، به یک سرنگ جدید برای ارائه با استفاده از چاپگر سه بعدی زیستی (Dr. INVIVO، ROKIT Healthcare، سئول، کره جنوبی) منتقل می‌شود.

جوهر زیستی[1] مشتق شده از بافت چربی بیمار، که در یک سرنگ تهیه شده است، در یک چاپگر سه بعدی زیستی بارگذاری می‌شود. برای ایجاد تکه[2] سه بعدی، داربستی مطابق با ابعاد زخم با دستگاه ارائه گر[3] نوع ۱ با استفاده از پلی کاپرولاکتون[4] با کیفیت پزشکی چاپ می‌شود (PCL، وزن مولکولی = ۴۵۰۰۰؛ Evonik Nutrition & Care GmbH، Essen، آلمان). در مرحله بعد، جوهر زیستی متعلق به بیمار با استفاده از دستگاه ارائه گر نوع ۲ در تِکه مطابق با ابعاد زخم توزیع می‌شود. بسته به اندازه و پیچیدگی تِکه، تمام چاپ‌ها در یک اتاق با دمای کنترل شده با دمای ۲ ± ۲۵ درجه سانتی گراد در مدت حداکثر ۱۰ دقیقه تکمیل می‌شود. ساختار نهایی یک تِکه است که با جوهر زیستی بیمار (MAT) در داخل و PCL در لبه بیرونی ساخته شده است. با استفاده از سیستم خنک‌کننده تخت داخلی Dr. INVIVO، تخت چاپی که تِکه در بالا قرار دارد اجازه داده می‌شود تا دمای ۱۰- تا ۱۵- درجه سانتی گراد خنک شود تا به تدریج تِکه منجمد شود. پس از ۱۰ دقیقه، هنگامی که چسب منجمد شد، با استفاده از فورسپس برداشته می‌شود و روی زخم قرار داده می‌شود (شکل ۱۱-۶).

مطالعه بالینی

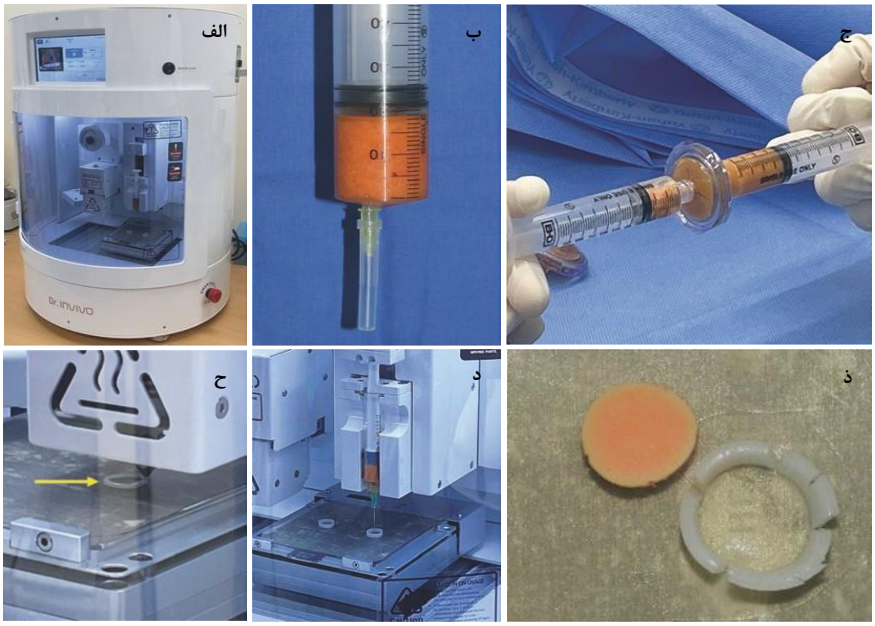
یک مطالعه مقدماتی برای مقایسه پیوند اتولوگ MAT با پیوند درم مصنوعی انجام شده است که عمدتاً اثر بخشی بهبود سرعت ترمیم زخم در درمان نقص‌های پوست و بافت نرم ایجاد شده با حذف سرطان پوست را هدف قرار می‌دهد. به طور خاص، فناوری چاپ سه بعدی زیستی در این مطالعه داربست MAT سفارشی با توجه به ساختار زخم بیمار مورد استفاده قرار گرفت. پیشرفت‌های اخیر در فناوری چاپ سه بعدی زیستی، محققان را بر آن داشت تا یک MAT متناسب با ساختار زخم مانند شکل و عمق آن ایجاد کنند.

پس از بی حسی موضعی با محلول لیدوکائین حاوی اپی نفرین[5]، سرطان پوست با زاویه ۴۵ درجه در بافت زیر جلدی از جمله حاشیه بدون تومور برداشته شد تا یک نمونه برش کاسه‌ای شکل به دست آمد. تجزیه و تحلیل بخش منجمد حین عمل برای اطمینان از حاشیه‌های منفی جراحی نیز انجام شد. در صورت مشاهده تومور باقیمانده، این روش تا زمانی که ناحیه عاری از تومور شود، تکرار گردید. MAT آماده شده روی نقص قرار داده شد. گروه تحت درمان با MAT نسبت به گروه تحت درمان با درم مصنوعی در میزان بهبود زخم برتر بودند. علاوه بر این، نتایج ایمنی و

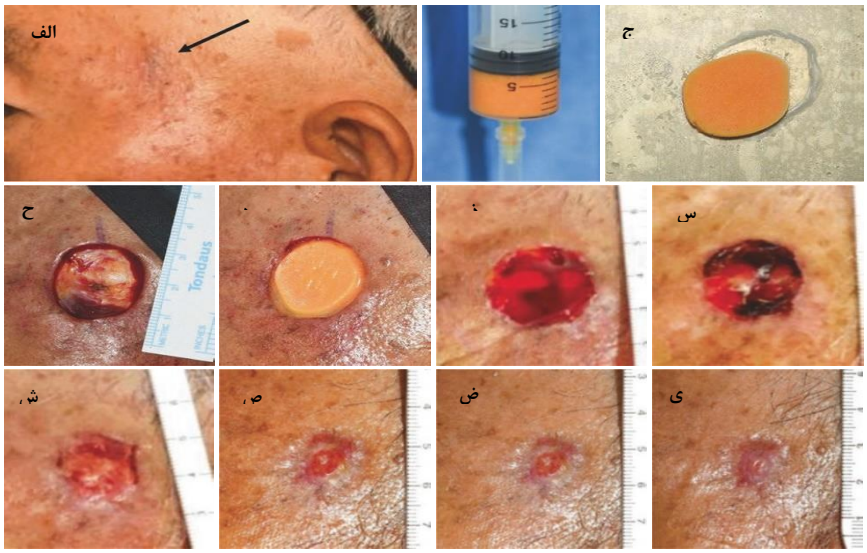
1. Bioink
2. Patch
3. Dispenser
4. Polycaprolactone (PCL)

۵- اپی نفرین با انقباض عروق خونی به کاهش خونریزی در حین عمل کمک می‌کند

تحمل پذیری قابل قبول بود. هیچ عارضه جانبی مربوط به درمان رخ نداده است (شکل‌های ۱۲-۶، ۱۳-۶ و ۱۴-۶). با این حال، این مطالعه فقط بر روی میزان بهبود زخم متمرکز شده است. برای تعیین کامل اثر بخشی این درمان، باید پیگیری طولانی مدت برای مقایسه میزان اسکار انجام شود.



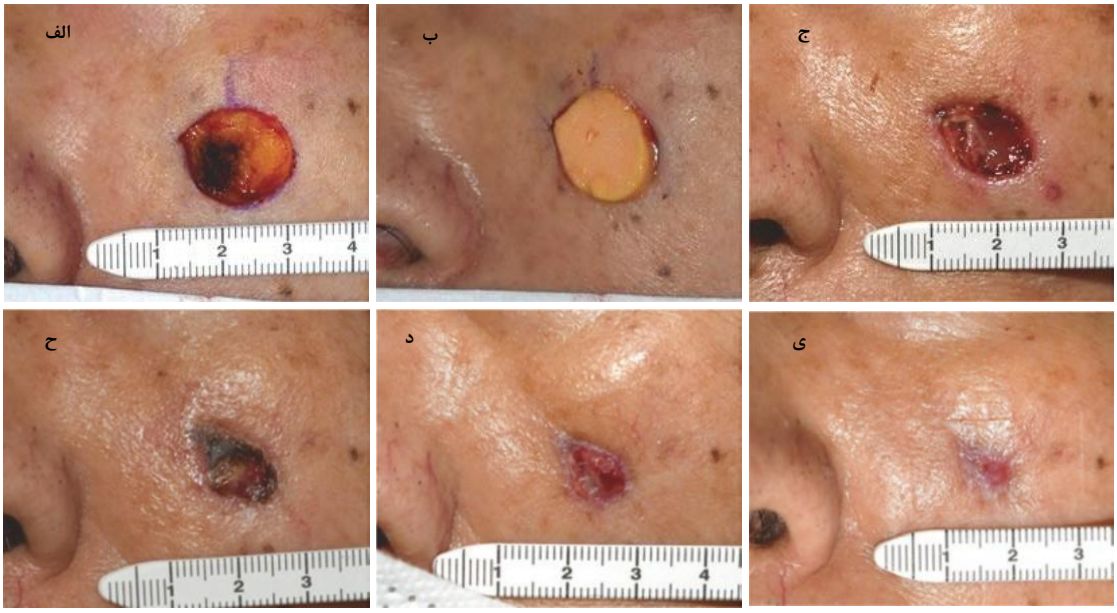
شکل ۱۱-۶. آماده سازی بافت چربی میکرونیزه شده با چاپ سه بعدی (MAT). (الف) چاپگر سه بعدی زیستی (Dr. INVIVO، ROKIT Healthcare، سئول، کره جنوبی). (ب) بافت چربی برداشت شده (ج) بافت چربی تازه برداشت شده تحت یک فرآیند میکرونیزه شدن قرار می‌گیرد که در آن بافت چربی از طریق دیسک‌های ریز مِش با لبه تیغه‌ای عبور می‌کند (ح) یک داربست لبه بیرونی مطابق با ابعاد زخم با دستگاه ارائه گر نوع ۱ با استفاده از پلی کاپرولاکتون درجه پزشکی (PCL، Evonik Nutrition & Care GmbH، Essen، آلمان) چاپ می‌شود. (د) MAT بیمار با استفاده از دستگاه ارائه گر نوع ۲ در یک داربست PCL مطابق با ابعاد زخم توزیع می‌شود. (ذ) داربست MAT و PCL با چاپ سه بعدی زیستی



شکل ۱۲-۶. بازسازی نقص ایجاد شده در شقیقه در اثر برداشتن سرطان پوست. (الف) نمای قبل از عمل، پیکان نشان دهنده یک تومور بدخیم سلول دوکی است (ب) بافت چربی برداشت شده (ج) MAT با چاپ سه بعدی (ح) پس از برداشت گسترده تومور (د) بلافاصله پس از پیوند MAT (ذ-ض) ظاهر زخم در هر هفته (ی) زخم پس از ۶ هفته به طور کامل بهبود یافت.



شکل ۱۳-۶. بازسازی نقص روی بینی. (الف) پس از برداشتن گسترده تومور (ب) بلافاصله پس از پیوند MAT (ج–د) ظاهر زخم در هر هفته (ی) زخم پس از ۴ هفته به طور کامل بهبود یافت.



شکل ۱۴-۶. بازسازی نقص در ناحیه فرواوربیتال. (الف) پس از برداشت گسترده تومور (ب) بلافاصله پس از پیوند MAT (ج–د) ظاهر زخم در هر هفته (ی) زخم پس از ۴ هفته به طور کامل بهبود یافت.

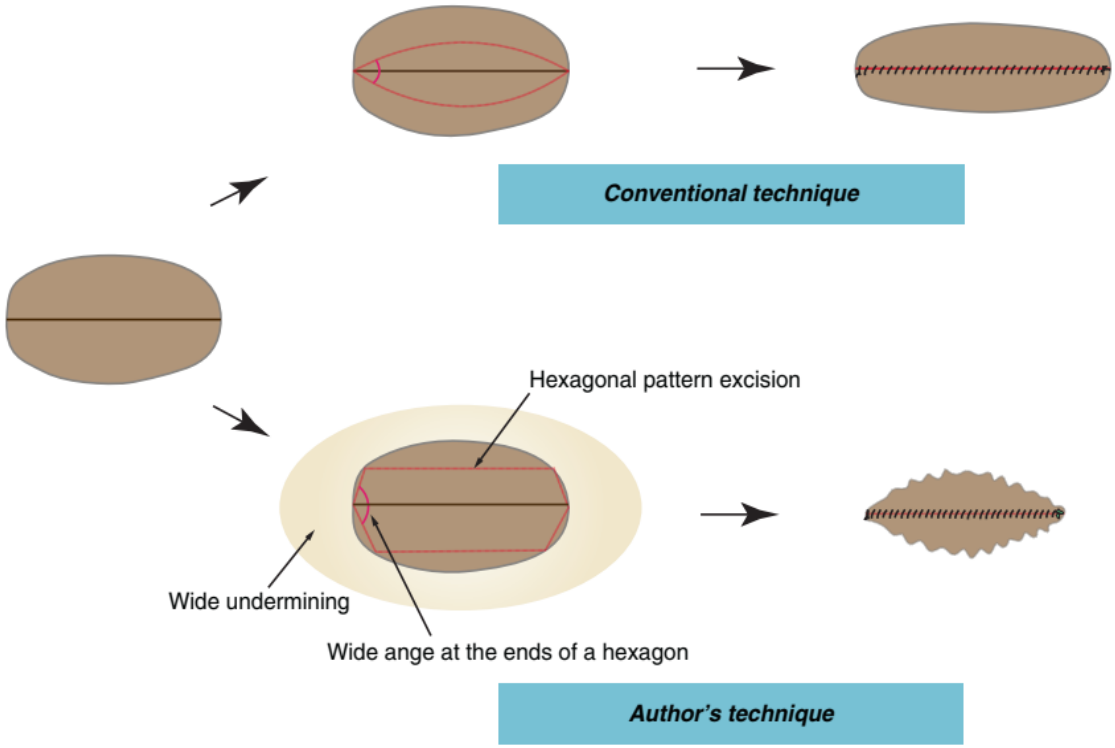
تکنیک نوین برش مرحله‌ای[1]

ترمیم اولیه نقص‌های بزرگ پوست که به بستن مستقیم زخم پس از ایجاد آن، معمولاً با بخیه اشاره دارد، تحت تنش می‌تواند با اسکارهای هیپرتروفیک یا کلوئیدی پیچیده شود. اسکار پوست با پریشانی روانی اجتماعی همراه است و بر کیفیت زندگی تأثیر منفی دارد. بنابراین، تکنیک‌های مختلفی مانند W-plasty، Z-plasty یا فلپ‌های پیشرفت موضعی معرفی شده‌اند. به طور خاص، اسکار باقی مانده پس از برداشتن تک بیضی اغلب غیرقابل قبول است. بنابراین، نقص‌های بزرگ اغلب نیاز به استفاده از پیوندهای پوستی، فلپ‌ها، یا گسترش بافت دارند. برش مرحله‌ای همچنین می‌تواند یک استراتژی موثر برای پوشش نقص‌های بزرگ به دلیل توانایی آن در رفع نیاز به رویکردهای پرخطر مانند بیهوشی عمومی، پیوند پوست، گسترش دهنده‌های بافتی و فلپ باشد. برش مرحله‌ای[2] روشی برای از بین بردن ضایعات پوستی تغییر شکل‌دهنده بزرگ از طریق چندین عمل جراحی است که با فواصل چند هفته یا ماه از هم جدا می‌شوند. معمولاً برای از بین بردن ضایعاتی مانند خال‌های مادرزادی و خالکوبی‌های بزرگ با هدف کاهش عوارض و از دست دادن عملکرد بیمار استفاده می‌شود. با این حال، روش‌های مرسوم برای برش‌های مرحله‌ای به دلیل تمایل به ایجاد اسکارهای طولانی تر پس از عمل در مقایسه با طول محور ضایعه اولیه، با مشکل مواجه می‌شوند. بیماران و جراحان اغلب از طول اسکار نا امید هستند. اسکار نهایی پس از هر نوع برش بیضی که در روش‌های برداشتن مرحله‌ای متداول استفاده می‌شود، به طور قابل توجهی از طول مرکزی بیضی برنامه‌ریزی شده طولانی تر است. طول تجمعی اسکار پس از مجموعه‌ای از برش‌های مرحله‌ای به اندازه ضایعه در دو بعد به جای یک بعد بستگی دارد. هر دو طول ضایعه، در امتداد محورهای بلند و کوتاه، بر طول نهایی اسکار پس از برش تأثیر می‌گذارند. طول اسکار پس از برش مرحله‌ای متداول تنها در امتداد یک محور کاهش می‌یابد و به همین دلیل طول نهایی اسکار بسیار بیشتر طول ضایعه اولیه است. برای غلبه بر این محدودیت برداشتن مرحله‌ای بیضوی متداول، یک رویکرد جایگزین شامل برش با الگوی شش ضلعی[3]، آزادسازی گسترده[4] و بسته شدن پوست به روش حلقوی[5] طراحی شد (شکل ۱۵-۶).

برش با الگوی شش‌ضلعی انجام شد تا شکل ضایعه تغییر کند و به گونه‌ای سفارشی سازی شود که ضایعه‌ای بیضوی تولید کرده و قطر را در یک محور کاهش دهد. این روش با حداکثر برش‌های ممکن در هر دو انتهای محور طولی و با زاویه‌ی آپیکالی وسیع در انتهای برش شش ضلعی مشخص می‌شود، که در تضاد با تکنیک برش بیضوی متداول است که معمولاً زاویه‌ای ≥۳۰ درجه ایجاد می‌کند. این الگوی برش می‌تواند اسکارهای باقیمانده که برش بیضوی ایجاد می‌کند و در نهایت طول نهایی اسکار را کاهش دهد.

---

1. Novel staged excision technique
2. Staged excision
3. Hexagonal-pattern excision
4. Wide undermining
5. Purse-string closure



شکل ۱۵-۶. نمایش شماتیک برش‌های مرحله‌ای متداول و مؤلف

آزادسازی گسترده به جدا کردن دقیق پوست از بافت زیرین در یک منطقه وسیع تر از حد معمول اشاره دارد. این به انعطاف پذیری بیشتر و جا به جایی بهتر پوست در حین بسته شدن اجازه می‌دهد که می‌تواند تنش روی زخم را کاهش دهد و ترمیم را بهبود بخشد.

آزاد سازی لبه زخم فراتر از ناحیه ضایعه، کشش روی زخم را به حداقل می‌رساند که بسته شدن را تسهیل می‌کند. قبلاً پیشنهاد شده بود که آزادسازی در فاصله کوتاه می‌تواند به ساختارهای اطراف آسیب برساند و ممکن است جریان خون را مختل کند. به عنوان مثال، ترمولادا و همکاران[1] از آزادسازی حاشیه زخم هنگام بستن نقص پوستی خودداری کردند. در مقابل، مطالعات دیگر سودمندی آزادسازی را برای نتایج زیبایی شناختی گزارش کرده اند. به عنوان مثال، حسنین و همکاران[2] گزارش دادند که آزاد سازی گسترده زیر جلدی باید فراتر از ناحیه نقص انجام شود تا پوست نرمال را در مدیریت خال‌های ملانوسیتی مادرزادی به چالش بکشد. حسنین و همکاران همچنین گزارش شد که آزاد سازی جراحی کشش زخم[3] را کاهش می‌دهد و در نتیجه بسته شدن زخم را تسهیل می‌کند. کشش زخم یک عامل مهم در بهبود زخم است که به استرس وارد شده بر لبه‌های زخم مربوط می‌شود. مدیریت موثر این تنش کلیدی برای دستیابی به بهبود موفقیت آمیز و ظاهر مطلوب اسکار است. آزادسازی گسترده پوست که بیش از نیمی از قطر ضایعه پوستی اصلی بود، نتایج زیبایی شناختی رضایت بخش داشت. آزادسازی اطراف یک نقص یا فلپ

1. Tremolada et al.
2. Hassanein et al.
3. Wound tension

پوست نیروی برشی پایه یعنی مقدار اولیه نیرویی که بر لبه‌های زخم وارد می‌شود که به طور بالقوه می‌تواند آن‌ها را از هم جدا کند یا باعث کشش آن‌ها شود را در لبه زخم کاهش می‌دهد، به طوری که مقدار بیشتری از پوست آزاد برای کشش با مقاومت کم[1] در دسترس است. کشش با مقاومت کم به توانایی پوست برای کشش با حداقل نیروی اعمال شده اشاره دارد. اگر پوست بتواند به راحتی کشیده شود، استرس و تنش در لبه‌های زخم را کاهش می‌دهد. تنش کمتر به طور کلی منجر به بهبودی بهتر و کاهش خطر باز شدن مجدد زخم یا ایجاد عارضه می‌شود.

بسته شدن پوست به روش حلقوی یک نوع تکنیک بستن جراحی است که در آن لبه‌های بافت مانند یک کیسه بند کشی به هم کشیده می‌شوند و بسته شدن محکم تری ایجاد می‌کنند. برای بستن زخم‌های گرد یا بیضی مفید است و می‌تواند به کاهش دید اسکار کمک کند.

بسته شدن پوست به روش حلقوی، بر خلاف یک برش ساده بیضوی که پوست را در یک جهت می‌کشد، پوست را به صورت محیطی در یک ناحیه ۳۶۰ درجه می‌کشد. بسته شدن نقص در نواحی مختلفی از بدن انسان گزارش شده است. مزایای آن عبارتند از به حداقل رساندن نهایی اسکار و کاهش سطح پیوند پوست یا فلپ‌های موضعی. مزیت دیگر این است که انحراف ساختارهای اطراف را می‌توان به حداقل رساند زیرا بسته شدن پوست به روش حلقوی پوست را به صورت محیطی می‌کشد، برخلاف یک برش ساده بیضوی، که در یک جهت کشیده می‌شود. اشکال بالقوه بسته شدن پوست به روش حلقوی شامل ظاهر ناخوشایند اولیه پوست جمع شده و چین دار است. با این حال، چین خوردگی به مرور زمان صاف می‌شود. ضروری است که ظاهر اولیه اسکار غیر جذاب قبل از عمل برای بیماران توضیح داده شود تا اطمینان حاصل شود که رضایت بیمار از نتایج نهایی مطلوب است.

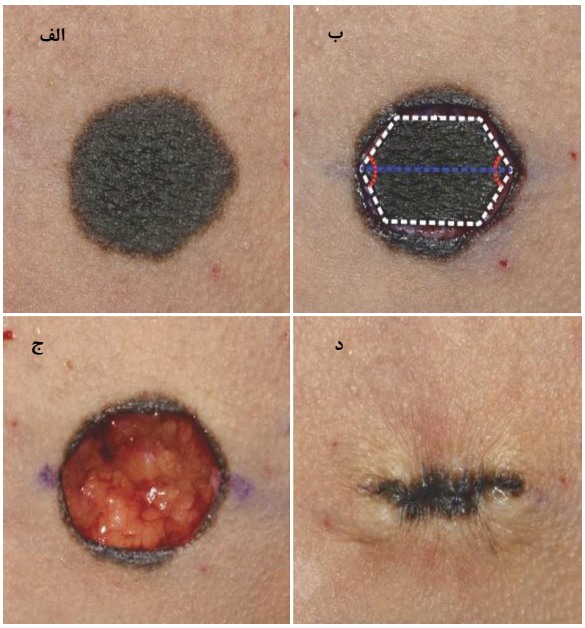
این روش اندازه ضایعه را به جای یک بعد در دو بعد کاهش می‌دهد. این کار از حداکثر شلی پوست در دسترس استفاده می‌کند زیرا کشش به صورت محیطی در اطراف ضایعه اعمال می‌شود، برخلاف روش معمولی، که در آن کشش در امتداد یک محور اعمال می‌شود. برعکس، با برش مرحله‌ای متداول، بردارهای کششی در یک بعد هدایت می‌شوند و هر مرحله بعدی اندازه ضایعه را در امتداد محور کوتاه کاهش می‌دهد اما طول اسکار را در امتداد محور طولانی افزایش می‌دهد. با توجه به اندیکاسیون‌ها یا موارد منع این روش، اصول اولیه جراحی فلپ موضعی را می‌توان در اینجا به کار برد. این تکنیک به طور گسترده‌ای برای صورت، تنه، دست و اندام تحتانی در تمام گروه‌های سنی استفاده شده است. هیچ محدودیتی در رابطه با علت نقص، محل نقص یا جنسیت وجود ندارد. با این حال، عوامل بیمار مانند قرار گرفتن در معرض نیکوتین مزمن و دیابت کنترل نشده می‌توانند منع مصرف نسبی باشند زیرا نتایج جراحی روش‌ها به تامین عروقی از ناحیه اطراف بستگی دارد. هنگام برنامه ریزی برای بسته شدن زخم باید شلی پوست اطراف را نیز در نظر گرفت. این روش اساساً مبتنی بر تحرک بافت مجاور نقص‌های پوستی است. بنابراین، ناحیه‌ای با کاهش شلی به دلیل شرایط مختلف مانند رادیوتراپی قبلی ممکن است مانع از کاربرد این تکنیک شود.

1. Low resistance stretching

تکنیک جراحی

در مرحله اول اقدام، خط محور طولی بر اساس شکل ضایعه و خطوط کشش و شل پوستی در مسیر وسط بیضی طراحی شده، کشیده می‌شود. ناحیه‌ای که قرار است بریده شود به صورت الگوی شش گوش طراحی می‌شود تا از افزایش تصادفی طول نهایی اسکار جلوگیری شود. برش هر دو انتهای محور بلند در حداکثر ممکن ضروری است که بتوان یک نقص پوستی بیضی شکل ایجاد کرد و در نتیجه مرحله‌ی بعدی را ساده تر کرد و قطر محور دیگر را در حد ممکن کوچک کرد.

ضرورتاً، یک خط برش به صورت یک زاویه‌ی باز در انتهای برش شش ضلعی برعکس تکنیک برش بیضی متداول که یک زاویه کم تر یا مساوی ۳۰ درجه ایجاد می‌کند، طراحی می‌شود. این زاویه وسیع تر می‌تواند به ترمیم بهتر و تنش کمتر روی اسکار کمک کند. بی حسی موضعی همراه با اپی نفرین در زیر ناحیه ضایعه و پوست محیطی تزریق می‌شود. ابتدا ناحیه‌ی مرکزی ضایعه برداشته می‌شود و سپس آزادسازی پوست در حواشی ضایعه انجام می‌شود تا به یک پوست طبیعی در اطراف تا عمق فاشیای زیر جلدی یا فاشیای عضلانی بر اساس ضخامت بافت زیر جلدی برسیم. سپس یک بخیه‌ی حلقوی با پرولن[1] دو صفر تا پنج صفر بسته به کشش پوست از داخل درم در طول لبه‌ی خارجی ضایعه عبور داده می‌شود. بخیه‌ی حلقوی سپس کشیده می‌شود تا قطر زخم کوچک شود. بر حسب نیاز با بخیه ی‌های ساده‌ی مجزا در درم کشش اضافی نیز برطرف می‌گردد. بستن نهایی با استفاده از بخیه‌های خارجی برای به هم رساندن اپیدرم کامل می‌شود (شکل ۱۶-۶). بخیه‌های خارجی پس از ۷ تا ۱۴ روز برداشته می‌شوند.



شکل ۱۶-۶. تکنیک عمل برش مرحله‌ای با الگوی شش ضلعی، آزادسازی گسترده، و بسته شدن حلقوی. (الف) ضایعه قبل از عمل. طول طولانی‌ترین محور قبل از عمل ۱/۸ سانتی‌متر است. (ب) مرحله اول با تنظیم خط محور طولی که از وسط بیضی طراحی شده (آبی) کشیده شده است، آغاز می‌شود. ناحیه‌ای که قرار است برداشته شود به شکلی شش ضلعی در داخل ضایعه اولیه طراحی شده است(سفید) تا از طولانی شدن ناخواسته اسکار نهایی جلوگیری شود. خط برش با زاویه‌ای گسترده در انتهای شش ضلعی شکل می‌گیرد تا هر دو انتهای محور طولانی را تا حد ممکن برش دهد تا شکل باقیمانده ضایعه بیضی (قرمز) شود. (ج) ناحیه مرکزی ضایعه خال مادرزادی با الگوی شش ضلعی بریده می‌شود. (د) پس از اینکه بخیه به روش حلقوی از درم در امتداد لبه خارجی ضایعه عبور داده شد، بخیه زدن و بستن حلقوی برای کاهش قطر زخم انجام می‌شود. بستن نهایی اولین برش مرحله‌ای با استفاده از چند بخیه خارجی برای به هم رساندن مجدد اپیدرم کامل می‌شود. در دوره بلافاصله پس از عمل جراحی با بخیه حلقوی، بخیه توسط چین‌های پوستی اضافی متعدد متحدالمرکز احاطه شده است.

در مرحله نهایی، باقیمانده ضایعه به طور کامل برداشته می‌شود و نقص پوستی بدون استفاده از بخیه حلقوی بسته می‌شود. بخیه‌های عمقی با PDS® سه صفر تا پنج صفر برای برگشت به بیرون و به هم نزدیک شدن خوب گذاشته می‌شوند و پوست به صورت اولیه با استفاده از بخیه‌های نازک تر اپیدرم با پرولن پنج صفر

1. Prolene

تـا هفـت صـفر بسـته می‌شـود. بخیـه‌های خـارجی ۴ تـا ۷ روز بعد برداشته می‌شوند تا رد آن باقی نماند.

مطالعه بالینی

روش انجام کار

در مجمـوع ۱۱۱ بیمـار (محـدوده سـنی ۴ تـا ۳۵ سـال؛ میانگین سنی ۱۹/۲ سال) بـا اسـتفاده از ایـن روش درمـان شـدند. از میـان گـروه، ۶۵ بیمـار (۱۹ مـرد و ۴۶ زن) کـه بیش از ۱۲ مـاه پیگیـری شـده بودنـد، در تجزیـه و تحلیـل قـرار گرفتنـد. ضـایعات پوسـتی شـامل خال‌هـای مـادرزادی (n=۵۲) و اسـکار (n=۱۳) واقـع در انـدام تحتـانی (۳۸٪/۵)، سـر/گردن (۳۶/۹٪) یـا انـدام فوقـانی (۲۴/۶٪) بود.

هر ضایعه پوستی قبـل از هـر مرحلـه بـرش انـدازه گیـری شـد. طـول ضـایعه (طـولانی‌ترین محـور) و عـرض (عریض‌تـرین بُعـد ضـایعه عمـود بـر طـولانی‌ترین محـور) ثبت شد. ناحیه اسکار بـه عنـوان یـک بیضـی محاسـبه شـد تا از تخمین بـیش از حـد ناحیـه جلـوگیری شـود، بـه ویـژه برای ضایعات با شکل نامنظم نسبت عـرض بـه طـول نیـز محاسـبه شـد. طـول نهـایی در پیگیـری ۱ سـاله پـس از عمل اندازه گیری شد.

طـول اسـکار پـس از روش بـرش سـاده بیضـوی بـدون مرحلـه بـا اسـتفاده از فرمـولی کـه توسـط مـولیکن و همکاران[1] ابداع شـده بـود بـرای تعیـین طـول اسـکار پـس از برش بیضی/بسـته شـدن خطـی، بـا فـرض نسـبت بـرش معمولی ۱:۳ بـرای بـرش دایـره‌ای تخمـین زده شـد. طـول اسـکار نهـایی پـس از روش بـرش مرحلـه‌ای مرسـوم نیـز بـا اسـتفاده از روش مدل‌سـازی ریاضـی و هندسـی برآورد شد.

طول اسکار واقعـی و نظـری مقایسـه شـد. عـلاوه بـر ایـن، رضایت بیمـار در بازدیـدهای بعـدی، بـا اسـتفاده از مقیـاس آنالوگ بصـری (VAS)، بـا نمـرات از یـک (ضـعیف) تـا ده (عالی) ارزیابی گردید.

نتایج

تعـداد برش‌هـا ۲ مـورد در ۹ بیمـار، ۳ مـورد در ۴۸ بیمـار و ۴ مـورد در ۸ بیمـار بـود (۰/۷ ± ۳/۴). میـانگین فاصـله زمـانی بـین دو بـرش متـوالی ۲/۳ ± ۸/۲ مـاه بـود. میـانگین زمـان پیگیـری ۱۹/۲ (محـدوده ۱۲/۵–۷۶) مـاه بود. در دوره بلافاصله پـس از بسـته شـدن حلقـوی، بخیـه توسـط چین‌هـای پوسـتی اضـافی متعـدد متحـدالمرکز احاطـه شـده بـود کـه طـی یـک دوره ۲ تـا ۳ هفتـه‌ای بـه طور قابل توجهی بهبود یافت.

در طـول واقعـی اسـکار، میـانگین طـول طـولانی‌ترین محـور قبـل از عمـل ۹/۴۱ سـانتی‌متر، بعـد از مرحلـه اول بعـد از عمـل ۹/۵۰ سـانتی‌متر (۰/۹۶ درصـد افـزایش) و ۱۰/۱۹ سـانتی‌متر بعـد از مرحلـه آخـر بعـد از عمـل (۸/۲۸ درصـد افـزایش نسـبت بـه مرحلـه قبـل از عمـل) بـود. میـانگین عـرض ضـایعه از ۶/۵۰ سـانتی‌متر قبـل از عمـل بـه ۳/۶۰ سـانتی‌متر پـس از مرحلـه اول برداشـتن کـاهش یافـت (۴۴/۶۲ درصـد کـاهش). عـرض بعـد از مرحلـه نهـایی بـه ۰/۴۲ سـانتی‌متر کـاهش یافـت کـه ۹۳/۵۴ درصـد از عـرض قبـل از عمـل کـاهش داشـت. میـانگین مسـاحت بعـد از مرحلـه اول ۴۵/۸۵ درصـد کـاهش (از ۵۷/۹۳ بـه ۳۱/۳۷ سـانتی‌متر مربـع) و بعـد از مرحلـه نهـایی ۹۳/۶۰ درصـد کـاهش داشـت. میـانگین نسـبت عرض به طول اولیـه ۰/۶۶ بـود کـه پـس از مرحلـه اول بـه ۰/۳۷ و پـس از مرحلـه نهـایی بـه ۰/۰۴ کـاهش یافـت. یافته‌های مربوطه نشـان دهنـده تمایـل قـوی بـرای خطـی

1. Mulliken et al.

شدن اسکار پس از برش‌های متوالی است که منجر به حداقل طول اسکار تجمعی می‌شود. همانطور که گفته شد، میانگین عرض ۴۵٪ کاهش و میانگین ناحیه اسکار ۴۶٪ پس از مرحله اول کاهش یافت. این نتایج نشان می‌دهد که می‌توان در مرحله اول کاهش عمده‌ای در ابعاد اسکار انجام داد. در طول اسکار نظری پس از روش مرسوم، طول اسکار نهایی تئوری تخمینی برای یک برش تک بیضی/بسته خطی بدون مرحله‌ای ۱۰۷/۲۳ درصد از ۹/۴۱ سانتی‌متر قبل از عمل به ۱۹/۵۰ سانتی‌متر بعد از عمل افزایش یافت. حداکثر طول نظری اسکار تخمینی در برش مرحله‌ای بیضی معمولی ۳۳/۹۰ درصد از ۹/۴۱ سانتی‌متر قبل از عمل به ۱۲/۶۰ سانتی‌متر بعد از عمل افزایش یافت.

نمره VAS در کل نتیجه رضایت بخشی را نشان داد (میانگین ۱/۱ ± ۸/۸).

در نتیجه گیری، طول اسکار نهایی واقعی به طور قابل توجهی کوچکتر از طول اسکار نظری برش بیضوی بدون مرحله به میزان ۴۷/۷ درصد (۱۰/۱۹سانتی متر در مقابل ۱۹/۵۰ سانتی متر) و کمتر از طول اسکار نظری روش برداشت مرحله‌ای مرسوم به میزان ۱۹/۱ درصد بود (۱۰/۱۹ سانتی‌متر در مقابل ۱۲/۶۰ سانتی‌متر؛ شکل ۱۷-۶ و ۱۸-۶).

عوارض شامل دو مورد از هم گسیختگی زخم (۳٪) بود که در روزهای ۵ و ۱۶ بعد از عمل رخ داد. هر دو در اندام تحتانی رخ داده و اجازه داده شد تا به طور ثانویه بهبود پیدا کنند. آبسه‌های بخیه‌ای خفیف در پنج بیمار به دلیل بخیه‌های پرولن ایجاد شد که با برداشتن بخیه و آنتی سپتیک‌های موضعی برطرف شد. هیچ عفونت زخمی رخ نداد. شش بیمار (۹٪) به دلیل مواد پانسمان، درماتیت آلرژیک خفیف را نشان دادند که با درمان محافظه کارانه برطرف شد.



شکل ۱۷-۶. خال مادرزادی روی بازوی راست. ضایعه در سه مرحله برداشته شد. (الف) ضایعه قبل از عمل (ب) یک سال پس از اولین مرحله برداشتن (ج) یک سال پس از مرحله دوم برداشت (د) یک سال پس از مرحله سوم برداشت.



شکل ۱۸-۶. خال مادرزادی در سمت چپ ران. ضایعه در سه مرحله برداشته شد.(الف) ضایعه قبل از عمل (ب) یک سال پس از اولین مرحله برداشتن (ج) دو سال پس از مرحله دوم برداشتن (د) دو سال پس از مرحله سوم برداشتن.

مطالعه بیشتر

Abramowitz M, Stegun IA. Handbook of mathematical functions with formulas, graphs, and mathematical tables. US Government printing office; 1964.

Amarante J, Reis J. Reverse-flow island flap: clinical report and venous drainage. Plast Reconstr Surg. 1988; 81:137.

Arneja JS, Gosain AK. Giant congenital melanocytic nevi. Plast Reconstr Surg. 2007; 120:26e–40e.

Baek SM, Weinberg H, Song Y, et al. Experimental studies in the survival of venous island flaps without arterial inflow. Plast Reconstr Surg. 1985; 75:88–95.

Bene MD, Petrolati M, Raimondi P, et al. Reverse dorsal digital island flap. Plast Reconstr Surg. 1994; 93:552–7. Benelli L. A new periareolar mammaplasty: the "round block" technique. Aesthet Plast Surg. 1990; 14:93–100.

Bertelli JA, Pagliei A. Direct and reversed flow proximal phalangeal island flaps. J Hand Surg [Am]. 1994; 19:671–80.

Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. Stem Cell Res Ther. 2017; 8:145.

Brockis JG. The blood supply of the flexor and extensor tendons of the fingers in man. J Bone Joint Surg. 1953; 35:131–8.

Bub JL, Berg D, Slee A, Odland PB. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision: a 5-year follow-up. Arch Dermatol. 2004; 140:552–8.

Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, Harding K. Early healing rates and wound area measurements are reli- able predictors of later complete wound closure. Wound Repair Regen. 2008; 16:19–22.

Ceserani V, Ferri A, Berenzi A, et al. Angiogenic and anti- inflammatory properties of micro-fragmented fat tis- sue and its derived mesenchymal stromal cells. Vasc Cell. 2016; 8:3.

Chandrupatla TR, Osler TJ. The perimeter of an ellipse. Math Sci. 2010; 35:122.

Chavoin JP, Rouge D, Vachaud M, et al. Island flaps with an exclusively venous pedicle: A report of eleven cases and a preliminary haemodynamic study. Br J Plast Surg. 1987; 40:149–54.

Chen HC, Tang YB, Noordhoff MS. Four types of venous flaps for wound coverage: a clinical appraisal. J Trauma. 1991; 31:1286–93.

Chung C, Forte AJ, Narayan D, Persing J. Giant nevi: a review. J Craniofac Surg. 2006; 17:1210–5.

Clark JM, Wang TD. Local flaps in scar revision. Facial Plast Surg. 2001; 17:295–308.

Cleveland EC, Albano NJ, Hazen A. Roll, spin, wash, or filter? Processing of lipoaspirate for autologous fat grafting: an updated, evidence-based review of the literature. Plast Reconstr Surg. 2015; 136:706–13.

Edwards EA. Organization of the small arteries of the hand and digits. Am J Surg. 1960; 99:837–46.

Feng J, Doi K, Kuno S, et al. Micronized cellular adipose matrix as a therapeutic injectable for diabetic ulcer. Regen Med. 2015; 10:699–708.

Fife DJ, Alam M. Alternative techniques for reduction of scar length during staged excision. J Am Acad Dermatol. 2011; 65:811–8.

Foucher G, Norris RW. The venous dorsal digital island flap or the "neutral" flap. Br J Plast Surg. 1988; 41:337–43.

Fukui A, Inada Y, Maeda M, et al. Pedicled and "flow- through" venous flaps: clinical applications. J Reconstr Microsurg. 1989; 5:235–43.

Fukui A, Maeda M, Tamai S, et al. The pedicled venous flap. Clinical applications. Br J Plast Surg. 1993; 46:68–71.

Fukui A, Inada Y, Maeda M, et al. Venous flap-its classification and clinical applications. Microsurgery. 1994; 15:571–8.

Garg S, Dahiya N, Gupta S. Surgical scar revision: an overview. J Cutan Aesthet Surg. 2014; 7:3

Han SK, Lee BI, Kim WK. The reverse digital artery island flap: clinical experience in 120 fingers. Plast Reconstr Surg. 1998; 101:1006–11.

Han SK, Lee BI, Kim WK. Topical and systemic anticoagulation in the treatment of absent or compromised venous outflow in replanted fingertips. J Hand Surg [Am]. 2000; 25:659–67.

Han SK, Lee BI, Kim WK. The reverse digital artery island flap: an update. Plast Reconstr Surg. 2004; 113:1753–5. Hassanein AH, Rogers GF, Greene AK. Management of challenging congenital melanocytic nevi: outcomes study of serial excision. J Pediatr Surg. 2015; 50:613–6.

Honda T, Nomura S, Yamauchi S, et al. The possible applications of a composite skin and subcutaneous vein graft in the replantation of amputated digits. Br J Plast Surg. 1984; 37:607–12.

Hove CR, Williams EF III, Rodgers BJ. Z-plasty: a concise review. Facial Plast Surg. 2001; 17:289–94.

Hussain SH, Limthongkul B, Humphreys TR. The bio- mechanical properties of the skin. Dermatol Surg. 2013; 39:193–203.

Inada Y, Fukui A, Tamai S, et al. The sliding venous flap for covering skin defects with poor blood sup- ply on the lateral aspects of fingers. Br J Plast Surg. 1991; 44:368–71.

Jaaskelainen SK, Peltola JK. Electrophysiologic evidence for extremely late sensory collateral reinnervation in humans. Neurology. 1996; 46:1703–5.

Kang HG, Park MC, Park DH. A new modality for treating congenital melanocytic nevus:" cogwheel pattern" serial excision method. Arch Plast Surg. 2014; 41:418.

Kesavan R, Sasikumar CS, Narayanamurthy VB, et al. Management of diabetic foot ulcer with MA–ECM (minimally manipulated autologous extracellular matrix) using 3D bioprinting technology – an innovative approach. Int J Low Extrem Wounds. 2021; 12:15347346211045625.

Kryger Z, Zhang F, Dogan T, Cheng C, Lineaweaver WC, Buncke HJ. The effects of VEGF on survival of a random flap in the rat: examination of various routes of administration. Br J Plast Surg. 2000; 53:234–9.

Lai CS, LinSD YCC. The reverse digital artery flap for fingertip reconstruction. Ann Plast Surg. 1989; 22:495–500.

Lai CS, LinSD CCK, et al. A versatile method for reconstruction of finger defects: reverse digital artery flap. Br J Plast Surg. 1992;45:443–53.

Lee JM, Moon KC, Han SK, et al. What tissue is formed after graft of adipose-derived stromal vascular fraction cells? J Craniofac Surg. 2013; 24:636–9.

Linderholm CE, Segal AC. An overlooked series for the elliptic perimeter. Math Mag. 1995; 68:216–20.

Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, Oswald TM, Cui D, Zhang F. Vascular endothelium growth fac- tor, surgical delay, and skin flap survival. Ann Surg. 2004; 239:866–75.

Mashiko T, Wu SH, Feng J, et al. Mechanical micronization of lipoaspirates: squeeze and emulsification techniques. Plast Reconstr Surg. 2017; 139:79–90. Unique Reconstructive Surgery

Moody BR, McCarthy JE, Sengelmann RD. The apical angle: a mathematical analysis of the ellipse. Dermatol Surg. 2001; 27:61–3.

Mulliken JB, Rogers GF, Marler JJ. Circular excision of hemangioma and purse-string closure: the smallest possible scar. Plast Reconstr Surg. 2002; 109:1544–54.

Namgoong S, Lee KI, Han SK, et al. Staged excision technique to reduce scar length. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2022a; 75(8):2775–83.

Namgoong S, Yoon IJ, Han SK, et al. A pilot study com- paring a micronized adipose tissue niche versus standard wound care for treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. J Clin Med. 2022b; 11(19):5887.

Nava S, Sordi V, Pascucci L, et al. Long-lasting anti- inflammatory activity of human micro fragmented adipose tissue. Stem Cells Int. 2019; 2019:5901479.

Neuber G. Asepsis und kunstliche Blutleere. Verhandl Dtsch Gesellsch Chir (Berl). 1910; 22:159.

Noreldin AA, Fukuta K, Jackson IT. Role of perivenous areolar tissue in the viability of venous flaps: an experimental study on the inferior epigastric venous flap of the rat. Br J Plast Surg. 1992; 45:18–22.

Padubidri A, Browne E Jr. Effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) on survival of random extension of axial pattern skin flaps in the rat. Ann Plast Surg. 1996; 37:604–11.

Peled IJ, Zagher U, Wexler MR. Purse-string suture for reduction and closure of skin defects. Ann Plast Surg. 1985; 14:465–9.

Quaba AA, Davison PM. The distally-based dorsal hand flap. Br J Plast Surg. 1990; 43:28–39.

Quinn JV, Drzewiecki AE, Stiell IG, Elmslie TJ. Appearance scales to measure cosmetic out- comes of healed lacerations. Am J Emerg Med. 1995; 13:229–31.

Rodgers BJ, Williams EF, Hove CR. W-plasty and geometric broken line closure. Facial Plast Surg. 2001; 17:239–44.

Sasa M, Xian WQ, Breidenbach W, et al. Survival and blood flow evaluation of canine venous flaps. Plast Reconstr Surg. 1988; 82:319–27.

Serafin D, Shearin JC, Georgiade NG. The vascularization of free flaps: a clinical and experimental correlation. Plast Reconstr Surg. 1977; 60:233–41.

Sheehan P, Jones P, Caselli A, et al. A Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. Diabetes Care. 2003; 26:1879–82.

Smith RJ, Fukuta K, Wheatley M, et al. Role of perivenous areolar tissue and recipient bed in the viability of venous flaps in the rabbit ear model. Br J Plast Surg. 1994; 47:10–4.

Strauch B, deMoura W. Arterial system of the fingers. J Hand Surg [Am]. 1990; 15:148–54.

Thatte RL, Thatte MR. Cephalic venous flap. Br J Plast Surg. 1987; 40:16–9.

Thatte RL, Thatte MR. The saphenous venous flap. Br J Plast Surg. 1989; 42:399–404.

Thatte MR, Thatte RL. Venous flaps. Plast Reconstr Surg. 1993; 91:747–51

Thatte MR, Kamdar NB, Khakkar DV, et al. Static and dynamic computerised radioactive tracer studies, vital dye staining and theoretical mathematical calculations to ascertain the mode of survival of single cephalad channel venous island flaps. Br J Plast Surg. 1989a; 42:405–13.

Thatte MR, Kumta SM, Purohit SK, et al. Cephalic venous flap: a series of 8 cases and a preliminary report on the use of 99mTc labelled RBCs to study the saphenous venous flap in dogs. Br J Plast Surg. 1989b; 42:193–8.

Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. Plast Reconstr Surg. 2013; 132:1017–26.

Tremolada C, Blandini D, Beretta M, Mascetti M. The “round block” purse-string suture: a simple method to close skin defects with minimal scarring. Plast Reconstr Surg. 1997; 100:126–31.

Tsai TM, Matiko JD, Breidenbach W, et al. Venous flaps in digital revascularization and replantation. J Reconstr Microsurg. 1987; 3:113–9.

Weeks PM, Wray RC. Management of Acute Hand Injury. Mosby; 1973.

Yan H, Zhang F, Akdemir O, et al. Clinical applications of venous flaps in the reconstruction of hands and fingers. Arch Orthop Trauma Surg. 2011; 131:65–74.

Yang Z, Jin S, He Y, et al. Comparison of microfat, nano- fat, and extracellular matrix/stromal vascular fraction gel for skin rejuvenation: basic research and clinical applications. Aesthet Surg J. 2021; 41:1557–70.

Yuen JC. Versatility of the subcuticular purse-string suture in wound closure. Plast Reconstr Surg. 1996; 98:1302–5.

Zbrodowski A, Gajisin S, Grodecki J. The anatomy of the digitopalmar arches. J Bone Joint Surg. 1981; 63:108–13.

Zhang F, Oswald T, Lin S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the effect of exogenous VEGF on survival of a random flap in the rat. Br J Plast Surg. 2003; 56:653–9.

Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell. 2002; 13:4279–95.

فصل ۷

مدیریت زخم‌های مزمن: تمرکز روی زخم‌های دیابتی

خلاصه

این فصل تلاش می‌کند تا به خوانندگان کمک کند تا از درمان کلی زخم‌های مزمن با توصیف زخم پای دیابتی، به عنوان یکی از نمونه‌های زخم‌های مزمن، آگاه شوند. درک دقیقی از زخم پای دیابتی نیز به درمان سایر انواع زخم‌های مزمن کمک بسیاری می‌کند. در زخم‌های مزمن، اغلب به دلیل مشارکت عوامل چندگانه، بهبودی زخم حاصل نمی‌شود. از آنجا که ویژگی‌های بالینی پاهای دیابتی بسیار متنوع است و بیماران دیابتی علائم متنوعی از عوارض دیابتی ارائه می‌دهند، احتمالاً همه ویژگی‌های سایر زخم‌های مزمن را نیز دارند. چهار عامل اصلی وجود دارد که درمان بیماران مبتلا به زخم‌های دیابتی را دشوار می‌کند. این چهار عامل به نام VIPS شناخته می‌شوند. VIPS ابزار درمانی مفید مؤلف است. این حروف به معنای عروقی[1]، عفونت[2]، آسیب فشاری[3] و منبع بهبودی (عملکرد سلول برای بهبودی زخم)[4] می‌باشند. مدیریت ایسکمی و آسیب فشاری در این فصل توضیح داده شده است. مدیریت عفونت و منبع بهبودی نیز به طور خلاصه در اینجا ذکر شده و جزئیات بیشتر در فصل‌های دیگر توضیح داده خواهد شد.

1. Vascularity
2. Infection
3. Pressure injury
4. Source of healing (cell function for wound healing)

علت تمرکز روی زخم دیابت

بسیاری از تخصص‌های زخم به انجام تحقیقات در مورد زخم‌های پای دیابتی اختصاص یافته اند، هرچند که انواع مختلفی از زخم‌های مزمن وجود دارند از جمله زخم‌های فشاری[1]، زخم‌های اندام تحتانی (زخم‌های شریانی یا وریدی)[2] و زخم‌های تشعشعی[3]. چرا درک یک زخم پای دیابتی مهم است؟ این می‌تواند با دو دلیل توضیح داده شود. اولاً، تعداد زیادی از بیماران دیابتی وجود دارد و این تعداد حتی در حال حاضر در حال افزایش است. به گفته سازمان بهداشت جهانی (WHO)، حدود ۱۰–۵٪ از بیماران بزرگسال، دیابتی هستند. حتی در کشورهای توسعه یافته از جمله ایالات متحده، جایی که به عنوان کشور با بهترین مدیریت بیماران دیابتی شناخته شده است، حدود ۲۵–۱۵٪ از بیماران دیابتی مبتلا به پای دیابتی (زخم های پای دیابتی[4]) هستند. علاوه بر این، ۲۰٪ از بیماران بستری به دلیل دیابت دارای پاهای دیابتی می‌باشند. همچنین پاهای دیابتی حدود ۵۰٪ از موارد قطع اندام تحتانی بدون تروما را شامل می‌شوند. اگر نرخ بیمارانی که به دلیل پاهای دیابتی، پاها یا انگشتانشان قطع می‌شوند را محاسبه کنیم، این نرخ حدوداً یک بیمار در هر ۳۰ ثانیه در سراسر جهان خواهد بود.

دلیل دیگر مورد توجه قرار گرفتن پای دیابتی این است که فیزیوپاتولوژی، تشخیص و درمان آن ساده نیست بلکه پیچیده است. زخم‌های فشاری به دلیل صدمه فشاری رخ می‌دهند، زخم‌های وریدی یا شریانی به دلیل ناهنجاری عروق خونی ایجاد می‌شوند و زخم‌های تشعشعی به دلیل آسیب تشعشعی رخ می‌دهند. به عبارت دیگر، سایر انواع زخم‌های مزمن تا حدودی علت معینی دارند. بنابراین، تصمیم‌گیری در مورد استراتژی تشخیص و درمان زخم‌ها نسبتاً آسان است. از آنجا که ویژگی‌های بالینی پاهای دیابتی بسیار متنوع هستند، شناسایی علل عدم بهبودی زخم‌ها آسان نیست. بیماران دیابتی مجموعه‌ای از عوارض دیابتی ارائه می‌دهند. احتمالاً آن‌ها ممکن است تمام ویژگی‌های زخم‌های مزمن مطرح شده را داشته باشند. بنابراین، درک کامل انواع دیگر زخم‌های مزمن برای درمان موفق بیماران دارای پاهای دیابتی ضروری است. این را می‌توان با این اصل مقایسه کرد که ما باید برای دیفرانسیل یا انتگرال اطلاعات پایه در مورد ضرب یا تناسب را باید داشته باشیم، اگرچه رشته آکادمیکی که ریاضیات نامیده می‌شود، حوزه‌های مختلفی از جمع تا ضرب، معادلات درجه اول و دوم تا دیفرانسیل یا توابع را پوشش می‌دهد.

چرا زخم دیابتی دچار مشکل می‌شود؟

در موارد زخم پای دیابتی، به دلیل دخالت عوامل متعدد، اغلب ترمیم زخم موفقیت آمیز نیست. زخم‌های دیابتی بسته به بیمار ویژگی‌های متفاوتی را نشان می‌دهند. استفاده از تنها یک روش ممکن است با نیازهای خاص بیماران مطابقت نداشته باشد. بنابراین ضروری است که مشکل زاترین موضوع با توجه به هر بیمار شناسایی شود. زمانی که بیماران درمان‌های خاص خودشان را دریافت می‌کنند، می‌توان نتایج درمانی مطلوبی را به دست آورد.

درمان پای دیابتی ساده نیست. در مقایسه با سایر انواع زخم‌ها، اصول و روش‌های درمان به طور واضح

---

1. Pressure ulcers
2. Lower leg ulcers (arterial or venous ulcer)
3. Radiation ulcers
4. Diabetic foot ulcers, diabetic wounds, or diabetic ulcers

متفاوت می‌باشند. بیایید یک مثال بررسی کنیم. از آنجا که اصل درمان بین بزرگسالان و کودکان متفاوت است، حوزه بالینی مرتبط به بزرگسالان و کودکان به دو بخش جداگانه تقسیم می‌شوند. اگر در اصل درمان تفاوتی وجود نداشت، می‌توانستیم با کاهش ساده مقدار مصرفی بزرگسالان، همان داروها را برای کودکان مصرف کنیم. اما این کار امکان پذیر نمی‌باشد و یک حوزه تخصصی مستقل برای کودکان نیاز است. به همین ترتیب، باید تفاوت هایی در روش‌های تشخیص و درمان بین زخم‌های دیابتی و زخم‌های دیگر وجود داشته باشد.

چهار عامل وجود دارد که درمان بیماران مبتلا به زخم‌های دیابتی را دشوار می‌کنند. این چهار عامل به VIPSنامگذاری شده‌اند. VIPS ابزار درمانی مفید مؤلف است. حروف VIPS نمایانگر عوامل ویژه‌ای هستند: واسکولاریته (عروق)، عفونت، آسیب فشاری، و منبع بهبودی (عملکرد سلولی برای ترمیم زخم). اصطلاح VIP در چندین مقاله قبلاً معرفی شده است. مواردی که دارای گردش خون قابل قبول، عدم وجود عفونت و فشار قابل اجتناب هستند، مواردی هستند که شرایط اولیه برای ترمیم زخم در آن‌ها فراهم شده است. اگر زخم با موفقیت بسته شود، سلول‌های اطراف زخم باید مهاجرت کنند، تکثیر یابند، ماتریکس‌های خارج سلولی آزاد کنند و بدین ترتیب نقص‌ها را ترمیم کنند. بنابراین، مواردی که اختلال جدی در عملکرد سلول‌های کلیدی برای ترمیم زخم وجود دارد، امکان ترمیم موفقیت آمیز زخم وجود ندارند. بنابراین مؤلف حرف S را اضافه کرد. این یادآور به طور همزمان عناصر درمان و ترتیب انجام آن‌ها را نشان می‌دهد.

در بخش اول این فصل، سعی می‌شود به طور خلاصه مسائل و ملاحظات مربوط به درمان پای دیابتی (VIPS) شرح داده شود. سپس جزئیات مدیریت ایسکمی توضیح داده خواهد شد. جزئیات مدیریت عفونت و منبع بهبودی نیز در فصل‌های دیگر شرح داده می‌شوند.

عوامل دخیل در ترمیم تأخیر زخم

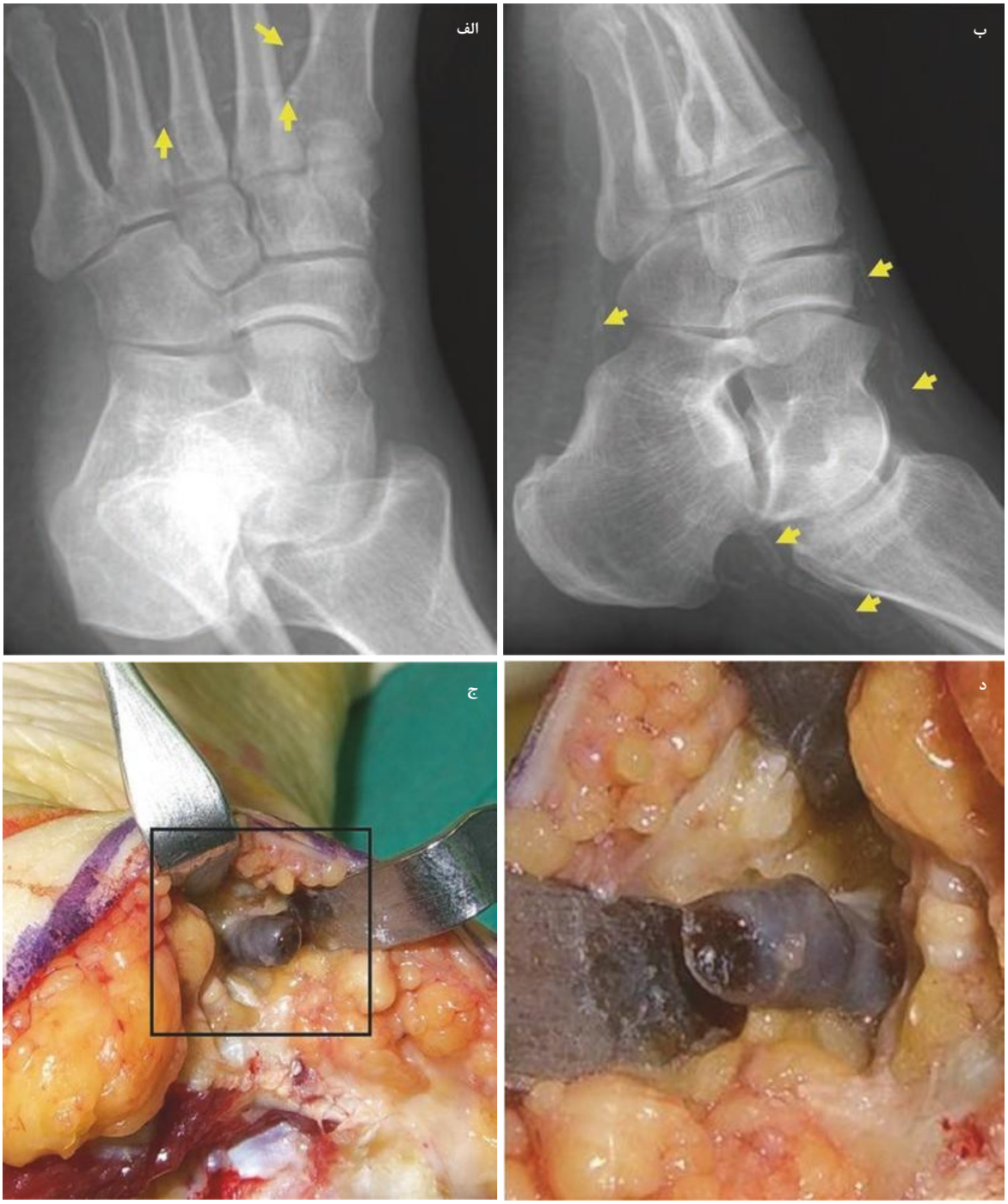
واسکولاریته[1]

دیابت اغلب با آترواسکلروز در رگ‌های خونی همراه است. رگ‌های خونی تحت تصلب شرایین با تنگ شدن مجرای عروقی به دلیل رسوب مواد زائد مانند پلاک کلسترول[2] و لخته‌های خون[3] بر روی دیواره عروق مشخص می‌شوند. این در نهایت منجر به نارسایی فضای داخل عروقی که خون در آن گردش می‌کند، می‌گردد.

در موارد شدید، رگ‌های خونی می‌توانند به طور کامل مسدود شوند (شکل‌های ۱-۷ و ۲-۷). در مواردی که رگ‌های خونی دارای لومن‌های کوچک تر هستند، ممکن است انسداد عروق به دلیل لخته‌های خونی در گردش به دنبال جدا شدن از دیواره‌های عروق بزرگ رخ دهد. به دلیل ناکافی بودن خون رسانی، اکسیژن کافی یا سایر مواد مغذی که برای فعالیت سلول ضروری هستند برای سلول‌های اطراف زخم فراهم نمی‌شود. بنابراین، بازسازی عروق[4] معمولا برای ترمیم زخم در بیماران دیابتی مورد نیاز است.

---

1. Vascularity
2. Cholesterol plaque
3. Blood clots
4. Vasculoplasty



شکل ۱-۷. انسداد شریان‌های توزیع شده در مفصل مچ پا به دلیل آترواسکلروز و بقایای خون در بیماران مبتلا به پای دیابتی. (الف و ب) رگ‌های خونی حتی در اشعه ایکس ساده به دلیل کلسیفیکاسیون باقی مانده در رگ‌های خونی قابل مشاهده هستند (ج) رگ مسدود شده (د) نمای نزدیک.



شکل ۲-۷. نمونه هایی از پای دیابتی ناشی از ایسکمی

عفونت

در موارد عفونت زخم، اکسیژن یا مواد مغذی که سلول‌های طبیعی پوست باید در روند ترمیم زخم استفاده کنند، توسط باکتری‌ها استفاده می‌شوند. سموم آزاد شده توسط این باکتری‌ها بافت طبیعی یا پروتئین‌های بازسازی شده را تخریب می‌کنند و تا زمانی که عفونت‌ها به طور کامل درمان نشوند، نمی‌توان به ترمیم زخم دست یافت. از آن جایی که عموماً فعالیت سلول‌های ایمنی به دلیل دیابت ضعیف می‌شود، عفونت زخم پای دیابتی به سرعت گسترش می‌یابد، به ویژه در مواردی که خون رسانی ضعیفی نیز وجود داشته باشد (شکل ۳-۷).

تفاوت زیادی در تشخیص عفونت در بیماران مبتلا به

پای دیابتی با انواع دیگر زخم‌های وجود دارد. در دیگر زخم‌های به راحتی می‌توان بر اساس علائم و نشانه‌ها، عفونت را تشخیص داد. یعنی اگر ترشحات پیوژنیک (عفونی)[1] از محل زخم خارج شود یا علائمی مانند قرمزی، گرما، تورم و درد وجود داشته باشد، این زخم مشکوک به عفونت خواهد بود. طبق دستورالعمل انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا (IDSA)[2]، در مواردی که ترشحات پیوژنیک وجود دارد، تشخیص عفونت زخم به طور قطعی صورت می‌گیرد. در مواردی که بیش از دو علامت یا نشانه از جمله قرمزی، گرما، تورم و درد وجود داشته باشد، نیز می‌توان تشخیص عفونت زخم را بیان کرد.

با این حال، معیارهای تشخیصی ذکر شده ممکن است برای بیماران مبتلا به پای دیابتی قابل اجرا نباشد. ظهور علائم التهابی در محل زخم به دلیل اتساع عروق خونی به منظور مهاجرت تعداد بی‌شماری لکوسیت به محل زخم و آزاد شدن مولکول‌های ایمنی به خارج از بافت است. علائم گرما و قرمزی به دلیل اتساع عروق رخ می‌دهند. با مهاجرت لکوسیت‌ها، مولکول‌های مختلف و آب از رگ‌های خونی به فضای بین سلولی نشت می‌کند و در نتیجه تورم ایجاد می‌شود. تغییرات pH در فضای بینابینی به دلیل فعالیت فاگوسیتوز ماکروفاژها باعث ایجاد درد می‌گردد. یعنی تشخیص عفونت زخم عمومی می‌تواند به طور غیرمستقیم بر اساس پاسخ‌های التهابی دفاعی بدن انسان در برابر تهاجم باکتری‌ها انجام شود. با این حال، در بسیاری از بیماران دیابتی، به دلیل سیستم ایمنی یا مشخصات سیستمیک ضعیف، شواهد کمتری جهت شناسایی تهاجم باکتریایی وجود دارد. به عبارت دیگر این بیماران نمی‌توانند مکانیسم دفاعی مناسبی در برابر تهاجم باکتریایی داشته باشند. بنابراین، تشخیص مناسب عفونت یا کلونیزاسیون بحرانی در زخم‌های دیابتی می‌تواند چالش برانگیز باشد. تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC) حتی اگر عفونت زخم وجود داشته باشد؛ اغلب در محدوده طبیعی است. پنجاه و چهار درصد بیماران زخم پای دیابتی که به طور همزمان استئومیلیت نیز دارند، تعداد WBC طبیعی می‌باشد. بنابراین تشخیص عفونت بر اساس داده‌های مستقیم و عینی تری مانند کشت بافت در بیماران مبتلا به زخم دیابتی الزامی است. اگر زخم به سادگی بر اساس عدم وجود یافته‌های التهابی و تعداد طبیعی WBC بدون عفونت در نظر گرفته شود، ممکن است ترمیم موفقیت آمیز زخم حاصل نشود.

همچنین تفاوت هایی در سویه‌های باکتری‌های بیماری زا بین عفونت زخم پای دیابتی و انواع دیگر زخم‌ها وجود دارد. در زخم‌های دیابتی، عفونت‌های چند میکروبی بسیار شایع است و باکتری‌های بی هوازی معمولاً درگیر هستند. بر اساس گزارش‌ها، در ۸۴ درصد از کل موارد عفونت زخم پای دیابتی بیش از دو سویه باکتریایی نقش دارند و باکتری‌های بی هوازی در ۴۸ درصد کل موارد عفونت زخم پای دیابتی، شناسایی شده اند. اگر درمان بدون انجام یک تشخیص دقیق فقط با استفاده از آنتی بیوتیک هایی که برای دیگر زخم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ انجام شود، باکتری‌ها به داروها مقاوم خواهند شد. علاوه بر این، عفونت‌های عمقی بافت از جمله استئومیلیت شایع هستند. بنابراین، با شناسایی دقیق باکتری‌های بیماری زا و عمق عفونت می‌توان به درمان کامل عفونت دست یافت (جزئیات در فصل ۹).

---

1. Pyogenic exudate

2. Infectious Diseases Society of America (IDSA)



شکل ۳-۷. عفونت زخم پای دیابتی معمولاً به سرعت گسترش می‌یابد، به ویژه در مواردی که خون رسانی ضعیف باشد.

فشار

در بیماران مبتلا به دیابت، ناهنجاری‌های عملکردی در سیستم عصبی با تنوع در شدت یا علائم رخ می‌دهد. نوروپاتی در بیش از ۸۰ درصد از بیماران پای دیابتی وجود دارد. به دلیل دژنراتیو عصب حرکتی، تغییراتی در قوس پا ایجاد می‌شود که در نتیجه باعث تغییر شکل پا و انگشتان پا می‌شود (شکل ۴-۷). به همین دلیل در حین راه رفتن به برخی از قسمت‌های پا فشار وارد می‌شود. بر این اساس، این منجر به پیشرفت نکروز پوست می‌شود.

علاوه بر این، به دلیل دژنراتیو عصب حسی، عملکردهای حسی نیز مختل می‌شوند. این منجر به این احتمال می‌شود که آسیب فشاری روی پا به دلیل راه رفتن یا کفش‌ها در اولین فرصت ممکن تشخیص داده نشود و تنها زمانی تشخیص داده می‌شود که نکروز پوست بسیار پیشرفت کرده باشد. در بسیاری از موارد، بیماران کمتر عرق می‌کنند زیرا عملکرد سیستم عصبی خودمختار نیز مختل می‌شود. پوست پا ترک می‌خورد و باکتری‌ها به شکاف بین پوست ترک خورده حمله می‌کنند. این ممکن است در نهایت منجر به بروز عفونت شود.

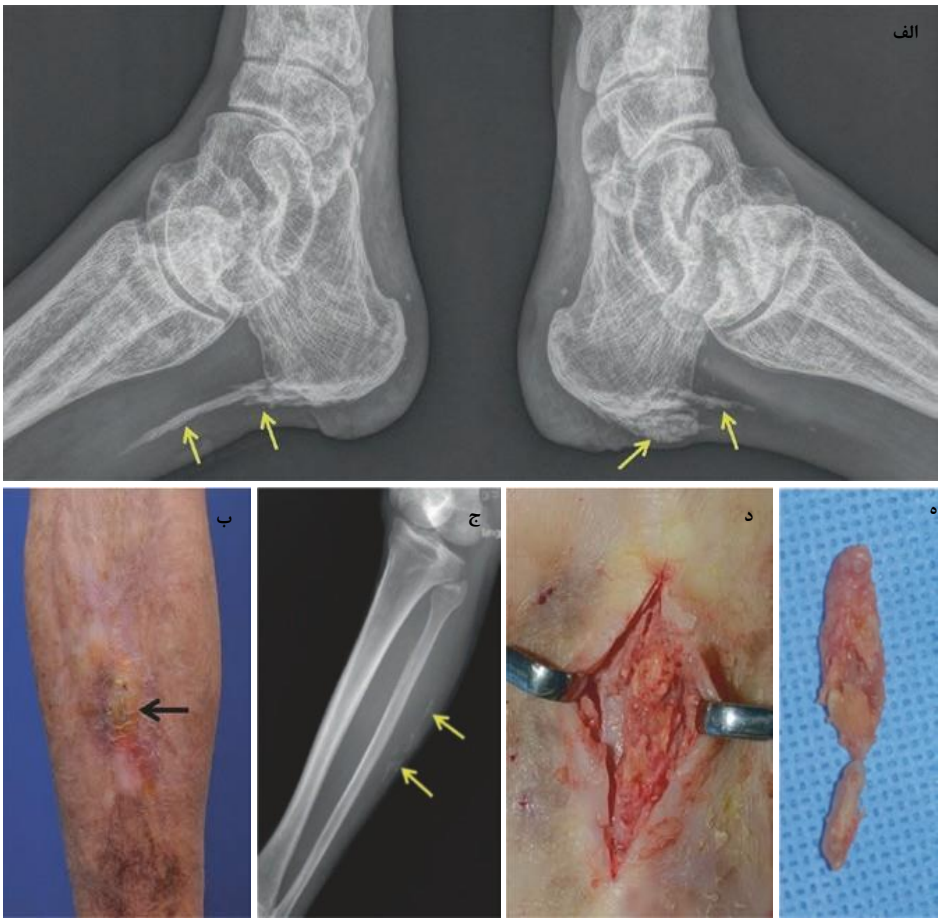
فیبروز و سخت شدن بافت نرم پا نیز می‌تواند باعث آسیب فشاری شود. دیابت ساختار رشته‌های کلاژن را تغییر می‌دهد و بنابراین باعث محدود شدن دامنه حرکتی مفصل مچ پا می‌شود. در موارد شدید، تاندون‌های یا کپسول‌های مفصلی کلسیفیه شده

مشاهده می‌شود (شکل ۵-۷ و ۶-۷). سفتی مفصل مچ پا، آسیب فشاری را تشدید می‌کند. به طور خاص، پای ایسکمیک به شدت به آسیب فشار حساس است (شکل ۷-۷).

یکی از اقدامات اصلی در مدیریت بیماران دیابتی، آگاهی از احتمال آسیب به پا یا زخم‌های تشخیص داده نشده است. بیماران دیابتی در معرض خطر بالایی برای از دست دادن حس و بنابراین از دست دادن حس درد هستند. آموزش بیماران در مورد دستورالعمل‌های مراقبت از پا و ارائه پوشش مناسب پا مهم است (شکل‌های ۸-۷، ۹-۷، ۱۰-۷، ۱۱-۷، و ۱۲-۷). هدف این است که فشار روی زخم کاهش یابد. مداخلات کاهش فشار شامل کفش‌های درمانی، ارتزهای سفارشی، گچ‌های پیاده روی و جراحی‌های پیشگیرانه است.



شکل ۴-۷. صدمات فشاری ایجاد شده با تغییرات در شکل انگشت پا.



شکل ۵–۷. (الف) تاندون آشیل کلسیفیه (فلش) (ب–د) بافت نرم کلسیفیه (فلش) (ه) برداشتن ضایعه کلسیفیه.



شکل ۶–۷. حرکت محدود شده‌ی مفصل مچ پا توسط کلسیفیکاسیون کپسول مفصلی (فلش).



شکل ۷-۷. پای ایسکمیک به آسیب فشاری بسیار حساس است. در این بیمار، نکروز انتهای ناحیه جلوی پا عمدتاً به دلیل ایسکمی ایجاد شده، اما پاشنه پا عمدتاً در اثر فشار آسیب دیده است.



شکل ۸-۷. (الف) هنگامی که یک کانون فشار غیرعادی با عدم احساس همراه شود، آسیب فشاری ایجاد می‌شود (فلش) (ب) اگر آسیب به درستی مدیریت نشود، ناحیه آسیب دیده در نهایت زخم می‌شود ج) زخم ممکن است عفونی شود.



شکل ۹-۷. زخم‌های فشاری در نواحی تماس با کفش.



شکل ۱۰-۷. آموزش دستورالعمل‌های مراقبت از پا به بیماران مهم است. (الف–ج) یک زخم بزرگ و عفونی کف پا با موفقیت درمان شده است (د) یک ماه پس از بهبود، ضایعات پیش زخمی جدید (پیکان) در اثر بی تفاوتی نسبت به کاهش فشار ایجاد می‌شود.



شکل ۱۱-۷. زخم‌های فشار در نواحی تحمل وزن.



شکل ۱۲-۷. (الف و ب) یک زخم کف پا که قبلاً با موفقیت بهبود یافته بود (فلش). (پ و ت) پس از ۶ ماه، یک ضایعه جدید (فلش) به دلیل فشار ایجاد شد. اگرچه زخم نشانه‌ای از عفونت نداشت، اما عفونت بافت عمیق از جمله استئومیلیت در رادیوگرافی ساده نشان داده شد (دایره) (ج و ه) بافت‌های آلوده با جراحی برداشته شدند (دایره) (ی) نمایی پس از ترمیم.

کفش‌های درمانی

بیماران با زخم‌های مکرر و ناهنجاری‌های شدید پا می‌توانند از کفش‌های قالب گیری شده سفارشی بسیار سود ببرند. ویژگی‌های رایج طراحی کفش عبارتند از چرم نرم و منفذدار سازگار با ناهنجاری‌های پا، ساق‌های بلند برای ثبات مچ پا، قسمت کفی و تخت‌های غلتنده[1] برای کاهش فشار و درد، محفظه‌ی انگشتان با عمق و عرض بیشتر برای سازگاری با ناهنجاری هایی مانند انگشتان چنگالی[2] و انحراف شست یا هالوکس والگوس[3] و کفی با طرفین بالا آمده[4] برای ثبات.

1. Rocker soles and bottoms
2. Clawed toes
3. Hallux valgus or bunion
4. Flared lateral soles

اُرتز سفارشی[1]

ارتزهای سفارشی کفی‌های کفشی[2] هستند که عملکردهای مختلفی را بر اساس نیاز بیمار انجام می‌دهند. به طور کلی، ارتزهای سفارشی فشار و اصطکاک را کاهش می‌دهند، پا را در برابر ضربه محافظت می‌کنند و ناهنجاری‌های پا را در خود جای می‌دهند.

صندل‌های طبی[3]

نیم‌کفش‌ها[4]، گوه‌ها[5] و صندل‌های طبی همه گزینه‌های قابل برداشتن هستند که می‌توانند برای محافظت و حمایت از پاها استفاده شوند. آن‌ها را می‌توان برای پانسمان زخم و حمام درآورد. لازم است به بیماران مشاوره داده شود تا اهمیت رعایت استفاده از کفش‌های مناسب را درک کنند.

گچ قابل راه رفتن[6]

گچ‌های قابل راه رفتن از گچ‌های تمام تماسی[7] تا آتل یا اسپلینت ها[8] و واکرها متغیر هستند. استفاده از گچ‌های تمام تماسی فشارهای کف پا را کاهش می‌دهند، به کنترل ادم کمک می‌کند، نیروهای برشی را کاهش می‌دهند، پا را از آسیب یا میکروارگانیسم‌ها محافظت می‌کند و به رعایت کردن بیشتر بیمار کمک می‌کند. گچ‌های تمام تماسی برای افراد که به گانگرن، استئومیلیت، ادم متغیر، عفونت و ایسکمی پا مبتلا هستند، منع مصرف دارند. بیماران با پوست شکننده ممکن است از آتل قابل راه رفتن بهره مند شوند.

روش‌های مؤلف

مؤلف از روش‌های مختلفی برای کاهش فشار بر روی زخم بسته به محل زخم استفاده کرده است (شکل ۷-۱۳، ۷-۱۴، و ۷-۱۵).



شکل ۷-۱۳. روش‌های مؤلف برای کاهش فشار. (الف و ب) ایجاد سوراخ در کفش (فلش) (ج و د) چسباندن پدهای بالشتک در اطراف زخم ها.



شکل ۷-۱۴. اثر کاهش فشار مناسب بر ترمیم زخم. الف) زخم روی انگشت شست پا (ب) پس از ۲ هفته، اندازه زخم به طور قابل توجهی کاهش یافت. هرچند، بخش کف پای زخم، محل تحمل وزن، بهبود نیافت (ج و د) پس از استفاده از یک بالشتک، بخش کف پایی زخم نیز شروع به نشان دادن علائم بهبودی کرد.

---

1. Custom Orthotics
2. Shoe inserts
3. Healing Sandals
4. Half-Shoes
5. Wedges
6. Walking Casts
7. Total contact casts
8. Splints



شکل ۱۵-۷. در یک بیمار منتخب با خون رسانی مطلوب پا، آسیب فشاری با یک پوشش فلپ موضعی درمان شد (الف) آسیب فشاری در اولین ناحیه مفصل متاتارسوفالانژیال (ب) بافت اسکار برداشته شده. (ج) نقص توسط یک فلپ موضعی منتقل شده از ناحیه داخلی کف پا که تحمل کننده وزن نیست، پوشانده شد.

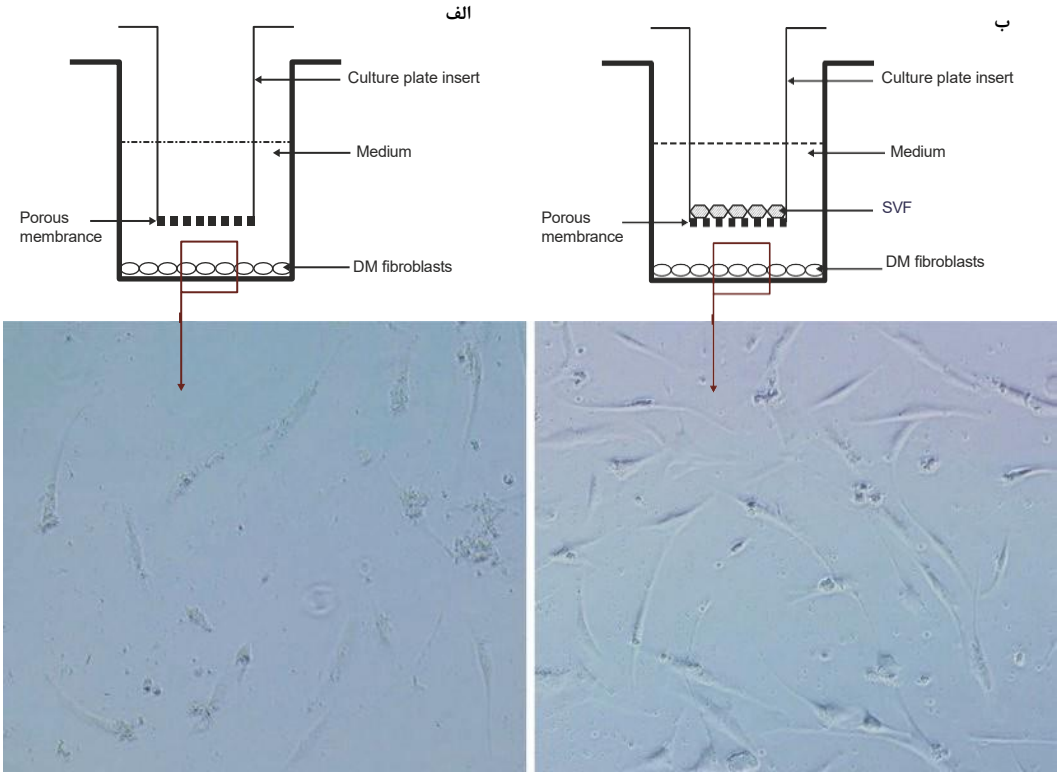
منبع ترمیم (عملکرد سلولی)

برای بهبود موفقیت آمیز زخم، سلول‌های کلیدی برای بهبود زخم از جمله ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها باید فعالیت‌های رضایت بخشی داشته باشند. این سلول‌ها سیتوکین‌های مختلفی را آزاد می‌کنند و در نتیجه فرآیند بهبود زخم از جمله پاسخ التهابی، مهاجرت و تکثیر سلول‌ها، سنتز ماتریکس‌های خارج سلولی و رگ‌زایی را تنظیم می‌کنند (جزئیات در فصل ۱).

با این حال، در بیماران دیابتی، فعالیت میتوزی سلول‌ها به طور قابل توجهی در مقایسه با افراد سالم کاهش می‌یابد. علاوه بر این، میزان کافی از سنتز ماتریکس‌های خارج سلولی وجود ندارد. بنابراین، تولید پروتئین‌ها از جمله فاکتورهای رشد که برای بهبود زخم ضروری هستند، به خوبی قابل دستیابی نیستند.

برعکس، ترشح متالوپروتئیناز ماتریکس که پروتئین‌های بافت را از بین می‌برد، فعال می‌شود. به همین دلیل، در اغلب موارد روند ترمیم زخم مختل می‌شود. میزان مهاجرت سلولی نیز کاهش می‌یابد. بنابراین زخم بدون درمان برای مدت طولانی باز می‌ماند. این در نهایت منجر به عفونت می‌شود. بنابراین فعال کردن این سلول‌ها در طول درمان الزامی است (شکل ۱۶-۷).

علاوه بر این، عوامل مختلفی از جمله آلبومین، مواد معدنی و ویتامین‌های مختلف که برای ترمیم زخم ضروری هستند، به دلیل وجود دیابت و وضعیت سیستمیک ضعیف کاهش می‌یابند (جزئیات در فصل ۱۳). اگر زخم‌ها فقط به صورت موضعی درمان شوند و عوامل کمبود موجود تأمین نشوند، احتمالاً زخم‌ها به طور بهینه ترمیم نخواهند شد.



شکل ۱۶-۷. فعال شدن فیبروبلاست‌های دیابتی توسط سلول درمانی. فیبروبلاست‌های دیابتی انسانی از بیمار با و بدون سلول‌های عروق استروما (SVF)[1] به‌دست‌آمده از بافت چربی کشت داده شدند. (الف) فیبروبلاست‌های گروه کنترل. (ب) فیبروبلاست‌های درمان شده با سلول SVF.

عوامل خطر برای آمپوتاسیون ماژور

زخم‌های پای دیابتی مشکلات بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی قابل توجهی هستند که اثرات نامطلوبی بر کیفیت زندگی دارند. پای دیابتی عامل اصلی قطع عضو بدون ترومای اندام تحتانی است. به منظور پیشگیری از عوارض جدی مانند عفونت عمومی یا وضعیت سپتیک، زخم پای دیابتی معمولاً با آمپوتاسیون جزئی یا ماژور درمان می‌شود. آمپوتاسیون جزئی شامل آمپوتاسیون جزئی انگشت پا[2]، قطع کامل انگشت پا[3]، قطع جزئی یا کامل Ray[4] و آمپوتاسیون پروگزیمال پا (آمپوتاسیون‌های ترانس متاتارسال، لیسفرانک[5]، شوپارت[6] و مچ پا (سایم[7]) می‌باشد. آمپوتاسیون زیر زانو و بالای زانو جزء آمپوتاسیون ماژور محسوب می‌شوند.

آمپوتاسیون‌های ماژور با نرخ بالای مرگ و میر و عوارض بعد از جراحی همراه هستند، زیرا این آمپوتاسیون با افزایش نیاز به فعالیت قلبی عروقی در گروهی از بیماران که قبلاً از شیوع بالا تر بیماری‌های قلبی عروقی رنج می‌برده اند، همراه است. مطالعه

1. Stromal vascular fraction (SVF) cells
2. Partial toe amputation
3. Complete toe amputation
4. Partial or full ray resection
5. Lisfranc
6. Chopart
7. Symes amputation

گذشته نگر توسط اولیولا و همکاران[1] میزان مرگ و میر ۸/۶ ٪ در ۳۰ روز و بقای کلی ۶۹/۷ ٪ در یک سال و ۳۴/۷ ٪ در ۵ سال پس از آمپوتاسیون را نشان دادند.

چندین عامل خطر برای آمپوتاسیون در بیماران مبتلا به دیابت در مقالات ذکر شده است. هرچند، در نتایج مطالعات ناهمگونی وجود دارد. چنین تنوعی ممکن است به دلیل تنوع در طرح‌های مطالعه و همچنین تفاوت در مشخصات ژنتیکی و ویژگی‌های فرهنگی جمعیت‌های مورد مطالعه باشد. علاوه بر این، نابرابری در دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی نیز رایج است. مطالعات قبلی عمدتاً چند مرکزی انجام شده اند و پروتکل‌های مدیریت زخم پای دیابتی ممکن است بسته به بیمارستان‌ها بسیار متفاوت باشد. تاکنون مطالعه گسترده‌ای در مورد بیمارانی که با استفاده از پروتکل مدیریتی یکسان برای این موضوع درمان شده اند، انجام نشده است. در این فصل، عوامل خطر اصلی آمپوتاسیون ماژور که در مطالعات مختلف گزارش شده است، ارائه می‌گردد.

عفونت پا و وجود بیماری عروق محیطی (PVD)[2] توسط بسیاری از نویسندگان به عنوان عوامل خطر مهم برای آمپوتاسیون در بیماران دیابتی ذکر شده است. جزئیات در بخش بعدی توضیح داده خواهد شد.

یک زخم عمیق که به استخوان حمله می‌کند، یکی از قوی‌ترین عوامل خطر مهم برای آمپوتاسیون ماژور در بیماران دیابتی است که با مشاهدات بالینی همخوانی دارد؛ بر این اساس که زخم‌های وسیع تر با افزایش خطر نیاز به مدیریت جراحی وسیع تر مانند آمپوتاسیون مرتبط هستند. سان و همکاران[3] نشان دادند که درجه بالای طبقه‌بندی واگنر به‌طور قابل‌توجهی خطر آمپوتاسیون را افزایش می‌دهد.

زخم‌های واقع در ناحیه پاشنه پا نیز به عنوان عامل پیش بینی کننده دیگر برای آمپوتاسیون ماژور شناخته شده‌اند. فرض کردن این که زخم‌های واقع در ناحیه جلوی پا می‌توانند با مداخله جراحی زودهنگام مانند آمپوتاسیون جزئی مدیریت شوند، کاملاً منطقی است. با این حال، زخم‌های پاشنه‌ی پا به دلیل بالاتر بودنشان بیشتر با آمپوتاسیون ماژور مرتبط هستند.

نفروپاتی و دیالیزی بودن به خاطر مرحله‌ی نهایی بیماری کلیوی (ESRD)[4]، عوامل خطر مستقل برای زخم پای دیابتی و آمپوتاسیون ماژور هستند. یانگ و همکاران[5] گزارش دادند که خطر نسبی آمپوتاسیون در بیماران دیابتی که دیالیز را شروع کرده بودند، بالاترین میزان را داشت. عوامل ثانویه دیالیز، مانند هیپرپاراتیروئیدیسم[6]، هیپر فسفاتمی[7]، هیپرتری گلیسیریدمی[8] و اختلال عملکرد پلاکت[9]، به عنوان عواملی مرتبط با دیالیز ذکر شده است.

اختلالات قلبی نیز یک عامل خطر مستقل برای آمپوتاسیون ماژور هستند. به عبارت دیگر داشتن مشکلات قلبی بدون توجه به سایر شرایطی که ممکن است فرد داشته باشد، خطر نیاز به آمپوتاسیون ماژور را به خودی خود افزایش می‌دهد. در مطالعه EURODIALE، محققان، بیماران مبتلا به دیابت را مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که اگر فردی

1. Aulivola et al.
2. Peripheral vascular disease (PVD)
3. Sun et al.
4. End-stage renal disease (ESRD)
5. Young et al.
6. Hyperparathyroidism
7. Hyperphosphatemia
8. Hypertriglyceridemia
9. Platelet dysfunction

نارسایی قلبی هم داشته باشد، احتمال کمتری دارد که زخم هایش کاملا ترمیم یابند. این مهم است زیرا ترمیم زخم‌ها برای جلوگیری از عوارضی که می‌تواند منجر به آمپوتاسیون شود، بسیار مهم است. مطالعات دیگر نتایج مشابهی را نشان داده‌اند که تأیید می‌کند مشکلات قلبی بر ترمیم زخم در بیماران دیابتی تأثیر منفی می‌گذارد. هیپوکسی بافتی، ایسکمی و PVD خطر آمپوتاسیون ماژور را در بیماران مبتلا به اختلالات قلبی افزایش می‌دهند. PVD یک عارضه شایع در بیماران دیابتی وضعیتی است که در آن جریان خون به اندام‌ها (اغلب پاها) به دلیل باریک شدن شریان‌ها، معمولاً به دلیل تصلب شرایین، کاهش می‌یابد. ادم مرتبط با اختلالات قلبی نیز ممکن است یک عامل بالقوه در آمپوتاسیون ماژور باشد. ادم ممکن است با افزایش فاصله مورد نیاز برای انتشار اکسیژن از مویرگ‌ها به زخم پای دیابتی، ایسکمی بافتی را تسریع کرده و ترمیم زخم را مختل کند.

بنابراین، علیرغم درمان با اکسیژن هیپرباریک، رسیدن اکسیژن به زخم پای دیابتی ممکن است در بیماران مبتلا به اختلالات قلبی دشوار باشد. چنین شرایطی خطر آمپوتاسیون ماژور را در بیماران مبتلا به زخم دیابتی افزایش می‌دهد.

اختلال ریوی نیز یک عامل پیش بینی کننده آمپوتاسیون ماژور است. اختلال ریوی یک عامل خطر مستقل برای هیپوکسی و ایسکمی بافتی، تغییرات وازوموتور اندوتلیال[1] (تنظیم غیر طبیعی رگ‌های خونی)، تسریع تجمع پلاکتی و مهار سنتز کلاژن است. تحویل اکسیژن به زخم پای دیابتی ممکن است در بیماران مبتلا به اختلالات ریوی مانند سل، بیماری مزمن انسدادی ریه و پنومونی، علیرغم استفاده از اکسیژن درمانی، دشوار باشد. چنین وضعیتی مطمئناً خطر آمپوتاسیون ماژور را در بیماران افزایش می‌دهد.

پای شارکو نیز یک عامل خطر برای آمپوتاسیون ماژور است. پای شارکو که بر استخوان‌های پا در بیماران مبتلا به دیابت و نوروپاتی محیطی تأثیر می‌گذارد از یک فرآیند شکستگی و دررفتگی ایجاد می‌شود. در یک مطالعه طولی[2]، محققان میزان بروز سالانه پای شارکو را در افراد مبتلا به دیابت ۰/۳ درصد تخمین زدند. این فرآیند مخرب می‌تواند منجر به آسیب ماژور یا جزئی در اندام تحتانی تحت تأثیر نوروپاتی شود. افراد مبتلا به نوروپاتی اغلب به حرکت بر روی اندام آسیب دیده ادامه می‌دهند و یک پاسخ التهابی حاد را تحریک می‌کنند که منجر به تخریب استخوانی و تغییر شکل قابل توجهی آن می‌شود و می‌تواند خطر زخم پا را افزایش دهد. ساختار، عملکرد و حرکت غیرطبیعی پا (بیومکانیک) و پای شارکو در حضور نوروپاتی محیطی و/یا PVD زمینه‌ای در افراد مبتلا به دیابت ممکن است به مبنای نظری عوامل زیربنایی که خطر آمپوتاسیون ماژور را افزایش می‌دهند، اضافه کند.

سطح پایه قند خون ناشتا عامل خطر دیگری برای آمپوتاسیون ماژور است. با توجه به تأثیر سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، تحقیقات نتایج متناقضی را گزارش کرده اند. شرر و همکاران[3] دریافتند که بیماران با سطح متوسط HbA1c بالای ۷/۵ درصد در مقایسه با بیماران با سطح زیر ۷/۵ درصد، ۲۰ درصد بیشتر در معرض خطر آمپوتاسیون بودند. سلبی و همکاران[4] نشان دادند که افزایش HbA1c خطر از دست دادن اندام را افزایش می‌دهد. برعکس، وینکلی و

1. Endothelial vasomotor alterations
2. Longitudinal study
3. Pscherer et al.
4. Selby et al.

همکاران[1] نشان داد که سطح پایین تر HbA1c با مرگ و میر بالاتر همراه است. وون و همکاران [2]نشان دادند که بیمارانی که سطح HbA1c کمتر از ۷/۵ درصد داشتند، ۵۲٪ بیشتر از بیماران با سطح HbA1c بالای ۷/۵٪ خطر آمپوتاسیون داشتند.

سطح پایه هموگلوبین سرم یک عامل پیش بینی کننده دیگر برای از دست دادن اندام است. مطالعات انجام شده توسط عزیز و همکاران[3] نشان داد که هموگلوبین ≥ ۱۰/۰ گرم در دسی لیتر یک عامل پیش بینی کننده بسیار مهم برای از دست دادن اندام است. از نظر فیزیولوژیکی، سطح هموگلوبین بالاتر سرم نشان می‌دهد که مولکول‌های اکسیژن بیشتری به بافت موضعی تحویل داده می‌شود و در نتیجه آنابولیسم و کاتابولیسم به طور موثرتری اتفاق می‌افتد. هموگلوبین سرم به عنوان معیاری برای ارزیابی وضعیت تغذیه بدن انسان نیز استفاده می‌شود. بنابراین، سطح پایین هموگلوبین سرم به معنی تغذیه نامناسب است که باعث تأخیر در بهبود زخم می‌گردد. چنین وضعیتی مطمئناً با خطر بالاتر آمپوتاسیون در بیماران پای دیابتی همراه خواهد بود.

مقدار منیزیم در خون (منیزیم سرم) نیز به عنوان یک عامل خطر برای آمپوتاسیون ماژور شناخته شده است. سطوح بالا منیزیم (هیپرمنیزیمی) نگران کننده است. در افراد مبتلا به دیابت که به بیماری مزمن کلیه (CKD)[4] نیز مبتلا هستند، خطر ابتلا به هیپرمنیزیمی افزایش می‌یابد. به این دلیل است که کلیه‌های آن‌ها نمی‌توانند منیزیم را به طور موثر از خون فیلتر کنند.

نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR)[5] آزمایشی است که برای بررسی عملکرد کلیه‌ها استفاده می‌شود. یک GFR طبیعی بالاتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه است. GFR کمتر به این معنی است که کلیه‌ها کمتر قادر به فیلتر کردن خون و حذف مواد زائد هستند. GFR کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه نشان دهنده اختلال شدید عملکرد کلیه می‌باشد.

در مراحل اولیه بیماری کلیوی، بدن همچنان می‌تواند سطح منیزیم را با دفع بیشتر منیزیم از طریق ادرار کنترل کند که به آن دفع کسری[6] می‌گویند. با این حال، هنگامی که عملکرد کلیه به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (یعنی GFR < ۳۰ میلی لیتر در دقیقه)، کلیه‌ها دیگر نمی‌توانند آن را جبران کنند و منجر به تجمع منیزیم در خون می‌شود. شیوع هیپرمنیزیمی در مراحل ۴ و ۵ CKD وجود دارد.

سطح پلاکت سرم یک عامل خطر مهم است. شناخته شده است که دیابت منجر به تغییرات قابل توجهی در پلاکت‌های خون از جمله افزایش میانگین حجم پلاکت‌ها (MPV)[7] و افزایش تعداد پلاکت‌های مشبک (رتیکولیت)[8] یا پلاکت‌های استرسی می‌شود. افزایش MPV به این معنی است که اندازه متوسط پلاکت‌ها بزرگتر می‌شود و پلاکت‌های بزرگتر می‌توانند فعال تر و به طور بالقوه خطرناک تر باشند. پلاکت مشبک یا استرسی در شرایط جبرانی برای کمبود پلاکت (ترومبوسیتوپنی) در خون محیطی ظاهر می‌شود. در شرایط جبرانی پلاکت‌ها به صورت زودرس و سریع در خون ریخته می‌شوند. قطر این پلاکت‌ها به بیش از ۶

1. Winkley et al.
2. Won et al.
3. Aziz et al.
4. Chronic kidney disease (CKD)
5. Glomerular filtration rate (GFR)
6. Fractional excretion
7. Mean platelet volume (MPV)
8. Reticulated platelets

میکـرون می‌رسـد. بنـابراین، تعـداد پلاکت‌هـای مشـبک بـالا منجـر بـه افـزایش خطـر رویـدادهای ترومبوتیـک[1] می‌گـردد. رویـدادهای ترومبوتیـک شـرایطی هسـتند کـه در آن لختـه‌های خـون بـه طـور نامناسـب تشـکیل می‌شـوند، که می‌تواننـد رگ‌هـای خـونی را مسـدود کننـد و منجـر بـه مشکلات جدی مانند حمله قلبی یا سکته مغزی شوند.

وضـعیت ترومبوسـیتوز[2] در بیمـاران دیابـت یعنـی داشـتن تعـداد بسـیار زیـاد پلاکـت می‌توانـد منجـر بـه دو مشـکل اصـــلی شـــود: پلاک‌هـــای آترواســـکلروتیک[3] و آتروترومبوز[4].

پلاک‌هـای آترواسـکلروتیک رسـوبات چربـی، کلسـترول و سـایر مـوادی هسـتند کـه در دیـواره سـرخرگ‌ها تجمـع می‌کننـد و منجـر بـه سـخت شـدن و باریـک شـدن آن‌هـا (آترواسـکلروز، تَصَـلُّبِ شَـرایین) می‌شـوند. ترومبوسـیتوز می‌توانـد منجـر بـه پیشـرفت ایـن پلاک‌هـا (پیشـرفت آترواسکلروتیک)[5] شود.

آتروترومبـوز زمـانی اتفـاق می‌افتـد کـه یـک پـلاک آترواسـکلروتیک پـاره شـود و یـک لختـه خـون (ترومبـوز) ایجـاد کنـد کـه می‌توانـد جریـان خـون را مسـدود کنـد و منجر به عوارض شود.

علاوه بـر ایـن، پلاکت‌هـای در گـردش در بیمـاران دیـابتی نسبت به تحریک آگونیست‌ها بـیش از حـد واکـنش نشـان می‌دهنـد و بـه احتمـال زیـاد بـا لکوسـیت‌های (گلبول‌هـای سـفید خـون) در گـردش تجمـع پیـدا می‌کننـد و در نتیجـه التهـــاب را افـــزایش می‌دهنـــد. ترکیبـــی از پلاک‌هـــای آترواسـکلروتیک و التهـاب ممکـن اسـت خطـر ابـتلا بـه PVD را افـزایش دهـد. بسـیاری از نویسـندگان PVD را به عنـوان یـک عامـل خطـر بـرای آمپوتاسـیون در بیمـاران دیابتی ذکر کرده اند.

برخـی مطالعـات نشـان داده انـد کـه کـم خـونی بـا سـطح پـایین هموگلـوبین (پـروتئین موجـود در گلبول‌هـای قرمـز کـه حامـل اکسـیژن اسـت) یـک عامـل خطـر بـرای آمپوتاسیون مـاژور در زخـم پـای دیـابتی است. کـم خـونی شـدید بـا سـطح هموگلـوبین پـایین ممکـن اسـت بـه هیپوکسی زخم کمک کنـد، بنـابراین بـر بهبـود زخـم تـأثیر منفـی می‌گـذارد. بـا ایـن حـال، مطالعـاتی اخیـر گـزارش کرده اند که بهتر است سـطح ظرفیـت اتصـال آهـن کامـل (TIBC)[6] و فریتین (پروتئینـی کـه آهـن را در بـدن ذخیـره می‌کنـد) بـه جـای هموگلـوبین بـه عنـوان عوامـل خطـر بـرای آمپوتاسـیون مـاژور در زخـم پـای دیـابتی بررسـی شـوند. بـه طـور سـنتی، بیمـاران کـم خـون را بـه دو گـروه "کم خونی فقر آهـن[7] " و " کـم خـونی التهـاب مـزمن[8] " تقسیم می‌کنند.

کـم خـونی فقـر آهـن زمـانی رخ می‌دهـد کـه آهـن کـافی برای تولیـد هموگلـوبین در بـدن وجـود نداشـته باشـد. کـم خونی التهاب مـزمن اغلـب در بیماری‌هـای مـزمن از جملـه دیابت دیـده می‌شـود. در اینجـا، بـدن آهـن کـافی دارد، امـا بـه طـور مـوثر از آن اسـتفاده نمی‌شـود. در کـم خـونی التهـاب مـزمن، فـریتین طبیعـی یـا زیـاد اسـت، کـه نشـان می‌دهـد بـدن آهـن ذخیـره کـرده اسـت. در حـالی کـه TIBC پایین است زیـرا بـدن بـه دلیـل التهـاب آهـن را بـه طور مـوثری انتقـال نمی‌دهـد. آهـن در ماکروفاژهـا بـه دام افتاده و بـه‌عنوان فـریتین ذخیـره می‌شـود، بـه جـای اینکـه

1. Thrombotic events
2. Thrombocytosis
3. Atherosclerotic plaques
4. Atherothrombosis
5. Atheroprogression
6. Total iron-binding capacity (TIBC)
7. Iron deficiency anemia
8. Anemia of chronic inflammation

برای ساخت گلبول‌های قرمز جدید در مغز استخوان آزاد شود.

سطح سرمی ESR نیز یک عامل خطر مهم است. به نظر می‌رسد ESR بهترین نشانگر زیستی برای تشخیص استئومیلیت پای دیابتی باشد. سایر نشانگرهای التهابی مانند CRP و پروکلسیتونین[1] ممکن است در مرحله حاد بیماری استفاده شوند. با این حال، معمولاً ظرف یک هفته پس از درمان به سطح نرمال بر می‌گردند. بنابراین، ESR ممکن است برای نظارت بر پاسخ به درمان مفید باشد، زیرا تمایل به نرمال شدن آن کندتر است. علاوه بر این، یک مطالعه آینده نگر، شامل ۲۷ بیمار مبتلا به استئومیلیت پای دیابتی، نشان داد که ESR می‌تواند در پیگیری استئومیلیت برای نظارت بر پاسخ درمانی به جای سایر نشانگرهای التهابی سرم مانند WBC، CRP و پروکلسی تونین استفاده شود.

جنسیت نیز می‌تواند یک عامل خطر برای آمپوتاسیون ماژور باشد. مطالعات نشان دادند که میزان آمپوتاسیون ماژور در زخم پای دیابتی در مردان به طور قابل توجهی بیشتر از زنان است. مردان دارای محدودیت حرکتی مفصل و فشار بیشتر پا هستند. میانگین قد بالاتر و نوروپاتی محیطی بیشتر در مردان دیده می‌شود. در مقابل، زنان ممکن است بیشتر مراقب خود باشند و خلق و خوی مثبتی از نظر فعال بودن در مراقبت از زخم داشته باشند، در حالی که مردان ممکن است ترس، نگرش‌های منفی و رفتار را به شیوه‌ای ناکارآمد ابراز کنند. این مسائل ممکن است باعث تأخیر بهبود زخم پای دیابتی در مردان شود و به احتمال زیاد به آمپوتاسیون ماژور خاتمه یابد.

پیش بینی نتیجه ترمیم زخم

یکی از سوالات متداول بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی و خانواده هایشان در مورد احتمال بهبودی یا آمپوتاسیون است. یکی از فاجعه بارترین پیامدها و بزرگترین نگرانی برای بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی، آمپوتاسیون است. با این حال، متأسفانه، داده‌های مربوط به این مشکل رایج و مهم محدود است. به همین خاطر نمی‌توان پیش بینی‌های قابل اعتمادی (اطلاعات پیش آگهی) در مورد چگونگی ترمیم زخم‌ها بر اساس شواهد محکم ارائه کرد. داشتن داده‌های پیش آگهی دقیق ضروری است زیرا به بیماران و ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی کمک می‌کند تا انتظارات واقع بینانه‌ای را برای روند بهبودی و توانبخشی تعیین کنند. بیماران، پزشکان، سازمان‌های مراقبت‌های بهداشتی، و آژانس‌های بیمه و تامین مالی از دانستن و پیش بینی پیامدهای زخم بر اساس عوامل خطر اصلی سود می‌برند. پیش بینی بهتر نتایج زخم ممکن است به تعیین برنامه‌های درمانی کمک کند. اگر بیمارانی که احتمال پاسخگویی ندارند؛ شناسایی شوند، می‌توان از اتلاف وقت و منابع جلوگیری کرد و به بیماران در مورد اصلاح زود هنگام برنامه‌های درمانی و گزینه‌های دیگر روش‌های درمانی مشاوره داد. علاوه بر توانایی پیش‌بینی احتمال آمپوتاسیون، این اطلاعات ممکن است به بیمار فرصت دهد تا نیاز به آمپوتاسیون را درک کند و از نظر روانی برای آمپوتاسیون آماده شود.

به تازگی، یک سیستم امتیازدهی خطر برای بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی ایجاد شده است تا نتایج ترمیم زخم را بر اساس شدت واسکولوپاتی[2] و عفونت،

1. Procalcitonin

2. Vasculopathy

که عوامل خطر اصلی برای آمپوتاسیون هستند، پیش‌بینی کند. اگر بیمارانی که زخم هایشان کمتر ترمیم پیدا می‌کنند، بتوانند زودتر شناسایی شوند، درمان‌های انتخابی مورد بحث بیشتری ممکن است در دسترس باشد.

واسکولوپاتی و عفونت

اگرچه عوامل متعددی در تأخیر یا عدم التیام زخم پا در بیماران دیابتی دخیل هستند، اما واسکولوپاتی و عفونت دو علت اصلی آمپوتاسیون اندام تحتانی می‌باشند. آسیب فشاری که عمدتاً در اثر نوروپاتی محیطی ایجاد می‌شود، در صورت مدیریت صحیح با روش‌های مختلف کاهش یا برداشتن وزن و در صورت سازگاری بیماران با آن‌ها می‌تواند به حداقل برسد. با این حال، پای ایسکمیک یا عفونی اغلب به خوبی پاسخ نمی‌دهد حتی زمانی که تلاش زیادی برای درمان انجام می‌شود. مطالعاتی خطر آمپوتاسیون را در بیماران مبتلا به زخم پا که نارسایی شریانی داشتند در مقایسه با افراد مبتلا به نوروپاتی ساده، گزارش کردند. PVD از ترمیم زخم جلوگیری می‌کند و به عنوان بزرگترین عامل خطر منجر به آمپوتاسیون ماژور شناخته می‌شود. در میان بیماران مبتلا به دیابت، کسانی که شدیدترین شکل PVD را دارند به طور قابل توجهی بیشتر در معرض آمپوتاسیون هستند. شیوع آمپوتاسیون در افراد با PVD شدید در مقایسه با افراد بدون PVD شدید ۲۰ برابر بیشتر است. آسیب سلول‌های اندوتلیال و اسکلروز عروق بزرگ و کوچک منجر به کاهش پرفیوژن بافتی می‌شود. این امر بیماران را در معرض افزایش خطر زخم قرار می‌دهد و منجر به اختلال در ترمیم زخم و توانایی مبارزه با عفونت می‌شود. پروپرز و همکاران[1] گزارش دادند که PVD یک پیش‌بینی‌کننده پایه مستقل کلیدی عدم التیام در بیماران دیابتی است. پرفیوژن بافتی کافی یک عامل اساسی در بهبود زخم دیابتی است.

حتی با درمان سریع و مناسب، کنترل عفونت پای دیابتی دشوار است و احتمال آمپوتاسیون همیشه وجود دارد. مطالعات قبلی گزارش کردند که خطر آمپوتاسیون در بیماران مبتلا به عفونت متوسط یا شدید بیش از ۲۰ درصد است. علاوه بر این، بیماران دیابتی که دچار عفونت پا شده بودند، ۱۵۴ برابر بیشتر از بیمارانی که هیچ عفونتی نداشتند، نیاز به آمپوتاسیون داشتند. گسترش عفونت به بافت نرم و استخوان عامل اصلی آمپوتاسیون اندام تحتانی است. در تشخیص عفونت زخم بیماران دیابتی باید تاکید کرد که ایمونوپاتی (اختلال عملکرد سلول‌های التهابی) در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد بدون دیابت مشاهده شده است. بنابراین، تشخیص بالینی عفونت ممکن است دشوار باشد. در واقع، پاسخ ضعیف لکوسیتی ایمنی آن‌ها ممکن است پاسخ التهابی موضعی، نشانه‌های کلاسیک و علائم عفونت‌های موضعی را کاهش دهد. علاوه بر این، علائم سیستمیک سمیت مانند ضعف عمومی، بی حسی، حالت تهوع، بی اشتهایی، تب یا لکوسیتوز ممکن است وجود نداشته باشد یا حتی در موارد شدید، دیر ظاهر شود. بنابراین، شناسایی صحیح زخم پای دیابتی عفونی بسیار مهم است.

سیستم امتیاز دهی خطر

بر اساس مطالعه EURODIALE، شایع‌ترین محل زخم پای دیابتی، قسمت جلویی پا (۵۶٪) گزارش شده است. بنابراین، تعداد بیماران دیابتی مبتلا به زخم جلوی پا که تحت آمپوتاسیون ماژور قرار می‌گیرند

1. Prompers et al.

(۳٪) به مراتب بیشتر از بیماران مبتلا به زخم میانی پا (۱٪) یا زخم پاشنه پا (۱٪) می‌باشد. بر این اساس، علاقه قابل توجهی به درمان زخم جلوی پا وجود دارد. اگرچه زخم‌های پای دیابتی که در قسمت جلوی پا هستند، عموماً از طریق آمپوتاسیون‌های جزئی درمان می‌شود، گسترش پیوسته عفونت و استئومیلیت در نزدیکی مچ پا ممکن است منجر به آمپوتاسیون ماژور شود.

سیستم امتیازدهی خطر بر اساس معیارهای زیر ایجاد شده است: (۱) طول مدت تشخیص دیابت بیش از ۵ سال، (۲) قرارگیری ضایعه زخم در ناحیه جلوی پا، (۳) یافته‌های $TcPO_2$ موجود، (۴) یافته‌های فشار انگشت پا، (۵) یافته‌های در دسترس کشت بافت و (۶) نتایج بالینی نهایی در مورد وضعیت بهبودی کامل.

در مجموع ۴۹۰ بیمار (۳۴۷ مرد و ۱۴۳ زن) با میانگین سنی ۱۲/۰ ± ۶۱/۴ سال (محدوده ۲۶ تا ۹۱ سال) معیارهای ورود را داشتند.

تعیین واسکولوپاتی و عفونت

درجه واسکولوپاتی بر اساس مقدار $TcPO_2$ و فشار انگشت پا به صورت V0، V1 یا V2 درجه بندی شد. $TcPO_2$ به عنوان قابل اعتمادترین و حساس‌ترین وسیله برای ارزیابی پتانسیل ترمیم زخم پای دیابتی است. در سراسر جهان برای ارزیابی سطح اکسیژن بافت استفاده می‌شود. V0 به عنوان $TcPO_2$ بیش از ۳۰ میلی‌متر جیوه با فشار انگشت پا بیش از ۵۰ میلی‌متر جیوه تعریف می‌شود. V2 به عنوان $TcPO_2$ کمتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه، با فشار انگشت پا کمتر از ۳۰ میلی‌متر جیوه تعریف می‌گردد. مقادیر بین V0 و V2 به عنوان V1 تعیین می‌شوند. درجه عفونت بر اساس نتایج کشت بیوپسی بافت به صورت I0، I1 یا I2 درجه بندی می‌شود. I0 به عنوان نداشتن نشانه‌های التهابی کلاسیک/ علائم بالینی و نتایج کشت بافت منفی تعریف می‌گردد. I1 به عنوان داشتن نشانه‌های التهابی کلاسیک/ علائم بالینی یا نتایج مثبت کشت بافت نرم تعریف می‌شود. I2 به عنوان استئومیلیت تایید شده توسط کشت بیوپسی بافت تعریف می‌گردد.

مقادیر $TcPO_2$ و فشار انگشت پا در اولین بازدید از مرکز زخم دیابت اندازه‌گیری شد و یک نمونه کشت بیوپسی بافت از بافت عمیق و/یا استخوان پس از تمیز کردن زخم و دبرید در کلینیک یا اتاق عمل نیز گرفته شد. نتایج کشت در ابتدا به عنوان داده پایه استفاده شد.

ایجاد سیستم امتیاز دهی خطر

یک سیستم امتیازدهی که خطر را با استفاده از درجات واسکولوپاتی و عفونت در پنج سطح طبقه بندی می‌کرد، ایجاد شد. استفاده از پنج سطح می‌تواند طبقه بندی آسان خطر را برای مقایسه نتایج ترمیم زخم فراهم کند. نمرات خطر با جمع بندی نمرات درجه واسکولوپاتی و عفونت محاسبه شد که از ۰ تا ۴ متغیر بود. نمرات خطر درجه ۰ (V0I0)، درجه ۱ (V0I1 و V1I0)، درجه ۲ (V0I2، V1I1، و V2I0)، درجه ۳ (V1I2 و V2I1) و درجه ۴ (V2I2) بود.

نتایج ترمیم زخم

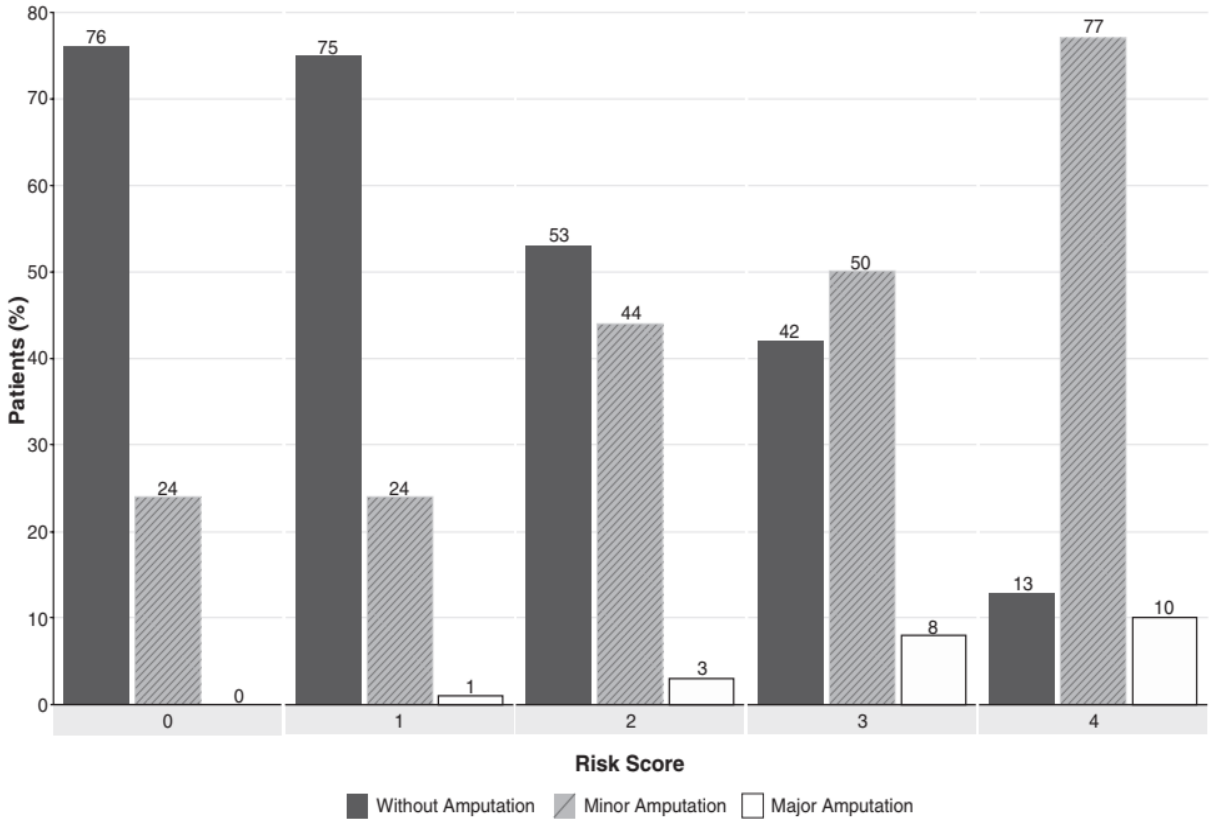
نتایج ترمیم زخم به عنوان ترمیم یافته بدون آمپوتاسیون، آمپوتاسیون جزئی یا آمپوتاسیون ماژور درجه بندی شد. ترمیم یافته بدون آمپوتاسیون به‌عنوان زخم دیابتی تعریف شده است که بدون برداشتن جراحی پا در نزدیکی محل زخم ترمیم می‌یابد. آمپوتاسیون جزئی شامل آمپوتاسیون جزئی و کامل انگشتان پا، برداشتن جزئی و کامل Ray (آمپوتاسیون

متاتارس با انگشت) و آمپوتاسیون پروگزیمال پا[1] (آمپوتاسیون‌های ترانس متاتارسال (TMA)[2]، لیسفرانک[3] و شوپارت[4]) بود. قطع عضو ماژور شامل آمپوتاسیون زیر زانو بود. نتایج ترمیم زخم بر اساس سیستم امتیازدهی خطر پنج سطحی، ارزیابی شد.

نتایج

با افزایش درجه واسکولوپاتی، نسبت بیمارانی که تحت آمپوتاسیون ماژور و جزئی قرار گرفتند، افزایش یافت. همچنین با افزایش درجه عفونت، نسبت بیمارانی که تحت آمپوتاسیون ماژور و جزئی قرار گرفتند، افزایش یافت.

با افزایش امتیاز خطر، نسبت بیمارانی که بدون آمپوتاسیون به ترمیم زخم دست یافتند، کاهش یافت و نسبت بیمارانی که تحت آمپوتاسیون ماژور و جزئی قرار می‌گرفتند، افزایش یافت ($P < ۰/۰۰۱$). به عنوان مثال، در گروه با نمره خطر ۰ ($N = ۷۱$)، هیچ (۰٪) و هفده (۲۴٪) بیمار به ترتیب تحت آمپوتاسیون ماژور و جزئی قرار گرفتند. در مقابل، در گروه با امتیاز خطر ۴ ($N = ۳۹$)، چهار (۱۰٪) و سی (۷۷٪) بیمار به ترتیب تحت آمپوتاسیون ماژور و جزئی قرار گرفتند (شکل ۱۷-۷).



شکل ۱۷-۷. نتایج ترمیم زخم بر اساس سیستم امتیازدهی خطر

1. Proximal foot amputation
2. Transmetatarsal Amputation (TMA)
3. Lisfranc
4. Chopart

تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره روند مثبت قابل توجهی را در آمپوتاسیون با افزایش امتیاز خطر نشان داد. بیماران با امتیاز خطر ۴ نسبت به بیماران با امتیاز خطر ۰، ۷۵ برابر بیشتر احتمال دارد که تحت آمپوتاسیون قرار بگیرند (P =۰/۰۰۶؛ OR =۷۴/۸۳؛ ۹۵٪ CI: ۳/۵۴۶ تا ۹۹۹,۹۹۹). نمره خطر ۳ یا بالاتر نشان دهنده افزایش معنی دار آماری در میزان آمپوتاسیون بود. بیماران با امتیاز خطر ۴ در مقایسه با بیمارانی که امتیاز خطر ۰ داشتند، ۱۹ برابر بیشتر احتمال دارد که تحت آمپوتاسیون قرار بگیرند (P < ۰/۰۰۱؛ OR =۱۷/۱۹۱؛ ۹۵٪ CI: ۷۱۹-/۶۷۷ ۵/۵۱). نمره خطر ۲ یا بالاتر نشان دهنده افزایش معنی دار آماری در میزان آمپوتاسیون ماژور و جزئی بود.

مزایا و محدودیت‌ها

چند مطالعه قدرت چندین سیستم طبقه‌بندی زخم را ارزیابی کرده‌اند، متغیرهای ارزیابی ذهنی ممکن است، خطاهای فنی در درجه‌بندی ایجاد کنند و این ممکن است بر پیش بینی ریسک آمپوتاسیون تأثیر بگذارد. سیستم امتیازدهی خطر که در این فصل بیان شده است از داده‌های عددی $TcPO_2$ و فشار انگشت پا برای درجه بندی واسکولوپاتی و نتایج کشت بافت به دست آمده از بافت نرم و استخوان برای درجه بندی عفونت‌ها استفاده کرد. بنابراین، این داده‌های عینی می‌توانند سیستم امتیازدهی خطر دقیق‌تری برای پیش بینی خطر آمپوتاسیون ایجاد کنند.

یک سیستم امتیازدهی حتی برای متخصصان پای غیر دیابتی باید ساده و آسان باشد. بنابراین، دانشمندان سعی کردند با استفاده از دو عامل خطر اصلی، یک سیستم امتیازدهی خطر ساده، کاربردی و آموزنده ایجاد کنند. پنج سطح که ابداع شدند به شدت با میزان آمپوتاسیون ماژور و جزئی همبستگی داشتند. این ممکن است پیامدهای بالینی مهمی در نحوه تخصیص منابع داشته باشد. به طور خاص، متخصصان پای دیابتی باید تلاش خود را بر روی بیماران با نمره خطر ≤۲ برای جلوگیری از آمپوتاسیون بگذارند و برای کسانی که دارای امتیاز خطر ≤۳ هستند، برای جلوگیری از آمپوتاسیون ماژور متمرکز شوند. سیستم امتیازدهی خطر می‌تواند به بیماران و پزشکان یک ایده کلی بدهد که چند درصد از بیماران با امتیاز خطر یکسان بدون آمپوتاسیون به ترمیم می‌رسند یا تحت آمپوتاسیون قرار می‌گیرند.

هدف نهایی دانشمندان این بود که یک سیستم امتیازدهی عملی خطر ایجاد کنند، که بتواند پیش آگهی از روند ترمیم زخم بیمار ارائه دهد. عوامل متعددی مانند ویژگی‌های بیمار (سن، سوء تغذیه، موافقت، بیماری خودایمنی، نوروپاتی، بیماری‌های همراه از جمله نارسایی کلیوی یا نارسایی قلبی و غیره) و ویژگی‌های زخم (اندازه، عمق، مدت، محل و غیره) بر ترمیم زخم تأثیر می‌گذارند. با این حال، انجام مطالعه‌ای که بتواند به همه آن‌ها در یک زمان رسیدگی کند، عملاً غیرممکن بود. بنابراین، در سیستم امتیازدهی، نتیجه ترمیم زخم تنها بر اساس میزان واسکولوپاتی و عفونت، که مستقیم‌ترین و مهم‌ترین عوامل تعیین کننده ترمیم زخم پای دیابتی هستند، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. بنابراین، تنها بر اساس نتایج این مطالعه نمی‌توان اطلاعات دقیقی در مورد پیش آگهی ترمیم زخم به بیماران ارائه داد. با این حال، نتایج ممکن است دستورالعمل‌های کلی برای پیش آگهی ترمیم زخم ارائه دهند. سیستم امتیازدهی خطر ارائه شده امیدوار است بتواند به عنوان یک معیار مفید برای تحقیقات آتی باشد که سیستم امتیازدهی خطر دقیق تر، قابل

اعتمادتر و دقیق‌تر را با گنجاندن سایر عوامل مرتبط با ترمیم زخم در بیماران دیابتی ایجاد کند.

همه آمپوتاسیون‌ها یکسان نیستند. عموماً اعتقاد بر این است که آمپوتاسیون‌های جزئی توسط بیماران بهتر از آمپوتاسیون‌های ماژور قابل تحمل هستند. یک آمپوتاسیون جزئی ممکن است، در مورد نتایج عملکردی، برای بسیاری از بیماران معادل یک زخم التیام یافته باشد، زیرا بیمار دیگر زخم باز و درمان نیافته ندارد و می‌تواند به راحتی توانبخشی کند و به کیفیت زندگی نسبتاً قابل قبولی بازگردد. با این حال، برخی افراد مخالف هستند.

توجه به این نکته مهم است که آمار مربوط به نتایج ترمیم زخم برای هر امتیاز خطر فقط تخمینی است. همانطور که گفته شد، هر بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی متفاوت است و دیدگاه بیمار یا زخم بر اساس تعدادی از عوامل مختلف می‌تواند متفاوت باشد. این امکان وجود ندارد که سیستم امتیازدهی خطر ذکر شده دقیقاً پیش آگهی خاص برای یک فرد ارائه دهد. یکی دیگر از محدودیت‌های سیستم امتیازدهی خطر ذکر شده این است که همه بیماران در این مطالعه در یک مرکز ارجاع درجه سوم درمان شدند که می‌تواند بر تعمیم پذیری این یافته‌ها تأثیر بگذارد. بنابراین، نتایج مطالعه ممکن است برای بیماران با زخم‌های جزئی یا کسانی که در مراکز مراقبت اولیه هستند قابل استفاده نباشد.

مدیریت ایسکمی

اکسیژن رسانی کافی به بافت یک عامل ضروری در مدیریت پای دیابتی است. اهمیت جریان خون و رساندن اکسیژن به بستر زخم را نمی‌توان نادیده گرفت.

تشخیص نارسایی شریانی

بسیار مهم است که وجود و شدت اختلال در گردش خون قبل از ایجاد پیش آگهی برای ترمیم زخم و ایجاد یک برنامه مراقبت مناسب تعیین شود (شکل‌های ۱۸-۷ و ۱۹-۷). آزمایش‌ها و اقدامات مختلفی برای ارزیابی نارسایی شریانی وجود دارد.



شکل ۱۸-۷. مراقبت موضعی زخم بدون تعیین وجود اختلال در گردش خون ممکن است منجر به از دست دادن کل پا در بیماران دیابتی شود. (الف) زخم دیابتی در انگشت چهارم (ب) یک هفته بعد (ج) دو هفته بعد.



شکل ۱۹-۷. درمان با یک برنامه مراقبتی مناسب برای بیماران دیابتی برای ترمیم موفقیت آمیز ضروری است. پس از شناسایی انسداد شریان دورسالیس پدیس (الف و ب)، آنژیوپلاستی (پیکان) قبل از مراقبت موضعی زخم (ج و د) انجام شد. (و) ترمیم کامل حاصل گردید.

پرشدگی مجدد مویرگی[1]

آزمایش پرشدگی مجدد مویرگی یک شاخص قابل اعتماد برای جریان خون شریانی سطحی است. با فشار دادن به ضایعه با فشار کافی برای سفید کردن پوست و نگه داشتن آن به مدت ۵ ثانیه اندازه گیری می‌شود. زمان عادی پرشدگی مویرگی کمتر از ۳ ثانیه است. بیماران مبتلا به نارسایی شریانی پرشدگی مویرگی را با تاخیر خواهند داشت (شکل ۲۰-۷).



شکل ۲۰-۷. تست پرشدگی مجدد مویرگی

1. Capillary refill

پُرخونی در پایین قرار دادن[1]

پُرخونی در پایین قرار دادن آزمایشی است که برای ارزیابی غیر مستقیم جریان شریانی در اندام تحتانی استفاده می‌شود. در حالت خوابیده به پشت، رنگ قسمت کف پا مشخص می‌شود. اندام تحتانی به مدت ۱ دقیقه بین ۴۵ تا ۶۰ درجه بالا می‌رود و رنگ پا دوباره مشخص می‌شود. بیمارانی که جریان شریانی طبیعی دارند، تغییر رنگ کمی یا بدون تغییر رنگ خواهند بود. اما در بیماران مبتلا به نارسایی شریانی، پوست اندام آسیب دیده رنگ پریده خواهد بود. دوباره پا زمین گذاشته می‌شود و زمان بازگشت رنگ اصلی ذکر می‌شود. کسانی که دارای خون رسانی طبیعی هستند، رنگ در عرض ۱۵ تا ۲۰ ثانیه به رنگ طبیعی باز می‌گردد.

زمان پر شدگی وریدی[2]

طولانی شدن زمان پر شدن وریدی پیش بینی کننده نارسایی شریانی است. برای انجام این آزمایش ابتدا از بیمار بخواهید به پشت دراز بکشد و وریدهای سطحی پشت پا را مشاهده کنید. پس از این، اندام تحتانی را تا حدود ۶۰ درجه به مدت ۱ دقیقه یا تا زمانی که رگ‌ها توسط نیروی جاذبه تخلیه شوند، بالا ببرید. در مرحله بعد، اندام را در وضعیت وابسته قرار دهید و مدت زمانی که طول می‌کشد تا رگ‌ها دوباره پر شوند را ثبت کنید. زمان پر شدن ورید طبیعی ۱۵-۵ ثانیه است. بیش از ۲۰ ثانیه نشان دهنده نارسایی شریانی است.

نبض‌ها[3]

مهم است که نبض‌های محیطی هم در اندام درگیر و هم در اندام سالم بررسی شوند. نبض باید با بیمار در وضعیت خوابیده گرفته شود. نبض شریان‌های فمورال[4]، پوپلیتئال[5]، دورسالیس پدیس[6] و تیبیال خلفی[7] معمولاً ارزیابی می‌شوند. دو شاخه شدن شریان فمورال مشترک به شریان‌های فمورال سطحی و عمیق شایع‌ترین محل انسداد است. عدم وجود نبض قابل لمس باید با آزمایش‌های حساس تری پیگیری شود.

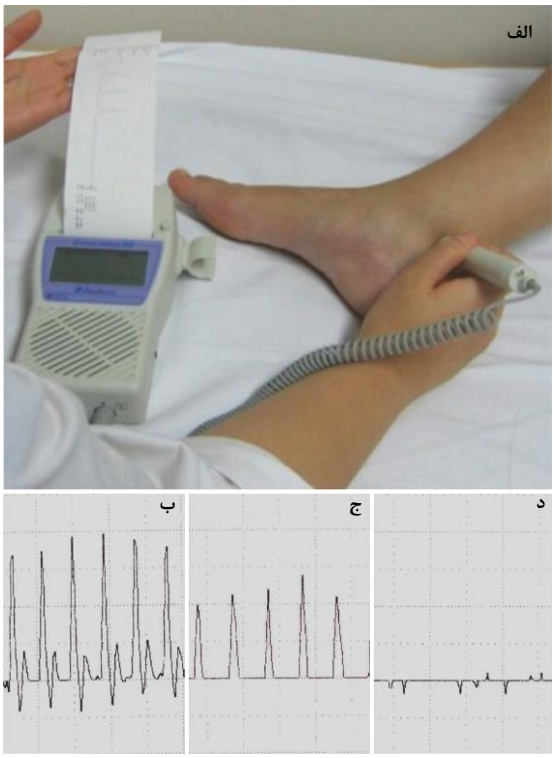
سونوگرافی داپلر[8]

هنگامی که نبض‌های محیطی به راحتی قابل لمس نیستند، می‌توان از سونوگرافی داپلر برای ارزیابی بیشتر باز بودن شریان استفاده کرد. در میان روش‌های زیادی که در حال حاضر برای پیش بینی پتانسیل ترمیم در بیماران پای دیابتی استفاده می‌شود، پروب داپلر غیرتهاجمی، احتمالاً ساده‌ترین و پرکاربردترین باشد.

مکانیسم عملکرد این دستگاه از طریق تقویت امواج صوتی با فرکانس بالا (مافوق صوت، اولتراسوند) که از گلبول‌های قرمز در خون در حال گردش تولید می‌شود، می‌باشد. سونوگرافی داپلر می‌تواند با اندازه‌گیری شدت تغییراتی که در فرکانس این امواج صوتی پدید می‌آید، سرعت جریان خون را برآورد نماید. سیگنال‌های داپلر به اندازه‌ای حساس هستند که جریان خون را در داخل رگ هایی که در آن‌ها نبض قابل لمس نیست، تشخیص می‌دهد و سیگنال‌های بازگشتی ساطع شده از پروب‌های داپلر به اندازه کافی اطلاعات مربوط به باز بودن عروق را منتقل می‌کنند (شکل ۲۱-۷).

---

1. Rubber of dependency
2. Venous filling time
3. Pulses
4. Femoral artery
5. Popliteal artery
6. Dorsalis pedis artery
7. Posterior tibial artery
8. Doppler ultrasound



شکل ۲۱-۷. (الف) آزمایش سونوگرافی داپلر. (ب) الگوی سه فازی معمولی یک موج. (ج) شکل موج تک فازی بدون موج معکوس نشان دهنده تنگی جزئی رگ است. (د) بدون موج نشان دهنده انسداد کامل می‌باشد.

شاخص فشار مچ پا – بازویی (ABI)[1]

شاخص مچ پا-بازویی (ABI) یا شاخص انگشت-بازویی (TBI)[2] یک روش قابل اعتماد و غیرتهاجمی برای اندازه گیری پرفیوژن بافت محیطی و وجود بیماری شریانی محیطی است. ABI نسبت فشار خون سیستولیک اندام تحتانی آسیب دیده به اندام فوقانی است. ABI معمولی ۰/۹ تا ۱/۱ است. مقادیر پایین تر با افزایش شدت آترواسکلروز مرتبط می‌باشد. در میان روش‌های زیادی که در حال حاضر برای پیش بینی پتانسیل بهبودی در بیماران پای دیابتی استفاده می‌شود، اندازه‌گیری ABI احتمالاً ساده‌ترین و در نتیجه پرکاربردترین است. متأسفانه، اگر چه محاسبه ABI کاربرد خود را دارد، از مدت‌ها پیش در بیماران دیابتی به دلیل کم ارزیابی شدت نارسایی شریانی بی اعتبار شده است. کم ارزیابی به دلیل کلسیفیکاسیون داخلی که در جمعیت دیابتی رایج می‌باشد، رخ می‌دهد. این کلسیفیکاسیون عروق را تراکم ناپذیر می‌کند و منجر به مقادیر کاذب بالا می‌شود. با وجود این ایراد، یک ABI کاهش یافته هنوز از نظر بالینی قابل توجه است.

فشار انگشت پا[3]

اندازه گیری فشار انگشتان پا روشی ارزشمند برای ارزیابی جریان خون در اندام تحتانی است. آن‌ها مشابه اندازه گیری‌های ABI هستند، اما در مواردی که کلسیفیکاسیون شریانی وجود دارد، دارای مزیت هستند. هنگامی که شریان‌ها کلسیفیه می‌شوند، خوانش فشار مچ پا ممکن است به طور دقیق شدت مشکلات جریان خون (ایسکمی محیطی) را نشان ندهد، زیرا شریان‌های کلسیفیه و سفت داده‌های قابل اعتمادی ارائه نمی‌دهند. در مقابل، اندازه‌گیری فشار در سطح انگشتان پا کمتر تحت تأثیر کلسیفیکاسیون داخلی قرار می‌گیرد و فشار انگشتان پا را به یک شاخص قابل اعتمادتر برای وضعیت جریان خون تبدیل می‌کند. مشکلاتی مانند قرائت مثبت کاذب از کلسیفیکاسیون در اندازه گیری فشار انگشت پا نادر است (شکل ۲۲-۷). برای اندازه گیری فشار انگشتان پا به تجهیزات تخصصی نیاز است. به طور کلی، متخصصان توافق دارند که فشار سیستولیک انگشت پا حداقل ۳۰ میلی‌متر جیوه (اگرچه برخی ۴۰ میلی‌متر جیوه را توصیه می‌کنند) برای تسهیل بهبودی کافی زخم‌ها ضروری است. علاوه بر این، فشار بالای ۵۰ میلی‌متر جیوه انگشتان پا

1. Ankle-brachial Index (ABI)
2. Toe-brachial index (TBI)
3. Toe pressure

نشـان‌دهنده پتانسـیل خـوبی بـرای بهبـودی، بـه‌ویژه در بیماران دیابتی است.



شکل ۲۲-۷. اندازه گیری فشار پا

اندازه گیری فشار ناحیه‌ای (سگمنتال)[1]

انـدازه گیـری فشـار ناحیـه‌ای بـا اسـتفاده از پـروب داپلـر می‌توانـد بـه تعیـین منـاطق کـاهش جریـان خـون شـریانی کمک کند. ایـن تکنیـک شـامل انـدازه گیـری فشـار خـون در نقاط مختلف یک انـدام (معمـولاً پاهـا یـا بازوهـا) اسـت. اندام به بخش هـایی تقسـیم می‌شـود و فشـار خـون در هـر یـک معمـولاً بـا اسـتفاده از دسـتگاه مشـابه انـدازه‌گیری می‌شـود. بـا مقایسـه خـوانش فشـار خـون در بخش‌هـای مجـاور، ارائـه دهنـدگان مراقبت‌هـای بهداشـتی می‌تواننـد مناطقی را که ممکـن اسـت جریـان خـون در آن‌هـا مختـل شده باشد، تشـخیص دهنـد. اگـر یـک قطعـه کـاهش قابـل تـوجهی در فشـار در مقایسـه بـا بخـش بـالا و پـایین آن نشان دهد، ایـن می‌توانـد نشـان دهنـده انسـداد یـا باریـک شـدن (تنگـی) شـریان باشـد. افـت فشـار بـیش از ۲۰ میلی‌متر جیـوه در بخش‌هـای مجـاور نشـان دهنـده انسـداد شریانی است. اندازه گیـری فشـار ناحیـه‌ای بـرای شناسـایی انسـداد یـا تنگـی شـریان تحتـانی (انسـداد شـریان‌های دورتر از قلـب ماننـد پاهـا) ایـده آل اسـت. انـدازه‌گیری‌های فشـار ناحیـه‌ای می‌تواننـد تفاوت‌هـای موضـعی در جریـان خـون را آشـکار کننـد و بـه تعیـین دقیـق محـل مشـکل کمک کنند. روش انجـام بـه ایـن صـورت اسـت کـه بیمـار معمـولاً در وضـعیت راحتـی قـرار می‌گیـرد و انـدام در معـرض قـرار می‌گیـرد. کاف‌هـای فشـار خـون در اطـراف بخش‌هـای انـدام قـرار می‌گیرنـد. پـروب داپلـر بـرای تشـخیص جریـان خـون اسـتفاده می‌شـود در حـالی کـه کاف‌هـای بـادی بـرای انـدازه گیـری فشـار، بـاد و تخلیـه می‌شوند. فشـارهای ثبـت شـده معمـولاً از ناحیـه ران، زانـو، ساق پا و مـچ پـا بـا یکـدیگر مقایسـه می‌شـوند تـا هرگونـه افت قابل توجهی شناسایی شود.

پلتیسموگرافی و سونوگرافی دوپلکس[2]

پلتیسـموگرافی و سـونوگرافی دوپلکـس دو روش غیرتهاجمی برای ارزیابی جریان خون منطقه‌ای هستند.

پلتیسموگرافی تغییـرات حجـم در رگ‌هـا را از طریـق کـاف اندازه گیری می‌کنـد تـا جریـان خـون منطقـه‌ای را ارزیـابی کنـد. در واقـع پلتیسـموگرافی وریـدی هنگـامی انجـام می‌شـود کـه گمـان مـی‌رود مـانعی در مسـیر جریـان یـا رفلاکـس خـون در وریـد هـاوجود دارد، امـا بـا اسـتفاده از اسکن‌های سونوگرافی دو طرفه دیده نمی‌شود.

سـونوگرافی دوپلکـس یـک پـروب داپلـر را بـا یـک اسـکنر ترکیـب می‌کنـد تـا داده هـایی را در مـورد جریـان خـون، سـرعت[3] و توربـولانس (تغییـر در جریـان طبیعـی خـون)[4] ارائـه دهـد. بـه منظـور بررسـی وضـعیت جریـان خـون در

1. Segmental pressure measurement
2. Plethysmography and duplex scanning
3. Velocity
4. Turbulence

وریدها و یافتن لخته‌های خونی که احتمالاً در این رگ‌ها تشکیل می‌شوند، آزمایش سونوگرافی دوپلکس انجام می‌شود. سونوگرافی دوپلکس در واقع از تلفیق سونوگرافی مرسوم با سونوگرافی داپلر تشکیل شده است. در سونوگرافی مرسوم از امواج صوتی برای ایجاد تصویری از ساختارهای داخلی بدن استفاده می‌شود که این ساختار شامل رگ‌های خونی و هر مانعی که باعث انسداد جریان خون گردد، می‌باشد. در سونوگرافی داپلر از امواج صوتی برای خلق تصویری از نحوه جریان یا حرکت خون در داخل وریدها استفاده می‌شود. با تلفیق این دو نوع سونوگرافی، تصویر کاملی از وضعیت سیاهرگ‌ها ایجاد می‌شود. در جریان این آزمایش، یک ابزار دستی بر روی بدن بیمار قرار داده شده و در ناحیه آسیب دیده به عقب و جلو حرکت داده می‌شود. این وسیله امواج صوتی را به درون بدن می‌فرستد و بازتاب آن را دریافت می‌کند. یک دستگاه کامپیوتر نیز این امواج صوتی را به یک تصویر تبدیل می‌کند که وضعیت جریان خون را در شریان‌ها و وریدها نشان می‌دهد. سونوگرافی دوپلکس یک آزمایش بدون درد است که انجام آن در حدود ۳۰ تا ۶۰ دقیقه زمان می‌برد و بیمار می‌تواند بلافاصله بعد از پایان آزمایش به محل کار یا به فعالیت‌های عادی خود برگردد.

فشار نسبی اکسیژن از طریق پوست ($TcPO_2$)[1]

$TcPO_2$ یا مانیتورینگ اکسیژن از راه پوست (Tcom)[2] برای ارزیابی زخم‌ها با تاخیر در ترمیم و ارزیابی شدت PVD استفاده می‌شود. این آزمایش از یک سری الکترود در مجاورت زخم برای ارزیابی شدت PVD استفاده می‌کند. احتمال ترمیم زخم‌ها با سطح اکسیژن بافتی اطراف زخمِ کمتر از ۲۵ تا ۴۰ میلی‌متر جیوه بدون مداخله عروقی کم است.

اندازه گیری پرفیوژن اکسیژن از طریق پوست یک روش مستقیم و کمی برای اندازه گیری اکسیژن در دسترس برای بافت است. این روش بر اساس اندازه‌گیری فشار جزئی اکسیژن است که با انتقال مولکول‌های اضافی اکسیژن از مجرای مویرگی از طریق لایه‌های درم و اپیدرم و غشاء پوشاننده‌ی سنسور، انجام می‌شود (شکل ۲۳-۷).

$TcPO_2$ با جریان پوستی بالا[3]، آزاد سازی اکسیژن به‌طور قابل توجهی بیشتر از مصرف بافت است و بنابراین، $TcPO_2$ به مقادیر اندازه‌گیری شده به روش تهاجمی از فشار جزئی اکسیژن شریانی (pO_2) نزدیک تر است. اما تحت جریان پوستی پایین[4]، $TcPO_2$ کاهش می‌یابد و می‌تواند به سطوحی برسد که با چنین دستگاه هایی قابل اندازه‌گیری نیست. از آن جا که تأثیرات ادم و پُر خونی یا هیپرمی[5] بر اندازه‌گیری‌های $TcPO_2$ هنوز بحث برانگیز است، بیماران مبتلا به عفونت‌های بالینی باید از این اندازه‌گیری حذف شوند.

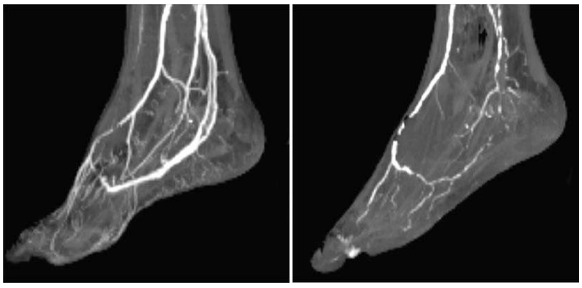


شکل ۲۳-۷. اندازه گیری فشار اکسیژن از طریق پوست ($TcPO_2$).

1. Transcutaneous oxygen pressure ($TcPO_2$)
2. Transcutaneous oxygen monitoring (TcOM)
3. High cutaneous flow
4. Low cutaneous flow
5. Hyperemia

آنژیوگرافی

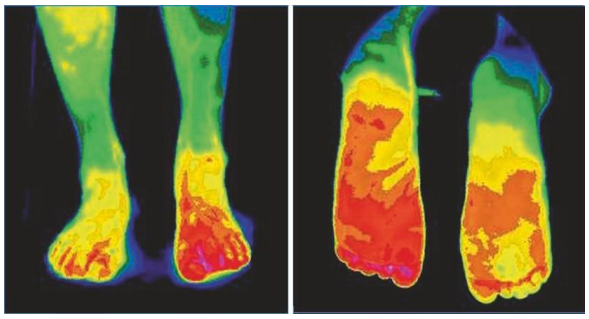
آنژیوگرافی روشی است که در آن ماده حاجب یا رنگ رادیوپک[1] به داخل شریان تزریق می‌شود تا جریان خون در داخل عروق را نشان دهد. آنژیوگرافی، چه با استفاده از فلوروسکوپ، ام آرای یا سی تی اسکن انجام شود نیاز به استفاده از مواد حاجب دارد که می‌تواند منجر به نفروپاتی شود. با این حال، وضوح و سهولت در تفسیر این روش بصری آن را در محیط‌های بالینی جذاب کرده است (شکل ۲۴-۷). آنژیوگرافی معمولاً در صورتی انجام می‌شود که ریوسکولاریشن[2] در نظر گرفته شود.



شکل ۲۴-۷. سی تی آنژیوگرافی

دمانگاری یا ترموگرافی[3]

ترموگرافی مادون قرمز، تصویربرداری حرارتی و فیلم حرارتی نمونه هایی از علم تصویربرداری مادون قرمز هستند. ترموگرافی می‌تواند به طور غیر مستقیم جریان خون موضعی را با تشخیص تغییرات دما اندازه گیری کند. هنگامی که از طریق دوربین تصویربرداری حرارتی مشاهده می‌شود، مناطق گرم به خوبی در برابر پس زمینه‌های سردتر متمایز می‌شوند. در نتیجه، ترموگرافی به ویژه برای مقایسه جریان خون نواحی مختلف یا تغییرات جریان خون مفید است (شکل ۲۵-۷).



شکل ۲۵-۷. ترموگرافی

ماکروسیرکولیشن[4] در مقابل اکسیژن رسانی بافتی

مشکل اصلی مدیریت عروق و اکسیژن رسانی بافت در بیماران دیابتی مبتلا به زخم پا این است که برخلاف بیماران غیر دیابتی، ریز جریان (میکروسیرکولاسیون[5]) در بیماران دیابتی بدون توجه به شرایط ماکروسیرکولاسیون معمولاً دچار آسیب می‌شود. بنابراین، یک بیمار دیابتی با ماکروسیرکولاسیون اندام تحتانی به ظاهر سالم ممکن است همچنان اکسیژن رسانی ناکافی بافت بستر زخم را به دلیل مشکل ریزجریان داشته باشد.

عوامل موثر در تفاوت بین ماکروسیرکولاسیون و اکسیژن رسانی بافت

تغییرات ساختاری مویرگ‌های ریزجریانی در بیماران دیابتی

اگرچه تراکم مویرگی پوست بیماران دیابتی مشابه افراد غیر دیابتی است، غشای پایه دیواره مویرگی که یک لایه نازک فیبری پشتیبانی کننده سلول‌های مویرگی است، در آن‌ها ضخیم تر می‌شود. دلیل این افزایش

---

1. Radiopaque
2. Revascularization
3. Thermography
4. Macrocirculation
5. Microcirculation

ضخامت این است که فشار هیدرواستاتیک[1] بالای اندام تحتانی بیماران دیابتی به سلول‌های اندوتلیال مویرگی آسیب وارد می‌کند. سلول‌های اندوتلیالی مهم هستند زیرا به تنظیم آنچه وارد جریان خون و خارج می‌شود کمک می‌کنند. این ضخیم شدن می‌تواند عبور موثر مواد مغذی و مواد زائد از مویرگ‌ها را دشوارتر کند. این نه تنها منجر به ضخیم شدن غشای پایه، بلکه به هیالینوزیس[2] شریانی یعنی تجمع هیالین در دیواره شریان‌های کوچک نیز منجر می‌گردد. این تجمع باعث سفتی و کم‌کاری عروق و کاهش عملکرد آن‌ها و مشکلات در خود تنظیمی مویرگی[3] (تنظیم جریان خون با اتساع و انقباض مویرگ بر اساس نیاز بافت) می‌شود.

در بیماران دیابتی با غشای پایه ضخیم و هیالینوزیس شریانی، توانایی عروق خونی برای گشاد شدن به خطر می‌افتد. این بدان معنی است که در صورت افزایش تقاضا (مانند ورزش) ممکن است جریان خون در صورت نیاز افزایش نیابد. در واقع توانایی بدن برای پاسخ به تغییرات جریان خون مختل شده و منجر به عوارض بیشتر می‌شود.

افزایش محصول نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته غیر آنزیمی (AGE)[4]

محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته (AGEها) ترکیبات مضری هستند که وقتی پروتئین‌ها یا لیپیدها در اثر قرار گرفتن در معرض قندها گلیکوزه می‌شوند، تشکیل می‌گردند. این فرآیند زمانی اتفاق می‌افتد که سطح گلوکز بالا باشد، همانطور که در دیابت رایج است. سطح AGE در سرم، دیواره عروق و ماتریکس خارج سلولی در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد. تجمع AGEها یکی از علل مهم میکروآنژیوپاتی (آسیب عروق خونی کوچک)[5] از طریق مسیرهایی که منجر به افزایش ضخامت دیواره مویرگی، کاهش نفوذپذیری غشا پایه مویرگی و نقص اتساع عروق می‌شوند؛ هستند. تجمع AGEها و میکروآنژیوپاتی ناشی از آن می‌تواند منجر به عوارض مختلفی در بیماران دیابتی از جمله مشکلات بینایی (رتینوپاتی دیابتی)، آسیب کلیه (نفروپاتی دیابتی)، آسیب عصبی (نوروپاتی دیابتی)، مشکلات پوستی و زخم هایی که بهبود ضعیفی دارند؛ شود. برای بیماران دیابتی بسیار مهم است که سطوح قند خون خود را به طور موثر با رژیم غذایی مناسب، ورزش، پایبندی به دارو و نظارت بر سطح گلوکز خون مدیریت کنند تا از تشکیل AGEها جلوگیری کنند یا تشکیل آن‌ها را کاهش دهند.

تغییرات هماتولوژیک در گلبول قرمز (RBC)[6]

هایپرگلیسمی منجر به گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی اسپکترین[7] روی سطوح RBC می‌شود و این به نوبه خود منجر به افزایش هماگلوتیناسیون و سفت شدن سطوح RBC می‌شود. هنگام عبور از عروق با قطر کوچک (به عنوان مثال، مویرگ ها)، گلبول‌های قرمز انعطاف پذیر معمولی به ساختارهای مسطح تبدیل می‌شوند. با این حال، در بیماران دیابتی، گلبول‌های قرمز با افزایش سفتی نمی‌توانند این تغییر شکل را انجام دهند، که مانع از عبور گلبول‌های قرمز از طریق مویرگ‌ها می‌شود یا در حالی که این گلبول‌های قرمز به اجبار عبور می‌کنند، به سلول‌های اندوتلیال آسیب وارد می‌کنند.

۱- نیروی وارد شونده از خون بر دیواره‌های عروق

2. Hyalinosis
3. Capillary autoregulation
4. Advanced glycosylation end product (AGE)
5. Microangiopathy
6. Red blood cell (RBC)
7. Spectrin

نوروپاتی دیابتی

نوروپاتی دیابتی به مجموعه‌ای از اختلالات عصبی اشاره دارد که به عنوان عارضه دیابت رخ می‌دهد. این در درجه اول به دلیل سطح بالای قند خون در طول زمان ایجاد می‌شود که به اعصاب در سراسر بدن، به ویژه در اندام‌ها (دست‌ها و پاها) آسیب می‌رساند. می‌تواند به صورت درد، سوزن سوزن شدن[1]، بی حسی[2] و از دست دادن حس در نواحی آسیب دیده ظاهر شود. در موارد شدید، به دلیل کاهش حس، می‌تواند منجر به مشکلات جدی مانند زخم پا یا عفونت شود.

سیستم عصبی سمپاتیک[3] بخشی از سیستم عصبی خود مختار[4] است که عملکردهای غیرارادی بدن از جمله انقباض و اتساع (گشاد شدن) رگ‌های خونی را تنظیم می‌کند، بنابراین نقش مهمی در جریان خون و فشار دارد. به طور معمول، اعصاب سمپاتیک برای حفظ تون انقباضی شانت‌های شریانی وریدی (AV)[5] (که اتصالات مستقیم بین شریان‌ها و وریدها هستند که به خون اجازه می‌دهد بسترهای مویرگی را دور بزند) عمل می‌کند و جریان خون شبکه‌های مویرگی را حفظ می‌کند. در نوروپاتی دیابتی، آسیب به اعصاب سمپاتیک منجر می‌شود که تون منقبض کننده حفظ شده توسط اعصاب سمپاتیک آزاد شود. این اجازه می‌دهد تا شنت‌ها به طور بی رویه باز شوند. شنت‌های AV که باز می‌شوند، به جای هدایت خون از طریق مویرگ‌ها، خون مستقیماً از شریان‌ها به وریدها می‌رود و به طور قابل توجهی میزان پرفیوژن (جریان خون) مویرگ‌ها کاهش می‌یابد. با کاهش جریان خون مویرگی، اکسیژن و مواد مغذی که معمولاً از طریق تبادل مویرگی به بافت‌ها می‌رسند کاهش می‌یابد. این می‌تواند منجر به هیپوکسی بافتی (کمبود اکسیژن) و متعاقب آن مشکلات متابولیک شود. همچنین ممکن است علائم درد یا ناراحتی به دلیل ایسکمی (کمبود خون) وجود داشته باشد.

درک این مکانیسم نشان می‌دهد که چگونه دیابت می‌تواند منجر به عوارض شدید عروقی شود و بر اهمیت کنترل قند خون برای جلوگیری یا کاهش آسیب عصبی تاکید می‌کند.

اهمیت اندازه گیری اکسیژن رسانی بافتی

به دلیل اختلاف احتمالی بین ماکروسیرکولاسیون و اکسیژن‌رسانی بافت، ارزیابی میزان زنده مانی بافت و سطوح آمپوتاسیون، به‌ویژه در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی، باید از طریق اندازه‌گیری مستقیم اکسیژن بافت نسبت به ارزیابی ماکروسیرکولاسیون تعیین شود. با این حال، بسیاری از متخصصان که بیماران زخم پای دیابتی را می‌بینند و مدیریت می‌کنند، در هنگام تعیین پتانسیل بهبود زخم، تنها به روش هایی تکیه می‌کنند که وضعیت ماکروسرکولاسیون را ارزیابی می‌کنند، مانند سی تی اسکن آنژیوگرافی، پروب داپلر، یا اندازه گیری ABI. بنابراین، مؤلف مطالعه‌ای را که به منظور بررسی همبستگی بین نتایج به دست آمده با استفاده از روش‌های ارزیابی ماکروسیرکولاسیون با مقادیر اکسیژن رسانی بافت و تعیین قابلیت اطمینان کلی در پیش بینی ترمیم زخم در بیماران پای دیابتی انجام داد. به طور خلاصه، دو روش رایج ارزیابی ماکروسیرکولاسیون خون، سی تی آنژیوگرافی و پروب داپلر مورد استفاده قرار گرفت. نمرات

---

1. Tingling
2. Numbness
3. Sympathetic nervous system
4. Autonomic nervous system
5. Arteriovenous (AV) shunts

ماکروسیرکولاسیون بر اساس باز بودن شریان تیبیال در ۹۸ بیمار بود. اکسیژن رسانی بافت توسط $TcPO_2$ اندازه گیری شد. نمرات ماکروسیرکولاسیون به عنوان تابعی از $TcPO_2$ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج نشان داد که نمرات ماکروسیرکولاسیون و مقادیر $TcPO_2$ از نظر آماری مستقل از یکدیگر در بیماران پای دیابتی هستند. روش‌های ارزیابی ماکروسرکولاسیون، مانند سی تی آنژیوگرافی یا پروبینگ داپلر، جایگزین قابل اعتمادی برای اندازه گیری $TcPO_2$ نیستند.

اکسیژن رسانی بافت یک عامل ضروری برای ترمیم زخم است و متخصصان که زخم پای دیابتی را در محیط‌های بالینی مدیریت می‌کنند باید سطوح اکسیژن رسانی بافت را هنگام تعیین زنده مانی بافت، سطوح آمپوتاسیون و درمان کلی اندازه‌گیری کنند.

درمان ایسکمی

آنژیوپلاستی ترانس لومینال از راه پوست (PTA)[1]

جراحی بای پس و PTA به طور کلی برای بهبود اکسیژن رسانی بافتی پای دیابتی ایسکمیک توصیه می‌شوند.

بای پس جراحی باز اصلی‌ترین روش درمانی برای بیمارانی است که برای اندام‌های ایسکمیک نیاز به مداخله دارند. بسیاری از گزارش‌ها برتری جراحی بای پس را در میزان باز بودن طولانی مدت و میزان نجات اندام نشان می‌دهد. با این حال، جراحی بای پس یک روش تهاجمی است که با مرگ و میر بعد از عمل و مشکلات زخم بعد از عمل همراه است. علاوه بر این، جراحی بای پس نیاز به یک مجرای وریدی خوب و حداقل یک شریان پای باز دارد.

ظهور PTA اینفرااینگوینال (زیر کشاله ران)[2] امکان جایگزینی برای جراحی بای پس را در درمان پای دیابتی ایسکمیک فراهم کرده است. PTA در مقایسه با جراحی بای پس باز روشی کم تهاجمی تری است. نیازی به بیهوشی عمومی یا اپیدورال (نخاعی) ندارد، عوارض کم است و مشکلات زخم جراحی بعد از عمل وجود ندارد. علاوه بر این، PTA امکان حفظ ورید صافن[3] را فراهم می‌کند و بنابراین انجام چندین عملیات را ممکن می‌سازد. اگرچه PTA در ۲۵ سال گذشته وجود داشته است، اما اخیراً با افزایش فراوانی برای درمان پای دیابتی ایسکمیک استفاده شده است.

نتایج PTA

بسیاری از نویسندگان نتایج PTA را در درمان بیماری‌های عروقی اندام گزارش کرده‌اند و برخی از آن‌ها موارد نسبتاً گسترده‌ای را شامل می‌شوند. اما در بیشتر نشریات، اثر PTA را با مشاهده علائم و نشانه‌هایی که شامل درد اندام، آمپوتاسیون، نجات اندام و از دست دادن بافت بود، تعیین کردند. نتایج بالینی ممکن است مهمتر از تغییرات در اکسیژن رسانی بافتی در تعیین اثر نهایی بالینی PTA باشد. با این وجود، باید تأکید کرد که پیامدهای چنین علائم و نشانه هایی می‌توانند تحت تأثیر عوامل بسیاری غیر از اکسیژن‌رسانی بافتی باشد.

برخی از مطالعات اثر PTA را با ارزیابی بهبود اکسیژن رسانی بافت نشان دادند، که ممکن است اثر PTA را به شیوه‌ای عینی تر منعکس کند.

---

1. Percutaneous transluminal angioplasty (PTA)
2. Infrainguinal
3. Saphenous vein

کازلی و همکاران[1] $TcPO_2$ را پس از PTA در ۲۳ پای دیابتی ایسکمیک بررسی کردند. $TcPO_2$ قبل و ۱، ۲، ۳ و ۴ هفته بعد از PTA اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که $TcPO_2$ به تدریج پس از PTA در طول دوره مشاهده بهبود یافت. واگنر و همکاران[2] اثر PTA را در بیماران مبتلا به بیماری انسداد شریان محیطی از جمله ۱۵ اندام دیابتی، با اندازه گیری $TcPO_2$ ۱ روز قبل از PTA، در طول PTA، ۱ روز بعد از PTA و ۶ هفته پس از PTA تعیین کردند. آن‌ها فقط به این نتیجه رسیدند که PTA تأثیر مثبتی بر اکسیژن رسانی به پوست دارد، اما اطلاعات مربوط به تغییر $TcPO_2$ پس از PTA ارائه نشد. به طور مشابه، استالک و پوردوس[3] $TcPO_2$ را در بیماران مرحله II-IV فونتین[4] از جمله ۲۱ اندام دیابتی قبل از PTA و ۲-۱ روز، ۲ هفته و ۶ هفته بعد از PTA بررسی کردند. آن‌ها خاطر نشان کردند که سطح $TcPO_2$ ۶ هفته پس از PTA به بهبود ادامه داد. لازم به ذکر است سیستم فونتین یک سیستم ساده برای مرحله بندی PAD است. مراحل فونتین عبارتند از: I: بدون علامت (بدون علائم)، IIa: لنگش خفیف (درد پا در حین ورزش)، IIb: لنگش متوسط تا شدید، III: درد ایسکمیک (درد در پاها هنگام استراحت). IV: زخم یا گانگرن.

مؤلف همچنین مطالعه‌ای را برای ارزیابی تأثیر PTA بر اکسیژن سازی بافت در پای دیابتی ایسکمیک انجام داد. این مطالعه شامل ۲۹ پای دیابتی ایسکمیک با ۳۰ > $TcPO_2$ میلی‌متر جیوه بود. PTA در ۲۹ اندام انجام شد. زمانی که تنگی باقیمانده به ترتیب کمتر از ۳۰٪، بین ۳۰٪ و ۵۰٪ و> ۵۰٪ بود، روش PTA به ترتیب موفقیت آمیز، قابل قبول و ناموفق در نظر گرفته شد.

برای ارزیابی اکسیژن رسانی بافتی، $TcPO_2$ پا قبل از PTA و به مدت ۶ هفته پس از PTA به صورت هفتگی اندازه گیری شد. بلافاصله پس ازPTA، ۲۶ پا به عنوان موفق و ۳ پا به عنوان قابل قبول ارزیابی شد. قبل از PTA، میانگین $TcPO_2$ پا ۸/۹ ± ۱۲/۷ میلی‌متر جیوه بود.

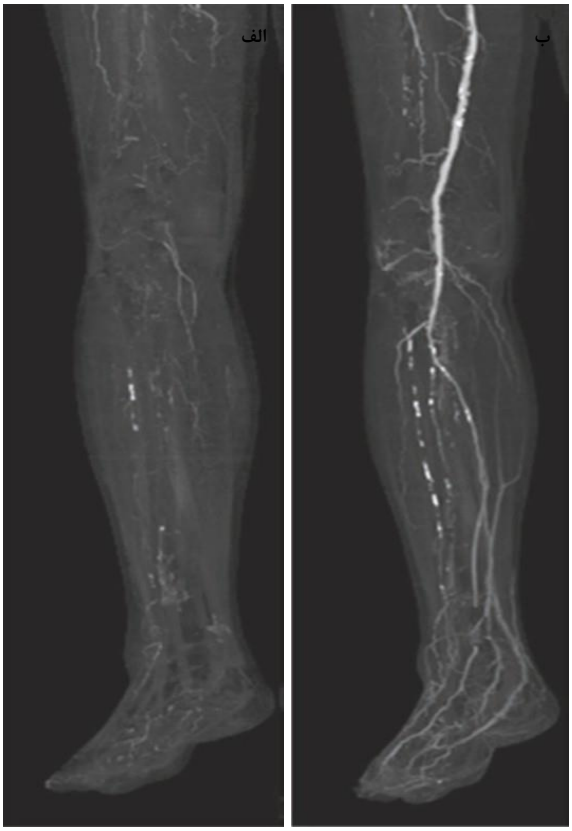
مقادیر $TcPO_2$ به ترتیب ۲۴/۱ ± ۴۳/۶، ۲۲/۶ ± ۵۱/۰، ۲۳/۰ ± ۵۸/۳، ۲۴/۲ ± ۶۱/۳، ۲۲/۲ ± ۵۹/۰ و ۲۱/۰ ± ۵۳/۸ میلی‌متر جیوه به ترتیب ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ هفته افزایش یافت (شکل‌های ۲۶-۷، ۲۷-۷، و ۲۸-۷).

داده‌های اندازه‌گیری شده $TcPO_2$ در مطالعات نشان داد که نه تنها بهبود قابل توجهی در اکسیژن رسانی بافت پس از PTA، با مقادیر تقریباً چهار تا پنج برابر بیشتر از سطح اولیه در تمام دوره‌های پایش، وجود داشت، بلکه سطح اکسیژن رسانی بافت نیز در برای بهبود زخم کافی بود (شکل‌های ۲۹-۷، ۳۰-۷، ۳۱-۷، و ۳۲-۷).

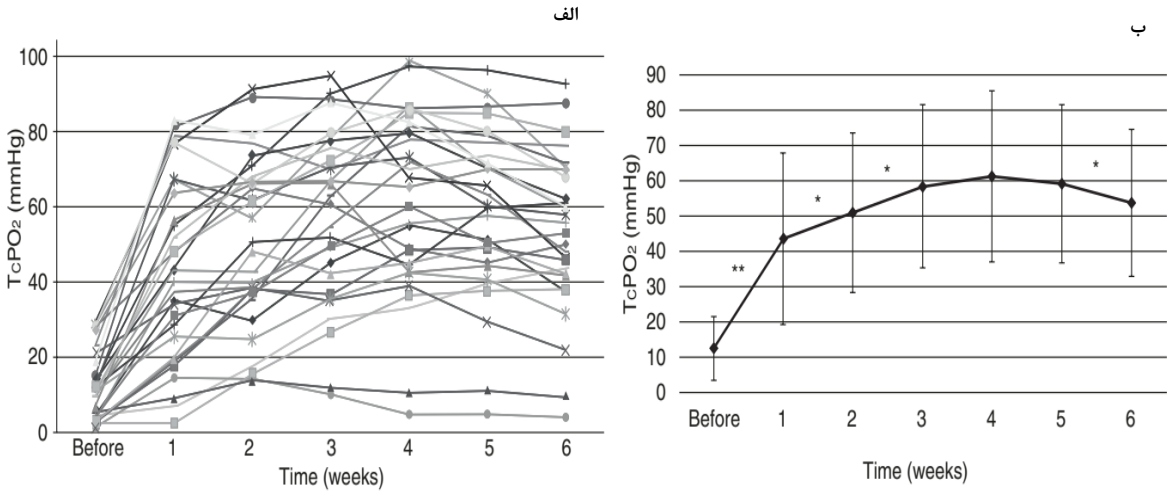


شکل ۲۶-۷. یافته‌های آنژیوگرافی شریان تیبیال خلفی راست (الف) قبل از و (ب) بلافاصله پس از موفقیت آمیز بودن PTA.

1. Caselli et al.
2. Wagner et al.
3. Stalc and Poredos
4. Fontaine stage II–IV patients



شکل ۲۷-۷. یافته‌های سی تی آنژیوگرافی که (الف) قبل از و (ب) بعد از PTA موفقیت آمیز گرفته شده است. PTA بر روی شریان‌های فمورال، پرونئال و تیبیال خلفی در این بیمار انجام شده است.



شکل ۲۸-۷. مقادیر متوالی $TcPO_2$. (الف) نموداری از نقاط داده منفرد که در طول زمان در مورد یک بیمار به هم متصل شده اند. (ب) اهمیت آماری بین هر هفته ارزیابی شد ($p < ۰/۰۵$ *، $p < ۰/۰۱$ **).



شکل ۲۹–۷. (الف) قبل از PTA (ب) بعد از PTA (ج) پس از بهبود زخم.



شکل ۳۰–۷. . (الف) یک زخم پای دیابتی عفونی. (ب) پس از دبریدمان جراحی، عفونت زخم به تدریج فروکش کرد، اما هیچ علامت بهبود زخم به دلیل عروقی ضعیف پا مشاهده نشد. (ج–ه) پس از PTA، بافت جوانه‌ای (گرانوله) زیبایی تشکیل شد.



شکل ۳۱-۷. (الف) یک اندام ایسکمیک با نکروز در ناحیه مچ پا و ساق پا. (ب) پس از دبریدمان جراحی، استخوان‌ها و تاندون‌ها در معرض دید قرار گرفتند. (ج) زخم با PTA بسته شد، تشکیل بافت جوانه‌ای (گرانوله) و پیوند پوست.

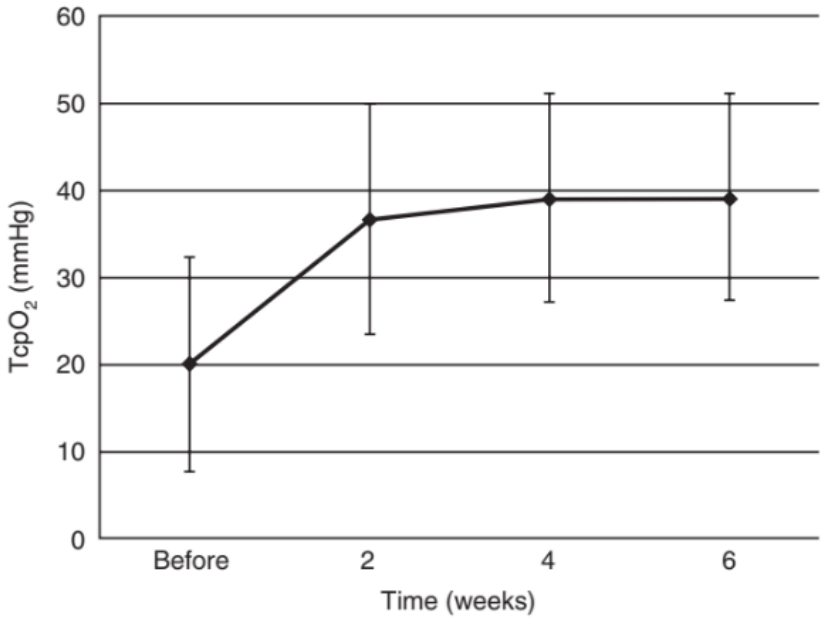


شکل ۳۲-۷. یک پای دیابتی ایسکمیک با زخم‌های باز بزرگ در طرفین داخلی و جانبی پا. پس از PTA، زخم‌ها با مراقبت مناسب از زخم و پیوند پوست بهبود یافتند.

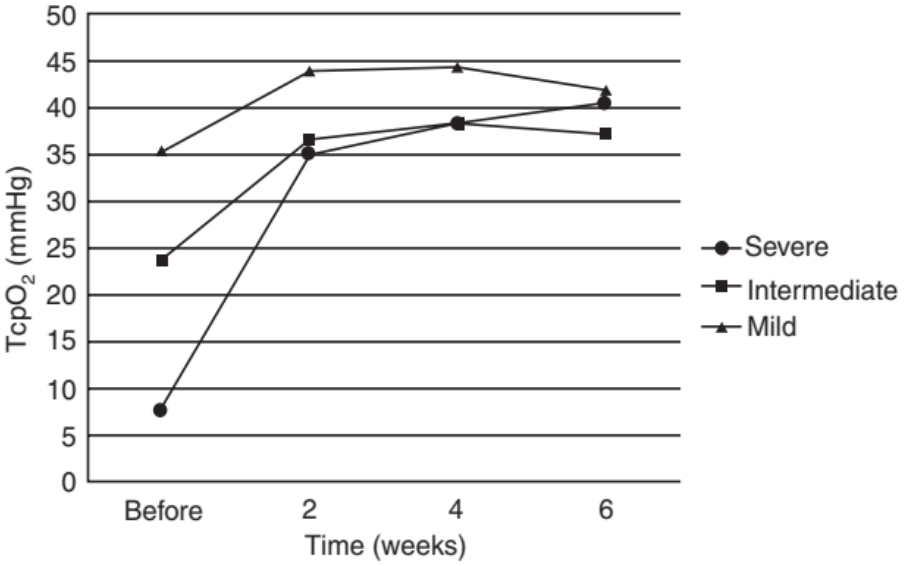
تغییرات پرفیوژن بعد از PTA باتوجه به شدت ایسکمی

PTA اکنون بیشتر برای بهبود پرفیوژن بافتی در پای دیابتی ایسکمیک استفاده می‌شود. با این حال، هنوز نگرانی‌هایی در مورد امکان سنجی و اثر بخشی آن در پاهای شدیداً ایسکمیک وجود دارد. شواهد تحقیقاتی حاکی از مفید بودن PTA در پاهای شدیداً ایسکمیک وجود ندارد. مؤلف یک مطالعه بالینی برای مقایسه مقادیر پرفیوژن پس از PTA با توجه به درجه ایسکمیک پای دیابتی انجام داد. این مطالعه شامل ۱۳۳ پای دیابتی ایسکمیک بود. $TcPO_2$ پا و فشار انگشت پا قبل از عمل و هر هفته بعد از عمل به مدت ۶ هفته اندازه گیری شد. درجات ایسکمی به عنوان شدید، متوسط یا خفیف درجه بندی شدند. شدید به عنوان $TcPO_2$ کمتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه، با فشار انگشتان پا کمتر از ۳۰ میلی‌متر جیوه تعریف شد (۴۲ = N). خفیف به عنوان یک $TcPO_2$ بین ۳۰ تا ۴۰ میلی‌متر جیوه، با فشار انگشتان پا بیش از ۳۰ میلی‌متر جیوه تعریف شد (۳۲ = N). مقادیر بینابینی به عنوان متوسط تعیین شد (۵۹ = N). مقادیر افزایش پرفیوژن بافتی در بین سه زیر گروه به طور معنی داری متفاوت بود ($p<۰/۰۵$). این افزایش در حالت شدید قابل توجه و چشمگیرتر بود. در گروه به شدت ایسکمیک، $TcPO_2$ از ۴/۹ ± ۷/۵ به ۱۱/۳ ± ۴۰/۳ میلی‌متر جیوه (۵/۴ برابر) ۶ هفته پس از PTA افزایش یافت ($p<۰/۰۰۱$). فشار انگشت پا از ۸/۸ ± ۸/۵ به ۱۹/۳ ± ۴۲/۲ میلی‌متر جیوه افزایش یافت (۵/۰ برابر، $p<۰/۰۰۱$). در گروه خفیف، $TcPO_2$ از ۲/۵ ± ۳۵/۴ به ۱۲/۴ ± ۴۱/۸ میلی‌متر جیوه افزایش یافت (۱/۲ برابر، $p=۰/۰۰۳$) و فشار انگشت پا از ۱۲/۳ ± ۴۵/۷ به ۳۱/۳ ± ۵۴/۳ میلی‌متر جیوه افزایش یافت (۱/۲ برابر، $p>۰/۰۵$). شدیدترین گروه ایسکمیک بیشترین افزایش پرفیوژن بافتی را بعد از PTA داشتند. علاوه بر این، در هفته چهارم پس ازPTA، میانگین $TcPO_2$ و فشار انگشتان پا در گروه شدید به سطحی مشابه با گروه‌های متوسط و خفیف رسید. به این ترتیب، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که PTA می‌تواند منجر به نتایج مطلوبی از نظر اکسیژن رسانی بافت و فشار انگشت پا حتی در اندام‌های ایسکمیک شدید شود.

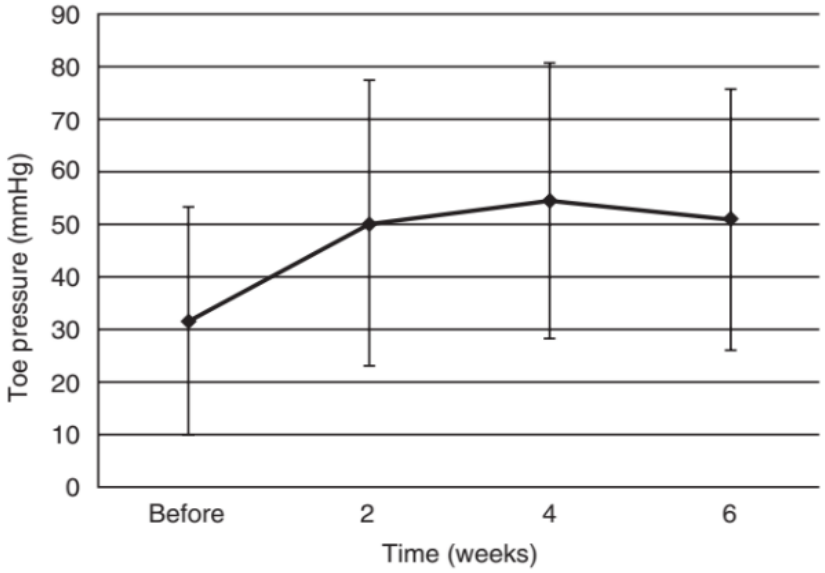
جالب توجه است، برخلاف نتیجه‌ای که $TcPO_2$ تا هفته ششم پس از PTA افزایش یافت، فشار انگشتان پا پس از رسیدن به سطح اوج خود در هفته چهارم پس از PTA کاهش یافت. این نتایج متناقض ممکن است به دلیل تشکیل میکروسیرکولاسیون‌های جانبی باشد. کاهش فشار انگشت پا در هفته ششم پس از PTA ممکن است مستقیماً منعکس کننده انسداد مجدد یا تنگی مجدد گردش خون انگشت پا باشد. در مقابل، اندازه‌گیری $TcPO_2$ بر اساس اندازه‌گیری فشار جزئی اکسیژن با هدایت مولکول‌های اکسیژن اضافی از لومن مویرگی است. حتی اگر شریان دیجیتال انگشت پا مجدداً تنگ شود، $TcPO_2$ روی پوست دورسال (پشتی) ممکن است با ایجاد گروه ریز رگ‌های جانبی حفظ شود (شکل‌های ۳۳-۷، ۳۴-۷، ۳۵-۷ و ۳۶-۷).



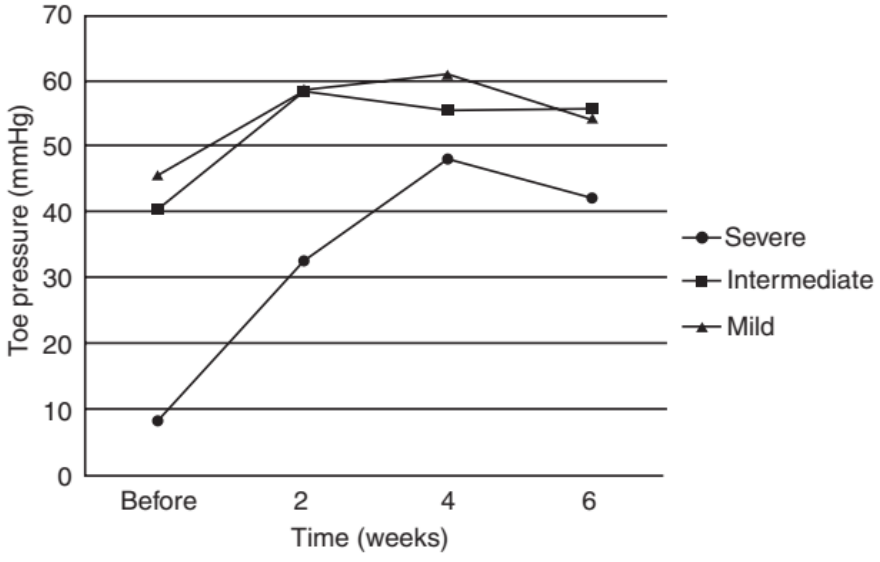
شکل ۳۳–۷. مقادیر ترتیبی میانگین $TcPO_2$. تمام پاهای تحت درمان در هر نقطه زمانی مورد ارزیابی قرار گرفتند. پین‌ها در هر نقطه زمانی یک SD را نشان می‌دهند.



شکل ۳۴–۷. تغییرات در میانگین $TcPO_2$ در سه زیر گروه، بر اساس شدت ایسکمی گروه بندی شده است. مقدار افزایش $TcPO_2$ در بین سه زیر گروه تفاوت معنی داری داشت. این افزایش در گروه شدید قابل توجه بود. در هفته‌های چهارم و ششم پس از PTA، میانگین $TcPO_2$ در گروه شدید به سطوحی مشابه با گروه‌های متوسط و خفیف رسید.



شکل ۳۵-۷. مقادیر متوالی فشار متوسط انگشت پا. تمام پاهای تحت درمان در هر نقطه زمانی مورد ارزیابی قرار گرفتند. پین‌ها در هر نقطه زمانی یک SD را نشان می‌دهند.



شکل ۳۶-۷. تغییرات در فشار متوسط انگشت پا در سه زیر گروه، که بر اساس شدت ایسکمی گروه بندی شده است. مشابه نتایج $TcPO_2$، گروه شدید افزایش قابل توجهی در مقایسه با گروه‌های خفیف نشان داد. در هفته چهارم پس از PTA، میانگین فشار انگشتان پا در گروه شدید به سطوحی مشابه با گروه‌های متوسط و خفیف رسید. با این حال، بر خلاف افزایش $TcPO_2$ تا هفته ششم پس از PTA، فشار انگشت پا پس از رسیدن به سطح اوج خود در هفته چهارم کاهش یافت.

محدودیت PTA

بر اساس نتایج مطالعه ذکر شده، حداکثر سطح اکسیژن رسانی بافتی در هفته چهارم پس از PTA اندازه گیری شد. دلیل تأخیر در حداکثر بهبود اکسیژن رسانی بافت پس از PTA به خوبی شناخته نشده است. یک توضیح احتمالی، ادم گذرا اندام تحتانی پس از PTA است. یکی دیگر از دلایل تأخیر در حداکثر بهبود اکسیژن رسانی بافت پس از PTA، زمان سازگاری سیستم میکروسیرکولاسیون است. جراحی خونرسانی مجدد ایسکمی و التهاب ناشی از آن ممکن است منبع دیگری برای تأخیر در افزایش $TcPO_2$ باشد. بازگشت ناگهانی خون اکسیژن دار به بافت‌های ایسکمیک می‌تواند منجر به تولید عوامل متابولیک مانند اسید لاکتیک، آدنوزین، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پپتیدهای وازواکتیو شود که می‌تواند باعث آسیب بافتی گردند. در هفته‌های ۵ و ۶ پس از PTA، سطح $TcPO_2$ و فشار انگشت پا تمایل به کاهش از سطوح اوج را نشان دادند (شکل‌های ۲۸-۷، ۳۳-۷، ۳۴-۷، ۳۵-۷ و ۳۶-۷). اگرچه دلیل کاهش سطح $TcPO_2$ و فشار انگشت پا نیز مشخص نیست، دو توضیح احتمالی ارائه شد. اولاً، به طور کلی در نظر گرفته می‌شود که نرخ تنگی مجدد بالاتر یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های PTA در مقایسه با جراحی بای پس است. توضیح احتمالی دوم شامل آسیب خونرسانی مجدد است. بالاترین مقادیر در هفته چهارم ممکن است نشان دهنده افزایش بیش از حد پرفیوژن در پاسخ به رفع آسیب خونرسانی مجدد باشد و کاهش در هفته ششم ممکن است نشان دهنده بازگشت به جریان پایه بیشتر باشد.

وضعیت قرارگیری پا برای افزایش اکسیژن رسانی پا

تفاوتی در وضعیت پا بین عموم بیماران و بیماران دیابتی وجود دارد که ممکن است باعث افزایش خون رسانی به زخم شود. به طور کلی، در مدیریت زخم روی پا، بالا بردن پا برای کاهش ادم و جلوگیری از سایر مشکلات متوالی توصیه می‌شود. بالا گذاشتن، فشار موضعی هیدرواستاتیک و فشار وریدی سطحی را کاهش می‌دهد و در نتیجه ادم و بیرون ریختن ماکرومولکول‌های مایع بین سلولی را کاهش می‌دهد. با کاهش خروج ماکرومولکول‌ها به فضای خارج عروقی، پاسخ التهابی کاهش می‌یابد. کاهش پاسخ التهابی ممکن است انتشار واسطه هایی را که برای روند ترمیم زخم مضر هستند، محدود کند. با این حال، ارتفاع پا ممکن است اکسیژن بافتی پا را بیشتر از موقعیت وابسته کاهش دهد، زیرا موقعیت وابسته به افزایش جریان خون در سیستم شریانی معروف است. علاوه بر این، زخم پای دیابتی که نارسایی عروق محیطی دارد، عموماً ادم کمتری نسبت به سایر زخم‌ها دارد. بنابراین، می‌توان استدلال کرد که بالا بردن پا ممکن است برای بهبود زخم پای دیابتی که از نظر عروقی مختل می‌شود، مفید نباشد.

مؤلف مطالعه‌ای را برای ارزیابی تأثیر ارتفاع پا بر اکسیژن سازی بافت و تعیین موقعیت بهینه پا برای تسریع بهبود زخم‌های زخم پای دیابتی انجام داد. نتایج نشان داد که بالا رفتن پا باعث کاهش $TcPO_2$ می‌شود. مقادیر قبل و بعد از بالابردن پا به ترتیب ۲۲/۲ ± ۳۲/۵ و ۲۳/۱ ± ۲۳/۸ میلی‌متر جیوه بود.

پایین آوردن پا $TcPO_2$ را افزایش داد، مقادیر قبل و بعد از پایین آوردن پا به ترتیب ۲۳/۸ ± ۴۴/۶ و ۲۵/۹ ± ۵۸/۰ میلی‌متر جیوه بود. هرچه سطح اولیه $TcPO_2$ کمتر باشد، سطح $TcPO_2$ بالاتر است. بنابراین، مطالعه نشان داد که پایین آوردن پا، به جای بالا بردن پا، به طور قابل توجهی $TcPO_2$ را افزایش می‌دهد و ممکن است بهبود زخم پای دیابتی را تحریک کند (شکل ۳۷-۷).



شکل ۳۷-۷. پایین آوردن پا (الف) به جای بالا بردن (ب) به طور قابل توجهی $TcPO_2$ را افزایش می‌دهد و ممکن است بهبود زخم پای دیابتی را تحریک کند.

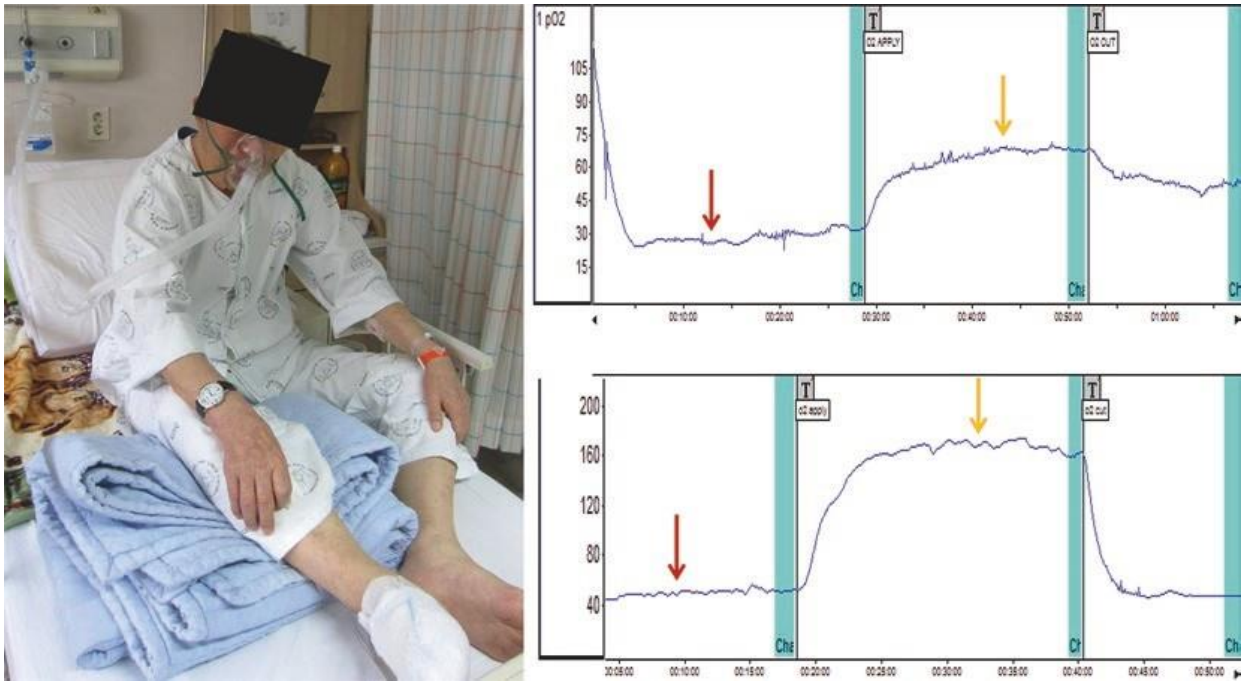
اکسیژن هایپرباریک (HBO)[1]

اکسیژن هیپرباریک با تجویز اکسیژن ۱۰۰ درصد به بیماران در داخل محفظه تحت فشار اتمسفر افزایش یافته به افزایش اکسیژن رسانی بافت کمک می‌کند. بنابراین، HBO می‌تواند با افزایش اکسیژن رسانی به سلول‌های کلیدی، به فعالیت‌های سلولی برای بهبود زخم کمک کند (شکل ۳۸-۷). اکسیژن ۱۰۰ درصد نورموباریک[2] همچنین می‌تواند در بیمارانی که نسبت به محفظه دربسته هوا تحمل ندارند مفید باشد (شکل ۳۹-۷). جزئیات در فصل ۱۳ توضیح داده خواهد شد.



شکل ۳۸-۷. یک درمان با اکسیژن هیپرباریک سیستمیک (الف) و موضعی (ب).

1. Hyperbaric Oxygen (HBO)
2. Normobaric



شکل ۳۹-۷. اکسیژن درمانی نورموباریک با تجویز اکسیژن ۱۰۰ درصد نیز باعث افزایش اکسیژن رسانی به بافت می‌شود. فلش‌های قرمز و زرد به ترتیب سطوح اکسیژن رسانی بافتی را قبل و بعد از اکسیژن درمانی ۱۰۰% نورموباریک نشان می‌دهند.

نیاز به همکاری

ویژگی‌های بی شماری از زخم‌های دیابتی با سایر زخم‌ها متفاوت است. بر این اساس، درمان زخم دیابتی باید وابسته به متخصصان بالینی باشد که دانش و تخصص فنی در این زمینه تخصصی داشته باشند. علت و درمان پای دیابتی در چندین زمینه تخصصی گسترش یافته است. پزشکی که در یک زمینه تخصصی آموزش دیده نمی‌تواند به طور کامل مسئول درمان باشد. یعنی علاوه بر پزشکان متخصص در ترمیم زخم و کسانی که می‌توانند مستقیماً پای دیابتی را درمان کنند، کسانی که در بیماری‌های قلبی-عروقی تخصص دارند و می‌توانند برای درمان عروق مسدود اندام تحتانی، واسکولوپلاستی انجام دهند، همچنین کسانی که در زمینه عفونت تخصص دارند و می‌تواند آنتی بیوتیک درمانی مناسب را با بالاترین اثربخشی و کمترین عوارض جانبی تعیین کند. افرادی که متخصص دیابت هستند. کسانی که در نفرولوژی تخصص دارند و می‌توانند آزمایش‌ها و درمان‌های مختلف را برای بیماران مبتلا به پای دیابتی که دیالیز دریافت می‌کنند و نیاز به نظارت دقیق بر عملکرد کلیه دارند، و کسانی که در درد تخصص دارند. پزشکان با انواع زمینه‌های تخصصی مرتبط با پای دیابتی باید از طریق مشاوره و همکاری در روند درمان شرکت کنند. در نهایت، بیماران مبتلا به پای دیابتی باید در موسسات پزشکی تحت درمان قرار گیرند، جایی که پزشکان در هر حوزه تخصصی می‌توانند یک تیم کارگروه برای درمان پای دیابتی تشکیل دهند. به این ترتیب می‌توان از آمپوتاسیون پا جلوگیری کرد و میزان موفقیت درمان را بهبود بخشید.

حال و آینده

تا به امروز، چندین نوع روش درمانی جدید برای درمان

بیماران مبتلا به پای دیابتی ایجاد شده است. بسیاری از روش‌های درمانی به صورت تجاری در محیط بالینی در دسترس هستند. برای ترویج بهبود زخم و جلوگیری از بروز عفونت، بسیاری از انواع پانسمان‌ها نیز به صورت تجاری در دسترس هستند. برای ارتقای عملکرد سلولی محل زخم، داروهای مختلفی از جمله فاکتورهای رشد نیز ساخته شده است و به صورت تجاری در بازار موجود است. EGF، FGF و PDGF قبلاً در محیط بالینی استفاده شده اند (جزئیات در فصل ۱۱). علاوه بر این، برای افزایش پرفیوژن بافتی به زخم، درمان‌های مختلفی بررسی شده اند (جزئیات در فصل ۱۳).

با آخرین پیشرفت‌ها در فناوری پزشکی، درمان پیوند سلولی توسعه یافته است. با پیوند سلول هایی با مشخصات عالی از ظرفیت ترمیم زخم، به محل زخم (این اصطلاح ممکن است بزرگ به نظر برسد، اما این روش به اتصال یا اسپری سلول‌ها به محل زخم اشاره دارد)، تلاش می‌شود تا زخم به محیطی که در آن می‌توان به حداکثر بهبود زخم دست یافت، تبدیل شود. مشخص شده است که فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها، پلاکت‌ها، سلول‌های استرومایی مشتق از چربی، یا سلول‌های بنیادی برای درمان پای دیابتی موثر هستند (جزئیات در فصل ۱۲).

بهبود زخم تحت یک فرآیند بسیار پیچیده با اختلاف زیادی بسته به وضعیت سیستمیک بیماران از جمله ساختار فیزیکی، عملکرد ایمنی، گردش خون، عملکرد هر عضو بدن و وضعیت تغذیه است. به طور خاص، زخم پای دیابتی بسته به بیمار تفاوت‌هایی را در علت عدم بهبود زخم و وضعیت بیمار نشان می‌دهد. بنابراین شناسایی دقیق علل و درمان‌های مناسب برای به دست آوردن بهترین نتایج درمانی الزامی است.

مطالعه بیشتر

Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The north-west diabetes foot care study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabet Med. 2002;19:377–84.

Abouaesha F, Van Schie CH, Griffths GD, et al. Plantar tissue thickness is related to peak plantar pressure in the high-risk diabetic foot. Diabetes Care. 2001; 24:1270–4.

Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower- extremity amputation in diabetes The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. Diabetes Care. 1999; 22:1029–35.

Aerden D, Massaad D, von Kemp K, et al. The ankle-brachial index and the diabetic foot: a troublesome marriage. Ann Vasc Surg. 2011; 25:770–7.

Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: part I. pathophysiology and prevention. J Am Acad Dermatol. 2014; 70:1e–8. quiz 9-20.

An KH, Cho YJ, Kim SH, et al. T-reflex changes in asymptomatic diabetics. J Korean Neurol Assoc. 1999;17:675–82.

Andreisek G, Pfammatter T, Goepfert K, et al. Peripheral arteries in diabetic patients: standard bolus-chase and time-resolved MR angiography. Radiology. 2007; 242:610–20.

Apelqvist J, Elgzyri T, Larsson J, et al. Factors related to outcome of neuroischemic/ischemic foot ulcer in diabetic patients. J Vasc Surg. 2011; 53:1582–8.

Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. J Foot Ankle Surg. 1996; 35:280–3.

Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care. 1998; 21:855–9.

Armstrong DG, Stacpoole SS, Nguyen HC, et al. Lengthening of the Achilles tendon in diabetic patients who are at high risk for ulceration of the foot. J Bone Joint Surg. 1999; 81:535–8.

Armstrong DG, Lavery LA, Nixon BP, et al. It's not what you put on, but what you take off: techniques for debriding and off-loading the diabetic foot wound. Clin Infect Dis. 2004; 39:S92–9.

Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, et al. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. Am J Med. 2007; 120:1042–6

Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, et al. Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. Arch Surg. 2004; 139:395–9.

Aziz Z, Lin WK, Nather A, Huak CY. Predictive factors for lower extremity amputations in diabetic foot infections. Diabet Foot Ankle. 2011; 2:7463.

Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. J Vasc Surg. 1995; 22:485–90. discussion 90–2.

Beahm EK, Walton RL, Lohman RF. Vascular insufficiency of the lower extremity: lymphatic, venous and arterial. In: Mathes SJ, editor. Plastic surgery, vol. 6. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 1455–90.

Bevilacqua NJ, Rogers LC, Armstrong DG. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24:81–3.

Bharara M, Cobb JE, Claremont DJ. Thermography and thermometry in the assessment of diabetic neuropathic foot: a case for furthering the role of thermal techniques. Int J Low Extrem Wounds. 2006; 5:250–60.

Boulton AJ. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. Diabet Med. 1996; 13:S12–6.

Boulton AJ. Pressure and the diabetic foot: clinical science and offloading techniques. Am J Surg. 2004; 187:17S–24S.

Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005; 366:1719–24.

Bowker JH, Pfeifer MA. Levin and O'Neal's the diabetic foot. 6th ed. St. ed. Louis, Mo: Mosby; 2001.

Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. Diabet Med. 1996; 13:967–72.

Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, et al. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle diabetic foot study. Diabetes Care. 1999; 22:1036–42.

Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Lozano-Alonso S, Asensio-Garcia R, Ros-Die E, Hernandez-Quero J. Influence of wound scores and microbiology on the outcome of the diabetic foot syndrome. J Diabetes Complicat. 2016; 30:329–34.

Brodsky JW. Outpatient diagnosis and care of the diabetic foot. Instr Course Lect. 1993; 42:121–39.

Calle-Pascual AL, Redondo MJ, Ballesteros M, et al. Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. Diabetes Metab. 1997; 23:519–23.

Caputo GM, Cavangugh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. N Engl J Med. 1994; 331:854–60.

Carlson T, Reed JF 3rd. A case-control study of the risk factors for toe amputation in a diabetic population. Int J Low Extrem Wounds. 2003; 2:19–21.

Chaturvedi N, Stevens LK, Fuller JH, et al. Risk factors, ethnic differences and mortality associated with lower-extremity gangrene and amputation in diabetes. The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia. 2001; 44:S65–71.

Chaytor ER. Surgical treatment of the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev. 2000; 16:66–9.

Chomel S, Marchand B. Contrast-enhanced MR angiography of the foot: anatomy and clinical application in patients with diabetes. Am J Roentgenol. 2004; 182:1435–42.

Cobb JE, Claremont DJ. In-shoe measurement of plantar blood flow in diabetic subjects: results of preliminary clinical evaluation. Physiol Meas. 2002; 23:287–99.

Cochrane T, Sheriff SB, Boulton AJ, et al. Laser Doppler flowmetry: in the assessment of peripheral vascular disorders? A preliminary evaluation. Clin Phys Physiol Meas. 1986; 7:31–42.

Colen LB, Uroskie T. Foot reconstruction. In: Mathes SJ, editor. Plastic surgery, vol. 6. Philadelphia. 2nd ed. Saunders Elsevier; 2006. p. 1403–54.

Conte MS, Bandyk MF, Clowes AW, et al. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery, observation from the PREVENT III multicenter trial. J Vasc Surg. 2005; 42:456–64.

Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical con- sequences, and medical therapy: part I. Circulation. 2003; 108:1527–32.

Creutzig A, Dau D, Caspary L, et al. Transcutaneous oxy- gen pressure measured at two different electrode core temperatures in healthy volunteers and patients with arterial occlusive disease. Int J Microcirc Clin Exp. 1987; 5:373–80.

Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. J Foot Ankle Surg. 2000; 39:253–7.

De Laat EH, Scholte op Reimer WJ, Van Achterberg T. Pressure ulcer:diagnostic and interventions aimed at wound-related complaints: a review of the literature. J Clin Nurs. 2005;14:464–72.

Deutschmann HA, Schoellnast H, Portugaller HR, et al. Routine use of three-dimensional contrast-enhanced moving-table MR angiography in patients with peripheral arterial occlusive disease: comparison with selective digital subtraction angiography. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006; 29:762–70.

Dinh TL, Veves A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. Int J Low Extrem Wounds. 2005; 4:154–9.

Dos Santos VP, da Silveira DR, Caffaro RA. Risk factors for primary major amputation in diabetic patients. Sao Paulo Med J. 2006; 124:66–70.

Duckworth T, Boulton AJ, Betts RP, et al. Plantar pressure measurement and prevention of ulceration in the diabetic foot. J Bone Joint Surg (Br). 1985; 67B:79–85.

Edmonds M. Infection in the neuroischemic foot. Int J Low Extrem Wounds. 2005; 4:145–53.

Embil JM, Papp K, Sibbald G, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) for healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-label clinical evaluation of efficacy. Wound Repair Regen. 2000; 8:162–8.

Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. Foot Ankle Int. 1997; 18:716–22.

Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. J Diabetes Complicat. 1999; 13:254–63.

Faglia E. Characteristics of peripheral arterial disease and its relevance to the diabetic population. Int J Low Extrem Wounds. 2011; 10:152–66.

Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet. 2005; 366:1736–43.

Fife CE, Buyukcakir C, Otto GH, et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1144 patients. Wound Repair Regen. 2002; 10:198–207.

Fleischer AE, Wrobel JS, Leonards A, et al. Post-treatment leukocytosis predicts an unfavorable clinical response in patients with moderate to severe diabetic foot infections. J Foot Ankle Surg. 2011; 50:541–6.

Frykberg RG. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. Adv Wound Care. 1999; 12:139–41.

Game F. Choosing life or limb. Improving survival in the multi-complex diabetic foot patient. Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28:97–100.

Gaylarde PM, Fonseca VA, Llewellyn G, et al. Transcutaneous oxygen tension in legs and feet of diabetic patients. Diabetes. 1988; 37:714–6.

Gefen A. Plantar soft tissue loading under the medial metatarsals in the standing diabetic foot. Med Eng Phys. 2003; 25:491–9.

Goodson WH, Hunt TK. Wound healing and the diabetic patient. Surg Gynecol Obstet. 1979; 149:600–8.

Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. J Trauma. 1996; 41:159–67.

Hamalainen H, Ronnemaa T, Halonen JP, Toikka T. Factors predicting lower extremity amputations in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a population-based 7-year follow-up study. J Intern Med. 1999; 246:97–103.

Han SK. Increasing tissue oxygenation for diabetic wound healing. J Wound Manag Res. 2017;13(1):2–7.

Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, et al. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen- year follow-up of a population-based cohort study. Diabetes Care. 2012; 35:1731–5.

Hauser CJ, Appel P, Shoemaker WC. Pathophysiologic classification of peripheral vascular disease by positional changes in regional transcutaneous oxygen tension. Surgery. 1984; 95:689–93.

Hiatt MD, Fleischmann D, Hellinger JC, et al. Angiographic imaging of the lower extremities with multidetector CT. Radiol Clin North Am. 2005;43:1119–27.

Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA. 2001; 286:1317–24.

Iabichella ML, Melillo E, Mosti G. A review of micro- vascular measurements in wound healing. Int J Low Extrem Wounds. 2006; 5:181–99.

Ince P, Kendrick D, Game F, Jeffcoate W. The association between baseline characteristics and the outcome of foot lesions in a UK population with diabetes. Diabet Med. 2007; 24:977–81.

Izadi K, Ganchi P. Chronic wounds. Clin Plast Surg.2005; 32:209–22.

Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, et al. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. Int Wound J. 2017; 14:537–45.

Jolly GP, Zgonis T, Polyzois V. External fixation in the management of Charcot neuroarthropathy. Clin Podiatr Med Surg. 2003; 20:741–56.

Jude EB, Unsworth PF. Optimal treatment of infected diabetic foot ulcers. Drugs Aging. 2004; 21:833–50.

Kamal K, Powell RJ, Sumpio BE. The pathobiology of diabetes mellitus: implications for surgeons. J Am Coll Surg. 1996; 183:271–89.

Kastenbauer T, Sauseng S, Brath H, et al. The value of the Rydel-Seiffer tuning fork as a predictor of diabetic polyneuropathy compared with a neurothesiometer. Diabet Med. 2004; 21:563–7.

Kim HR, Han SK, Rha SW, et al. Effect of percutaneous transluminal angioplasty on tissue oxygenation in ischemic diabetic feet. Wound Repair Regen. 2011; 19:19–24.

Kreitner KF, Kalden P. Diabetes and peripheral arterial occlusive disease: prospective comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional digital subtraction angiography. Am J Roentgenol. 2000; 174:171–9.

Lapeyre M, Kobeiter H. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. Am J Roentgenol. 2005; 185:1641–50.

Lavery LA, Baranoski S, Ayello EA. Options for off- loading the diabetic foot. Adv Skin Wound Care. 2004;17(181–82):184–6.

Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care. 2006; 29:1288–93.

Lee JS, Lu M, Lee VS, et al. Lower-extremity amputation. Incidence, risk factors, and mortality in the Oklahoma Indian diabetes study. Diabetes. 1993; 42(6):876–82.

Lee SY, Kim HH, Choi SH, et al. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. J Korean Med Sci. 2003; 18:103–7.

Lee JS, Son ST, Han SK. Risk factors of methicillin- resistant staphylococcus aureus and pseudomonas infection in diabetic foot ulcers in Korea. J Wound Manag Res. 2017; 13(2):29–34.

Lipsky BA, Weigelt JA, Sun X, et al. Developing and validating a risk score for lower-extremity amputation in patients hospitalized for a diabetic foot infection. Diabetes Care. 2011; 34:1695–700.

Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, et al. Risk factors for delayed healing of neuropathic diabetic foot ulcers: a pooled analysis. Arch Dermatol. 2000; 136:1531–5.

Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, et al. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuro- pathic foot ulcers. Diabetes Care. 2001; 24:483–8.

Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers and amputation. Wound Repair Regen. 2005a; 13:230–6.

Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Healing diabetic neuropathic foot ulcers: are we getting better? Diabet Med. 2005b;22: 172–6.

Markowitz JS, Gutterman EM, Magee G, Margolis DJ. Risk of amputation in patients with diabetic foot ulcers: a claims-based study. Wound Repair Regen. 2006; 14(1):11–7.

Mayfield JA, Reiber GE, Nelson RG, Greene T. A foot risk classification system to predict diabetic amputation in Pima Indians. Diabetes Care. 1996; 19(7):704–9.

Mayrovitz HN, Larsen PB. Functional microcirculatory impairment: a possible source of deduced skin oxygen tension in human diabetes mellitus. Microvasc Res. 1996; 52:115–26.

McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? Diabetes care. 1995; 18(2):216–9.

Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, et al. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. Diabetes Res Clin Pract. 2006; 71(3):272–9.

Moon KC, Kim KB, Han SK, et al. Risk factors for major amputation on hindfoot ulcers in hospitalized diabetic patients. Adv Wound Care (New Rochelle). 2019a; 8(5):177–85.

Moon KC, Kim SB, Han SK, et al. Risk factors for major amputation in hospitalized diabetic patients with forefoot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2019b; 158:107905.

Moon KC, Son JW, Han SK, Kim JY. Risk factors for major amputation for midfoot ulcers in hospitalized patients with diabetes: a retrospective study. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2021; 48(2):163–8.

Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. Arch Intern Med. 1992; 152(3):610–6.

Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1999; 22:951–9.

Muller IS, de Grauw WJ, van Gerwen WH, et al. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care. Diabetes Care. 2002; 25:570–4.

Murray HJ, Young MJ, Hollis S, et al. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. Diabet Med. 1996; 13:979–82.

Namgoong S, Jung S, Han SK, et al. Risk factors for major amputation in hospitalised diabetic foot patients. Int Wound J. 2016;13 Suppl 1(Suppl 1):13–9.

Namgoong S, Yang JP, Yoo KH, et al. Comparison of per- fusion values after percutaneous transluminal angioplasty according to the severity of ischaemia in the diabetic foot. Int Wound J. 2019; 16(1):176–82.

Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE, et al. Lower- extremity amputations in NIDDM.12-yr follow-up study in Pima Indians. Diabetes Care. 1988;11(1):8–16.

Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA. 2007; 298(3):299–308.

Ohsawa S, Inamori Y, Fukuda K, et al. Lower limb amputation for diabetic foot. Arch Orthop Trauma Surg. 2001; 121:186–90.

Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, et al. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. Diabetes Care. 2001; 24(1):84–8.

Park DJ, Han SK, Kim WK. Is the foot elevation the optimal position for wound healing of a diabetic foot? J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010; 63:561–4.

Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. Diabetes Care. 1990; 13(5):513–21.

Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. Diabetes. 1991; 40:1305–13.

Pickwell KM, Siersma VD, Kars M, Holstein PE, Schaper NC, Eurodiale c. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. Diabetes Metab Res RevDiabetes Metab Res Rev. 2013; 29:377–83.

Pinzur MS. The metabolic cost of lower extremity amputation. Clin Podiatr Med Surg. 1997; 14:599–602.

Pinzur MS, Gold J, Schwartz D, Gross N. Energy demands for walking in dysvascular amputees as related to the level of amputation. Orthopedics. 1992; 15:1033–6. discussion 6–7

Portugaller HR, Schoellnast H, Hausegger KA, et al. Multislice spiral CT angiography in peripheral arterial occlusive disease: a valuable tool in detecting significant arterial lumen narrowing? Eur Radiol. 2004; 14:1681–7.

Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetologia. 2008; 51(5):747–55.

Pscherer S, Dippel FW, Lauterbach S, Kostev K. Amputation rate and risk factors in type 2 patients with diabetic foot syndrome under real-life conditions in Germany. Prim Care Diabetes. 2012;6(3):241–6.

Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, out- comes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care. 1999; 22:382–7.

Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case- control study. Ann Intern Med. 1992; 117:97–105.

Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. Am J Surg. 1998; 176:5S–10S.

Resnick HE, Carter EA, Sosenko JM, et al. Incidence of lower-extremity amputation in American Indians: the strong heart study. Diabetes Care. 2004; 27:1885–91.

Richard C, Wadowski M, Goruk S, et al. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune

dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017; 5:e000379.

Sayner LR, Rosenblum BI, Giurini JM. Elective surgery of the diabetic foot. Clin Podiatr Med Surg. 2003; 20:783–92.

Selby JV, Zhang D. Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes. Diabetes Care. 1995; 18:509–16.

Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta- analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004; 141(6):421–31.

Shen R, Wiegers SE, Glaser R. The evaluation of cardiac and peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus. Endocr Res. 2007; 32:109–42.

Shimomura H, Spiro RG. Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes. Diabetes. 1987; 36:374–81.

Shojaiefard A, Khorgami Z, Larijani B. Independent risk factors for amputation in diabetic foot. Int J Diabetes Dev Ctries. 2008; 28:32–7.

Snyder RJ. Controversies regarding vascular disease in the patient with diabetes: a review of the literature. Ostomy Wound Manage. 2007; 53:40–8.

So O, Jude EB, Tarawneh I, et al. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. Diabet Med. 2001; 18:133–8.

Son ST, Han SK, Lee TY, et al. The microbiology of diabetic foot infections in Korea. J Wound Manag Res. 2017; 13(1):8–12.

Sun JH, Tsai JS, Huang CH, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. Diabetes Res Clin Pract. 2012; 95(3):358–63.

Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. Wound Repair Regen. 1999; 7:442–52.

van Battum P, Schaper N, Prompers L, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. Diabet Med. 2011; 28:199–205.

Veves A, Falanga V, Armstrong DG, et al. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective, randomized multicenter clinical trial. Diabetes Care. 2001; 24:290–5.

Vinik AI, Erbas T, Oark TS, et al. Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. Diabetes Technol Ther. 2001; 3:29–50.

Waters RL, Perry J, Antonelli D, Hislop H. Energy cost of walking of amputees: the influence of level of amputation. J Bone Joint Surg Am. 1976; 58(1):42–6.

Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. Diabetes Metab. 2001; 27:535–42.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27(5):1047–53. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. Clin Infect Dis. 2004; 39(Suppl 2):S83–6.

Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower- limb arterial disease in diabetes. Diabetes Care. 2005; 28:2206–10.

Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds ME, Ismail K. Risk factors associated with adverse outcomes in a population-based prospective cohort study of people with their first diabetic foot ulcer. J Diabetes Complicat. 2007; 21(6):341–9.

Won SH, Chung CY, Park MS, et al. Risk factors associated with amputation-free survival in patient with diabetic foot ulcers. Yonsei Med J. 2014; 55(5):1373–8.

Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. Foot Ankle Int. 2013a; 34:351–8.

Wukich DK, Hobizal KB, Raspovic KM, Rosario BL. SIRS is valid in discriminating between severe and moderate diabetic foot infections. Diabetes Care. 2013b; 36:3706–11.

Wukich DK, Raspovic KM, Suder NC. Patients with diabetic foot disease fear major lower-extremity amputation more than death. Foot Ankle Spec. 2018; 11:17–21.

Yesil S, Akinci B, Yener S, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: single center experience in a large Turkish cohort. Hormones (Athens). 2009; 8(4):286–95.

Young BA, Maynard C, Reiber G, Boyko EJ. Effects of ethnicity and nephropathy on lower-extremity amputation risk among diabetic veterans. Diabetes Care. 2003; 26(2):495–501.

Yue DK, McLennan S, Marsh M, et al. Effects of experimental diabetes, uremia, and malnutrition on wound healing. Diabetes. 1987; 36:295–9.

Zequera M, Stephan S. The “Parotec” foot pressure measurement system and its calibration procedures. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006; 1:4135–9.

Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. Diabetes Care. 2004; 27:942–6.

فصل ۸

اهمیت رطوبت[1] پوست

خلاصه

حفظ رطوبت کافی پوست در مدیریت زخم حیاتی است، زیرا پوست خشک ممکن است ترک بخورد و شکاف ایجاد کند و در نتیجه آسیب پذیری در برابر زخم و عفونت افزایش یابد. سیستم عصبی به عنوان منبع اصلی حفظ رطوبت کافی پوست در پاهای دیابتی در نظر گرفته شده است. با این حال، هیچ مطالعه بالینی برای ارزیابی تأثیر سیستم عصبی بر رطوبت[2] پوست انجام نشده است. علاوه بر این، تجربه مؤلف نشان می‌دهد که پوست بیماران مبتلا به پای دیابتی با سطوح پایین فشار اکسیژن از طریق پوست ($TcPO_2$)[3] بسیار خشک، زبر، براق و پوسته پوسته می‌باشد. می‌توان فرض کرد که ریز جریان (میکروسیرکولاسیون[4]) نیز ممکن است نقش مهمی در حفظ رطوبت کافی در بیماران مبتلا به دیابت داشته باشد. مؤلف چندین مطالعه بالینی انجام داده است تا به این مسائل مهم که قبلاً مورد توجه قرار نگرفته است، بپردازد. در این فصل، اهمیت اندازه‌گیری سطح رطوبت پوست بر اساس نتایج این مطالعات ارائه شده است. رطوبت پوست در بیماران دارای پاهای دیابتی تحت تأثیر میکروسیرکولیشن بیشتر از عملکرد عصب محیطی قرار دارد. پیش از بازسازی

1. Hydration

۲- هیدراتاسیون یا آبرسانی پوست به میزان رطوبت موجود در پوست اشاره دارد که برای سلامت و ظاهر آن بسیار مهم است.

3. Transcutaneous oxygen pressure ($TcPO_2$)

4. Microcirculation

عروق[1] اندام تحتانی (بازگرداندن جریان خون در شریان‌های مسدود شده) به نظر می‌رسد که سطح رطوبت پوست برای پیش‌بینی پتانسیل بهبودی زخم کاربردی‌تر از $TcPO_2$ باشد. حداقل مقدار رطوبت پوست مورد نیاز برای بهبود زخم در زخم‌های دیابتی را می‌توان ۲۱ a.u[2] تنظیم کرد.

پوست انسان یک عضو است که از لایه‌های مرکب بافتی تشکیل شده است و به عنوان یک مانع فیزیکی و شیمیایی اساسی در برابر محیط خارجی عمل می‌کند. بیرونی‌ترین لایه پوست یا لایه‌ی شاخی پوست یا اِستراتوم کورنِئوم[3] میزان از دست دادن آب را تنظیم می‌کند و بافت زنده زیرین را در برابر عوامل بیماری‌زا وآسیب‌های محیطی محافظت می‌کند. هنگامی که لایه شاخی دچار پارگی شود، عملکرد خود را از دست می‌دهد و در تنظیم میزان از دست رفتن آب یا جلوگیری از عفونت با پاتوژن‌های خارجی در بافت زنده زیرین ناکارآمد می‌شود. به همین دلیل، حفظ یکپارچگی پوست به ویژه در بیماران دیابتی ضروری است.

متون علمی گسترده‌ای بر اهمیت رطوبت کافی پوست در حفظ یکپارچگی آن تأکید کرده‌اند. پاپاناس[4] و همکاران نشان دادند که که پوست به طور غیرعادی خشک دچار شکاف می‌شود که این امر آسیب پذیری در برابر زخم و عفونت افزایش می‌دهد. علاوه بر این، بولتون و همکاران[5] رابطه قوی بین خشکی پوست و زخم‌های پوستی پیدا کردند. پوست با رطوبت کافی به عنوان یک مانع اولیه در برابر پاتوژن‌های خارجی عمل می‌کند و محیط بهینه‌ای برای بهبودی مؤثر زخم ایجاد می‌نماید. مدت‌ها مشاهده شده است که در مقایسه با زخم‌های پوستی، زخم‌های مخاطی، که در محیط مرطوب بهبود می‌یابند، با کمترین اسکار ترمیم می‌یابند و بازگشت زودهنگام به سطح بیان پایه سیتوکین‌های التهابی را نشان می‌دهند. این مشاهدات بر اهمیت رطوبت اپیتلیال در ترمیم زخم را تأکید می‌کند. بنابراین، توازن سطح رطوبت پوست نه تنها به عنوان یک مدافع اصلی یکپارچگی پوست بلکه به عنوان تنظیم کننده تعادل و ثبات پوست در ترمیم زخم اهمیت دارد.

خشکی پوست در بیماران مبتلا به دیابت

اختلال سلولی با هایپرگلیسمی مرتبط است. کراتینوسیت‌ها در شرایط هایپرگلیسمی کاهش می‌یابند. سطوح بالای گلیسمی به شدت بر تعادل و ثبات پوست تأثیر می‌گذارد و باعث مهار تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت‌ها می‌شود. رطوبت پوست به‌وسیله سه عامل محلول در آب در لایه شاخی تنظیم می‌شود: آمینواسیدها، سرامیدها[6] و چربی‌های سباسه[7]. تغییر در فنوتیپ کراتینوسیت‌ها باعث عدم تعادل در ترکیب لایه شاخی می‌شود: سطوح پایین‌تری از تری گلیسیریدها و سطوح بالاتری از سرامیدها، کلسترول و اسیدهای چرب. ساکای و همکاران[8] نشان دادند که موش‌های دیابتی سطوح نرمالی از آمینواسیدها و سرامیدها را بیان می‌کنند؛ با این حال، سطوح تری گلیسیریدها در لایه شاخی کاهش یافته بود. کاهش ترشح تری گلیسیریدها ممکن است به رطوبت ناقص پوست در بیماران مبتلا به دیابت نسبت داده شود. بنابراین، خشکی پوست، که به عنوان خشکی غیرطبیعی و پوسته پوسته شدن

1. Recanalization
2. Arbitrary units
3. Stratum corneum
4. Papanas et al.
5. Boulton et al.
6. Ceramides
7. Sebaceous lipids
8. Sakai et al.

پوست تعریف می‌شود، یک اختلال پوستی شایع است که به طور مکرر در بیماران دیابتی مشاهده می‌شود. در نهایت، ممکن است پوست ترک خورده و شکاف‌هایی ایجاد کند که به عنوان یک دروازه بالقوه برای ورود باکتری‌ها عمل کرده و آسیب پذیری در برابر زخم و عفونت را افزایش دهد. بنابراین، حفظ رطوبت کافی پوست در بیماران مبتلا به دیابت حیاتی است.

عوامل مرتبط با رطوبت پوست

عملکرد عصبی به عنوان منبع اصلی برای حفظ رطوبت کافی پوست در نظر گرفته شده است. انواع مختلفی از نوروپاتی محیطی بسته به نوع آسیب عصب (یعنی حرکتی، حسی یا خود مختار) شناسایی شده است. بر اساس مفهوم سنتی تعریق و رطوبت پوست، فعالیت غدد عرق توسط بخش سیستم سمپاتیک کنترل می‌شود؛ به طور خاص، رشته‌های عصبی کولینرژیک پس از سمپاتیک که استیل کولین آزاد می‌کند و باعث افزایش تولید عرق می‌شوند. با این حال، شواهد تحقیقاتی کافی وجود ندارد که نشان دهد رطوبت پوست تحت تأثیر عملکرد عصب است.

عملکرد عصب نمی‌تواند یک شرط کافی برای حفظ رطوبت پوست باشد. به عبارت دیگر، عملکرد طبیعی اعصاب محیطی به تنهایی تضمین کننده‌ی یک محیط مرطوب در پاهای دیابتی نیست.

سطح رطوبت تحت تأثیر بسیاری از عوامل دیگر به جز فعالیت غدد عرق قرار دارد، از جمله: عملکرد اپیدرمی در تعادل وثبات پوستی[1]، به ویژه فعالیت‌های مکانیکی و ساختاری کانال‌های یونی اپیتلیال که میزان از دست رفتن آب را تنظیم می‌کنند، تنش هایپر اسموتیک که به انتشار از طریق کانال‌های یونی مربوط می‌شود، و عملکرد مانع برای جلوگیری از از دست رفتن رطوبت از طریق محتوای بالای لیپید در لایه‌ی شاخی. در سراسر بدن، تعادل سدیم به طور شدید از طریق ترکیب کانال‌های خاص سدیم و آکواپورین ها[2] (کانال‌های مخصوص آب) تنظیم می‌شود، که به طور غیر مستقیم غلظت سدیم را از طریق حمل و نقل آب تنظیم می‌کنند؛ بنابراین، عملکرد عصب ممکن است ارتباط قابل توجهی با سطح رطوبت پوست در پاهای دیابتی نداشته باشد. علاوه بر این، گزارش‌های متعددی درباره رطوبت پوست وجود دارد که تأثیر انتقال مایع بین بافتی[3] از طریق مکانیسم باز شدن کلاژن درمی را مورد بحث قرار می‌دهد. مک‌گی و همکاران[4] نشان دادند که باز شدن کلاژن (یعنی تغییر شکل فیبرهای کلاژن) ورود آب را تسریع می‌کند و رطوبت پوست را تعیین می‌نماید. کلاژن ماتریکس خارج سلولی عروق خونی را سازماندهی و حمایت می‌کند. در درم، ساختار دسته‌ای کلاژن تبادل آب و مواد مغذی را بین خون، لنف، شبکه سلولی بین بافتی و لایه‌های اپیدرمی واسطه‌گری می‌کند. وقتی میکروسیرکولیشن به خوبی حفظ می‌شود، حمل و نقل آب از طریق مکانیسم از هم باز شدن کلاژن به طور روان صورت می‌گیرد، و پتانسیل بالاتر رطوبت و ورود سریع مایع می‌تواند با ایجاد گرادیان‌های کشش سطحی و کاهش مقاومت در برابر جریان موضعی توضیح داده شود؛ بنابراین، سطح رطوبت کافی پوست می‌تواند حفظ شود. با این حال، زمانی که میکروسیرکولیشن ضعیف است، انتقال مایع بین خون، لنف، شبکه سلولی بین بافتی و لایه‌های

۱- سلول‌های اپیدرمی با مکانیسم‌هایی که به کنترل از دست دادن آب کمک می‌کنند؛ در حفظ رطوبت و سلامت کلی پوست نقش دارند.

2. Aquaporins
3. Interstitial fluid
4. McGee et al.

اپیدرمی کارآمد نیست. از این رو، بیماران با میکروسیرکولیشن ضعیف ممکن است سطوح رطوبت پوست کمتری را نشان دهند.

مؤلف چندین مطالعه انجام داده است تا به این مسائل مهم که قبلاً مورد توجه قرار نگرفته است، بپردازد.

تأثیر نوروپاتی و میکروآنژیوپاتی[1] بر رطوبت پوست

سیستم عصبی به عنوان منبع اصلی حفظ رطوبت کافی پوست در نظر گرفته شده است. نوروپاتی محیطی، به دلیل آسیب به اعصاب سمپاتیک کوچک، منجر به کاهش کارایی غدد عرق و پاسخ سودوموتور[2] (کاهش کنترل سیستم عصبی خودمختار بر فعالیت غدد عرق در پاسخ به عوامل مختلف محیطی و فردی) می‌شود. این موضوع می‌تواند به نرمی و انعطاف‌پذیری پوست آسیب بزند و به این ترتیب می‌تواند در بیماران مبتلا به پاهای دیابتی به زخم منجر شود. از نظر تئوری، عملکرد عصب محیطی باید با سطح رطوبت پوست مرتبط باشد، زیرا غدد عرق توسط فیبرهای C سمپاتیک کولینرژیک سودوموتور، پس گانگلیونی و بدون میلین[3] عصب دهی می‌شوند. با این حال، هیچ مطالعه بالینی برای ارزیابی تأثیر عملکرد عصب محیطی بر رطوبت پوست انجام نشده است. علاوه بر این، تجربه مؤلف نشان می‌دهد که پوست بیماران با میکروسیرکولاسیون آسیب دیده به طرز شدیدی خشک، زبر، براق و پوسته پوسته است. بر اساس این یافته بالینی، فرض شده است که عملکرد میکروواسکولار نیز ممکن است نقش مهمی در حفظ رطوبت کافی پاهای دیابتی داشته باشد.

مطالعه بالینی

در این مطالعه تأثیر سیستم عصبی محیطی و میکروواسکولار بر رطوبت پوست ارزیابی شده و تأثیر این دو عملکرد را بر رطوبت پوست پای دیابتی مقایسه شده است.

روش کار

رطوبت پوست به طور عینی با استفاده از دستگاه کورنئومتری[4] (Corneometry device; Elasticity & Moisture Sensor; Bomtech Electronics Co., Seoul, Korea) بر روی سطح پشتی پا ارزیابی شد (شکل ۱-۸). حتی در مواردی که زخم در سمت پشتی کف پا قرار داشت، سطح رطوبت پوست در نزدیک‌ترین نقطه مجاور زخم در پشت پا اندازه گیری شد. همه اندازه‌گیری‌ها تحت شرایط آب و هوایی استاندارد (دما، ۱±۲۵ درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۵±۵۰ درصد) توسط یک محقق آموزش دیده و با تجربه انجام شد. درجه خشکی پوست به صورت شدید، متوسط یا قابل قبول درجه بندی شد. شدید به عنوان داشتن مقادیر کورنئومتری کمتر از a.u ۲۱ تعریف شد. متوسط به عنوان داشتن مقادیر کورنئومتری a.u ۳۰-۲۱ تعریف شد. قابل قبول به عنوان داشتن مقادیر کورنئومتری a.u ۳۰< تعریف شد.

ارزیابی نوروپاتی محیطی شامل ارزیابی تست حسی کمی با استفاده از تست مونوفیلامنت[5] ۵/۰۷/۱۰ گرم و تست EMG/NCV بود. تست مونوفیلامنت سِمس

1. Microangiopathy
2. Sudomotor refers to the nerves that stimulate the sweat glands to produce sweat
3. Sudomotor, postganglionic, unmyelinated cholinergic sympathetic C fibers
4. Corneometry device
5. Monofilament test

واینستاین[1] در ده نقطه مختلف روی هر پا انجام شد، همانطور که توصیه می‌شود. مقادیر EMG/NCV فیبرهای حسی و حرکتی نیز توسط یک فیزیوتراپیست در بخش توانبخشی ثبت شد. بر اساس پیشنهادات کارآزمایی کنترل و عوارض دیابت، معیارهای زیر به عنوان معیارهای تشخیصی نوروپاتی دیابتی در نظر گرفته شدند: دامنه عصب پشت ساقی یا عصب سورال[2] کمتر از ۵ μV، دامنه عصب حسی مدین[3] کمتر از ۱۰ μV، دامنه عصب حرکتی پرونئال کمتر از ۱ mV، تأخیر بیش از ۶ میلی ثانیه یا سرعت هدایت کمتر از ۴۰ m/s است، تأخیر موج F وجود ندارد یا بیش از ۵۵ میلی ثانیه است، رفلکس H وجود ندارد و فیبریلاسیون باید در عضلات اندام تحتانی مشاهده شود. درجه نوروپاتی دیابتی به شدید، متوسط یا قابل قبول درجه بندی شد. شدید به عنوان داشتن مقادیر تست مونوفیلامنت <۷، با یافته‌های نوروپاتی مثبت در تست EMG/NCV تعریف شد. متوسط به عنوان داشتن مقادیر تست مونوفیلامنت <۷، با یافته‌های نوروپاتی منفی در تست EMG/NCV، یا مقادیر تست مونوفیلامنت ≤۷، با یافته‌های نوروپاتی مثبت در تست EMG/NCV تعریف شد. قابل قبول به عنوان داشتن مقادیر تست مونوفیلامنت ≤۷، با یافته‌های نوروپاتی منفی در تست EMG/NCV تعریف شد.

برای ارزیابی میکروسیرکولاسیون پا، سطح فشار نسبی اکسیژن از طریق پوست ($TcPO_2$) پا با استفاده از PF 5040 $TcPO_2$ (PeriFlux System 5040; Perimed AB, Stockholm, Sweden)، همراه با برنامه PeriSoft (PeriSoft for Windows 2.50; Perimed AB) اندازه‌گیری شد. اندازه گیری $TcPO_2$ در همان محلی که کورنئومتری در آن انجام شد، صورت گرفت. درجه میکروسیرکولاسیون به شدید، متوسط یا قابل قبول درجه بندی شد. شدید به عنوان داشتن مقادیر $TcPO_2$ کمتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه تعریف شد. متوسط به عنوان داشتن مقادیر $TcPO_2$ ۴۰-۲۱ میلی‌متر جیوه تعریف شد. قابل قبول به عنوان داشتن مقادیر $TcPO_2$ بیشتر از ۴۰ میلی‌متر جیوه تعریف شد.

نتایج

زیر گروه بیماران با سطح رطوبت پوست قابل قبول تمایل به وضعیت میکروسیرکولاسیون قابل قبولی داشتند (۶۸/۲ درصد از بیماران). هرچند، تنها ۳۱/۸ درصد از بیماران در این زیر گروه وضعیت نوروپاتی دیابتی قابل قبولی را نشان دادند. در زیرگروه خشکی شدید، بیشترین نسبت بیماران (۴۳/۲ درصد) میکروآنژیوپاتی شدید را نشان دادند. هرچند، تنها ۱۲/۵ درصد از بیماران در این زیر گروه نوروپاتی محیطی شدید را نشان دادند. بین هیدراتاسیون پوست و میکروسیرکولاسیون همبستگی معنی داری وجود داشت (p<۰/۰۰۱). با این حال، بین رطوبت پوست و عملکرد اعصاب محیطی همبستگی معنی داری وجود نداشت (p= ۰/۳۳۸).

بنابراین، نتایج این مطالعه نشان داد که رطوبت پوست بیشتر تحت تأثیر میکروسیرکولاسیون به جای عملکرد اعصاب محیطی، در پای دیابتی است.

1. Semmes-Weinstein
2. Sural nerve
3. Median sensory



شکل ۱-۸. سه زیر گروه هیدرتاسیون پوست (الف) هیدراتاسیون ضعیف (a.u ۴) (ب) هیدراتاسیون متوسط (a.u ۲۳) (ج) هیدراتاسیون قابل قبول (a.u ۳۹).

سطح رطوبت پوست و ترمیم زخم دیابت

اکسیژن رسانی کافی به بافت یک عامل اساسی در مدیریت زخم پای دیابتی است. $TcPO_2$ در سراسر جهان برای ارزیابی سطح اکسیژن بافت استفاده می‌شود. $TcPO_2$ به عنوان قابل اعتمادترین و حساس‌ترین وسیله برای ارزیابی پتانسیل ترمیم زخم در پاهای دیابتی شناخته شده است.

پوستی که به اندازه کافی هیدراته شده است، یکپارچگی خود را حفظ می‌کند و به عنوان یک مانع اولیه در برابر پاتوژن‌های خارجی عمل می‌کند و ممکن است باعث بهبود مؤثر زخم شود. با این حال، خشکی پوست، که به عنوان خشکی غیرطبیعی و پوسته پوسته شدن پوست تعریف می‌شود، یک اختلال پوستی شایع است که غالباً در بیماران دیابتی مشاهده می‌شود. گزارش شده است که خشکی پوست به شدت با دیابت ارتباط دارد. ساکای و همکاران[1] و ماسدو و همکاران[2] پیشنهاد کردند که بیماران دیابتی تمایل دارند که رطوبت پوست کمتری داشته باشند. همانطور که ذکر شد، سطوح بالای گلیسمی به شدت بر تعادل و ثبات پوست تأثیر می‌گذارد و موجب مهار تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت‌ها می‌شود. تغییر در فنوتیپ کراتینوسیت‌ها باعث عدم تعادل در ترکیب لایه شاخی می‌شود. کاهش ترشح تری گلیسرید ممکن است بر رطوبت ناکافی پوست در دیابت تأثیر بگذارد. علاوه بر این، هنگامی که اکسیژن رسانی بافت ضعیف است، انتقال مایع بین خون، لنف، شبکه سلولی بین بافتی و لایه‌های اپیدرمی ناکارآمد است. بنابراین، بیماران با سطوح کاهش یافته رطوبت پوست ممکن است انتظار اکسیژن رسانی ضعیف بافت را داشته باشند و تمایل دارند که پتانسیل ترمیم زخم ضعیفی را نشان دهند.

مطالعه بالینی

همانطور که در بخش قبل نشان داده شد، رطوبت پوست در بیماران پای دیابتی به طور قابل توجهی تحت تاثیر $TcPO_2$ است. بر اساس این یافته، این فرضیه مطرح شد که سطح رطوبت پوست، علاوه بر $TcPO_2$، ممکن است نقش مهمی در نتایج ترمیم زخم پای دیابتی داشته باشد. مطالعه‌ای برای گزارش اثر سطح هیدراتاسیون پوست بر بهبود زخم دیابتی و مقایسه اثر آن با سطح $TcPO_2$، که به عنوان قابل اعتمادترین پارامتر برای پیش بینی پتانسیل ترمیم زخم

1. Sakai et al.
2. Macedo et al.

در بیماران دیابتی شناخته می‌شود، طراحی شد.

روش کار

رطوبت پوست و مقادیر $TcPO_2$ در اولین بازدید از در اولین مراجعه به مرکز زخم دیابتی در مؤسسه مؤلف اندازه‌گیری شد و به عنوان داده‌های پایه استفاده شد. اگر بیماران تحت بازسازی عروق (آنژیوپلاستی ترانس لومینال از راه پوست، PTA)[1] قرار می‌گرفتند، مقادیر اندازه گیری شده در هفته چهارم به عنوان داده‌های پس از PTA استفاده شد.

رطوبت پوست به عنوان ضعیف، متوسط یا قابل قبول درجه بندی شد. هیدراتاسیون ضعیف به عنوان داشتن مقادیر کورنئومتری کمتر از a.u ۲۰ تعریف شد. متوسط به عنوان داشتن مقادیر کورنئومتری a.u ۲۹-۲۰ تعریف شد. قابل قبول به عنوان داشتن مقادیر کورنئومتری $\leq$ a.u ۳۰ تعریف شد.

اکسیژن رسانی بافت نیز به عنوان ضعیف، متوسط یا قابل قبول درجه بندی شد. اکسیژن رسانی ضعیف بافت به عنوان داشتن مقادیر $TcPO_2$ کمتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه تعریف شد. اکسیژن رسانی بافتی متوسط و قابل قبول به ترتیب دارای مقادیر $TcPO_2$ ۲۰-۳۹ میلی‌متر جیوه و $\leq$ ۴۰ میلی‌متر جیوه تعریف شدند.

نتایج ترمیم زخم به عنوان ترمیم یافته بدون آمپوتاسیون، با آمپوتاسیون جزئی یا آمپوتاسیون ماژور درجه بندی شد. نتایج ترمیم زخم با استفاده از چهار پارامتر مقایسه شد: رطوبت پوست در ابتدا، $TcPO_2$ در ابتدا، رطوبت پوست پس از PTA، و $TcPO_2$ پس از PTA.

رطوبت پوست و $TcPO_2$ همانطور که در بخش قبل توضیح داده شد اندازه گیری شدند.

نتایج

هر سه زیر گروه (ترمیم یافته بدون آمپوتاسیون، با آمپوتاسیون جزئی یا آمپوتاسیون ماژور) برای عوامل رطوبت پایه پوست، $TcPO_2$ پایه، رطوبت پوست پس از PTA، و $TcPO_2$ پس از PTA ارتباط آماری معنی داری با نتایج ترمیم زخم نشان دادند. به طور خاص، سطح پایه رطوبت پوست، رطوبت پوست پس از PTA، و $TcPO_2$ پس از PTA روندهای خطی قابل توجهی را با نتایج ترمیم زخم نشان دادند ($p<$ ۰/۰۰۰۱). با این حال، $TcPO_2$ پایه معنی دار نبود ($p=$ ۰/۱۰۱۷).

برای تعیین پارامتر غالب در ابتدا، سطح پایه رطوبت پوست و $TcPO_2$ پایه به طور همزمان ارزیابی شد. سطح پایه رطوبت پوست نسبت به حالت $TcPO_2$ پایه ارتباط قوی تری با نتیجه ترمیم زخم داشت (به ترتیب $p =$ ۰/۰۰۱۸ و $p =$ ۰/۰۰۸۹). با توجه به پارامتر غالب پس از PTA، $TcPO_2$ پس از PTA ارتباط آماری معنی داری با نتیجه ترمیم زخم نسبت به رطوبت پوست پس از PTA نشان داد (به ترتیب $p <$ ۰/۰۰۰۱ و $p =$ ۰/۰۸۲۲).

برای مقایسه اثرات نسبی در برابر آمپوتاسیون ماژور، نسبت شانس بین نتایج ترمیم زخم و هر متغیر پیش‌بینی کننده محاسبه شد. افزایش در مقادیر پایه رطوبت پوست و $TcPO_2$ پس از PTA کاهش آماری قابل توجهی را در بروز آمپوتاسیون ماژور نشان داد.

---

1. Percutaneous transluminal angioplasty (PTA)

در نتیجه، سطح رطوبت پوست ممکن است به عنوان یک پیش بینی کننده برای پتانسیل ترمیم زخم در بیماران دیابتی استفاده شود. به طور خاص، سطح رطوبت پوست قبل از بازسازی عروق ممکن است در پیش بینی نتایج بهبود زخم نسبت به $TcPO_2$ برتر باشد. به عبارت دیگر، قبل از بازسازی عروق، سطح هیدراتاسیون پوست ممکن است در پیش بینی پتانسیل ترمیم زخم مفیدتر از $TcPO_2$ باشد، زیرا پیش‌بینی میزان افزایش $TcPO_2$ پس از بازسازی عروق در مقایسه با سطح $TcPO_2$ پایه دشوار است. تأثیر دیگر این مطالعه بر مراقبت از بیمار این است که پتانسیل ترمیم زخم را می‌توان به سادگی با استفاده از اندازه گیری رطوبت پوست به عنوان جایگزینی برای اندازه گیری $TcPO_2$ پیش بینی کرد. روش اندازه گیری $TcPO_2$ دست و پا گیر است و به تجهیزات گران قیمت و پرسنل آموزش دیده نیاز دارد. از سوی دیگر، کورنئومتری روشی ثابت و کارآمد برای تعیین رطوبت پوست با اندازه‌گیری محتوای آب در لایه شاخی پوست به روشی مستقیم است. به علاوه، حتی زمانی که تجهیزات اندازه گیری $TcPO_2$ در دسترس نباشد، پتانسیل ترمیم زخم ممکن است با استفاده از کورنئومتری پیش بینی شود.

مقدار آستانه رطوبت پوست برای پیش بینی بهبودی زخم دیابتی

اگر چه $TcPO_2$ به طور گسترده به عنوان یک پیش بینی کننده قابل اعتماد پتانسیل ترمیم زخم در بیماران مبتلا به دیابت شناخته شده است، اندازه گیری $TcPO_2$ پیچیده و نیازمند تجهیزات گران قیمت و پرسنل آموزش دیده است. همان طور که در بخش‌های قبلی نشان داده شد، رطوبت پوست در بیماران مبتلا به زخم دیابتی بیشتر تحت تاثیر میکروسیرکولاسیون است تا عملکرد اعصاب محیطی، و رطوبت پوست قبل از بازسازی عروق ارتباط بیشتری با نتیجه ترمیم زخم نسبت به $TcPO_2$ نشان داد. بنابراین، سطح رطوبت پوست قبل از بازسازی عروق به نظر می‌رسد در پیش بینی ترمیم زخم مفیدتر از $TcPO_2$ باشد. با این حال، هیچ مطالعه‌ای هنوز مقدار آستانه دقیق سطح رطوبت پوست در بیماران مبتلا به پای دیابتی را تعیین نکرده است.

مطالعه بالینی

مؤلف مطالعه‌ای را برای تعیین مقدار آستانه‌ی سطح رطوبت پوست که می‌تواند ترمیم زخم را در بیماران دیابتی تسهیل کند، انجام داد.

روش کار

نتایج بالینی بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی که در مرکز زخم دیابت موسسه مؤلف تحت درمان قرار گرفتند به شرح زیر درجه بندی شد: بهبودی بدون آمپوتاسیون (گروه ترمیم یافته) و ترمیم با آمپوتاسیون جزئی یا ماژور (گروه آمپوتاسیون). مقادیر رطوبت پوست اندازه گیری شده در اولین بازدید به عنوان داده‌ی پایه استفاده شد. آنالیز مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) [1] برای ارزیابی توانایی مقادیر رطوبت پوست برای پیش بینی نتایج ترمیم زخم از استفاده شد.

نتایج

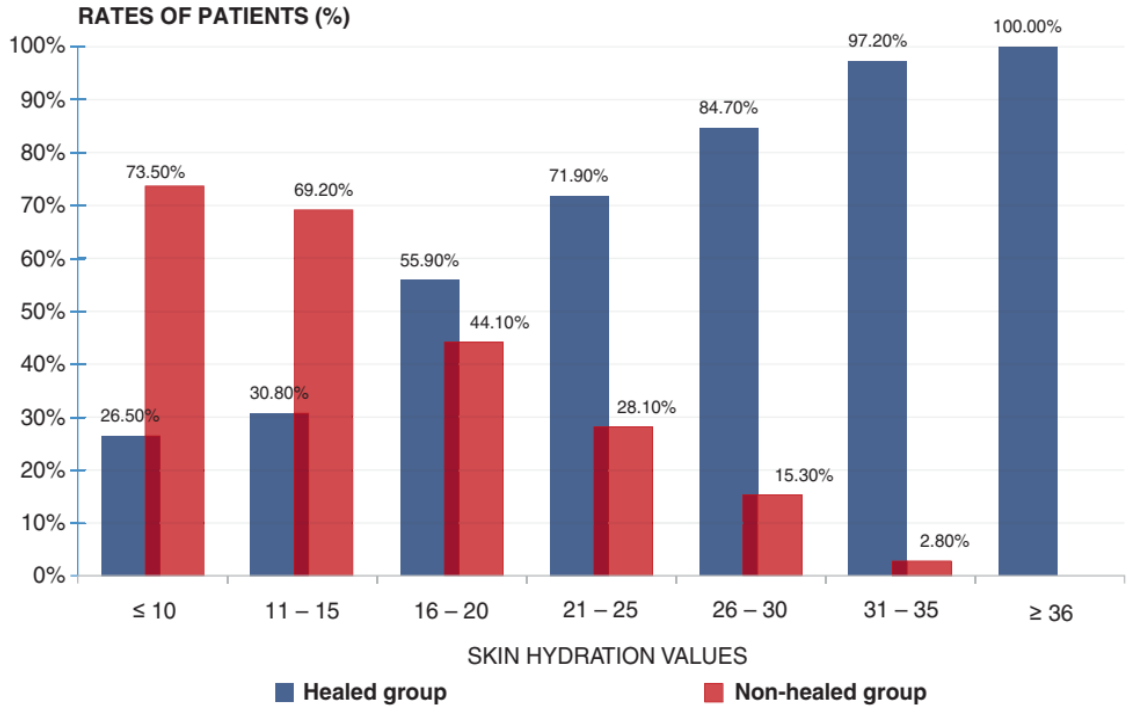
مقدار میانگین رطوبت پوست بیماران شرکت کننده a.u ۲۲/۴ ± ۷/۷ بود. رطوبت پوست تمایل داشت که به ترتیب در گروه‌های ترمیم یافته و آمپوتاسیون کاهش

1. Receiver operating characteristic

یابد. مقادیر میانگین رطوبت پوست در گروه ترمیم یافته و آمپوتاسیون به ترتیب ۷/۴ ± ۲۵/۰ a.u و ۵/۷ ± ۱۷/۵ بود. مقدار رطوبت پوست با نتیجه ترمیم زخم به طور معنی‌داری ارتباط داشت (p<۰/۰۰۱).

به منظور تجزیه و تحلیل تفاوت‌های روند، مقادیر رطوبت پوست به هفت گروه با فاصله ۵ a.u طبقه بندی شدند و سپس با گروه‌های نتیجه ترمیم زخم مقایسه گردید. نسبت رطوبت پوست در محدوده‌ی ۱۶–۲۰ a.u یا بیشتر در گروه ترمیم یافته نسبت به گروه آمپوتاسیون بود (شکل ۲–۸). برعکس، سطح رطوبت پوست کمتر از ۱۶–۲۰ a.u، نرخ گروه آمپوتاسیون به طور قابل توجهی بیشتر از گروه ترمیم یافته بود. در گروه بیماران با رطوبت پوست بیشتر از ۳۶ a.u، آمپوتاسیون انجام نشد. این تفاوت‌ها معنی دار بود (p<۰/۰۰۱).

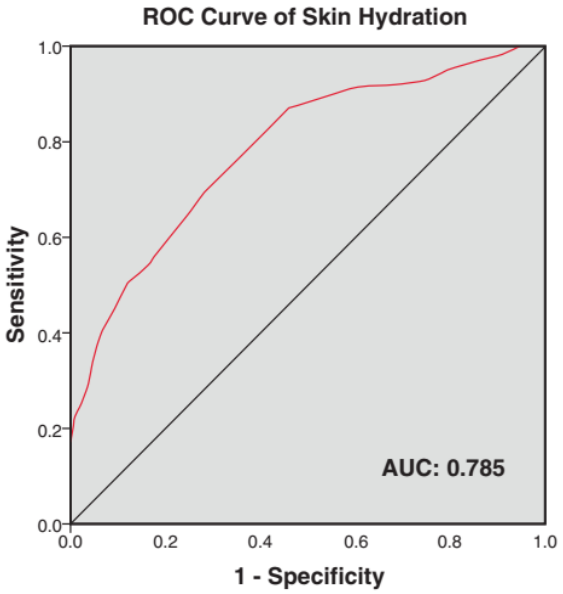
توانایی مقادیر رطوبت پوست برای پیش بینی ترمیم زخم با استفاده از منحنی‌های ROC تجزیه و تحلیل شد (شکل ۳–۸). سطح زیر منحنی (AUC)[1] ۰/۷۸۵ بود (p<۰/۰۰۱)، فواصل اطمینان ۹۵ درصد ۰/۷۵۴ و ۰/۸۱۷ بود، و حداکثر شاخص یودن[2] برابر با ۱/۴ بود که مربوط به مقدار ۲۱ a.u آستانه بحرانی[3] بود. حساسیت ۷۱/۷ درصد، ویژگی ۶۹/۵ درصد، ارزش اخباری مثبت ۵۴/۷ درصد و ارزش اخباری منفی ۸۲/۷ درصد بود.



شکل ۲–۸. میزان سرعت ترمیم بدون آمپوتاسیون در گروه‌های ترمیم یافته و آمپوتاسیون با افزایش مقدار رطوبت افزایش می‌یابد. به ویژه، مقدار رطوبت پوست بیشتر و مساوی ۲۰ a.u به طور قابل توجهی بروز آمپوتاسیون جزئی و ماژور را کاهش داد.

1. Area under the curve (AUC)
2. Youden's index
3. Critical cutoff value

در نتیجه، مقادیر رطوبت پوست را می‌توان به عنوان پارامتری برای پیش بینی پتانسیل ترمیم زخم در پای دیابتی استفاده کرد. مقادیر رطوبت پوست کمتر یا مساوی ۲۰ a.u با میزان قابل توجه بالاتر آمپوتاسیون همراه است. بنابراین، حداقل مقدار رطوبت پوست مورد نیاز برای ترمیم زخم‌های دیابتی را می‌توان ۲۱ a.u تنظیم کرد. علاوه بر این، مشخص شد که نتایج مطالعه با نتایج مطالعه قبلی که تأثیر سیستم عصبی محیطی و میکروسیرکولاسیون را بر رطوبت پوست مقایسه کرده بود، مطابقت دارد. در حالی که تفاوت معنی داری در سطوح رطوبت پوست و مقادیر $TcPO_2$ بین دو گروه ترمیم یافته و آمپوتاسیون وجود داشت، از نظر نوروپاتی بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت.



شکل ۳-۸. منحنی مشخصه عملکرد گیرنده رطوبت پوست در پیش بینی نتایج بهبود زخم. منحنی با حساسیت (y-value) و [1-specificity] (x-value) رسم شد. سطح زیر منحنی ۰/۷۸۵ بود (p<۰/۰۰۱).

اهمیت اندازه گیری رطوبت پوست

احتمال دستیابی به ترمیم یا آمپوتاسیون یکی از بزرگترین نگرانی‌ها برای بیماران مبتلا به زخم‌های پای دیابتی است. علاوه بر این، متخصصان زخم از توانایی پیش‌بینی نتایج زخم‌ها بر اساس عوامل خطر اصلی بهره مند خواند شد. پیش بینی بهتر نتایج زخم می‌تواند به تعیین برنامه‌های درمانی کمک کند. آمپوتاسیون باعث ناتوانی عملکردی و کاهش کیفیت زندگی بیمار می‌شود که ارتباط تنگاتنگی با مرگ و میر دارد. اگر ابزاری برای پیش بینی پتانسیل ترمیم زخم در مراحل اولیه درمان وجود داشته باشد، برنامه ریزی و اجرای یک استراتژی درمانی بسیار سودمند خواهد بود.

شیوع دیابت در سراسر جهان تقریباً ۱۰ درصد از جمعیت بزرگسال تخمین زده می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که ۱۵ تا ۲۵ درصد از بیماران دیابتی در طول دوره بیماری دچار زخم پا می‌شوند. زخم‌های پا در دیابت دارای یک زمینه التهاب مزمن هستند. علاوه بر این، افزایش شرایط هیپوکسیک موضعی و پاسخ‌های سلولی ناکارآمد به هیپوکسی از عوامل بیماری زایی هستند که می‌توانند به تأخیر در ترمیم زخم کمک کنند. زخم‌های پای دیابتی که به طور مزمن التیام نیافته اند، در نهایت می‌توانند به نیاز به آمپوتاسیون جزئی یا ماژور اندام تحتانی منجر شوند. این روند باعث ناتوانی‌های عملکردی جدی و کاهش قابل توجه کیفیت زندگی می‌شود که ارتباط نزدیکی با مرگ و میر دارد. بنابراین، بیماران مبتلا به زخم‌های پای دیابتی استرس قابل توجهی را در مورد ترمیم ضعیف زخم تجربه می‌کنند و پیش‌بینی پتانسیل ترمیم زخم از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است.

بر اساس نتایج سه مطالعه ارائه شده در این فصل، عملکرد میکروسیرکولاسیون به طور قابل توجهی با رطوبت پوست در بیماران مبتلا به زخم‌های دیابتی

مرتبط است، در حالی که نوروپاتی این طور نیست. سطح رطوبت پوست قبل از بازسازی عروق اندام تحتانی به نظر می‌رسد در پیش بینی ترمیم زخم مفیدتر از $TcPO_2$ باشد. هر چند، پس از بازسازی عروق، $TcPO_2$ با ترمیم زخم بیشتر از رطوبت پوست مرتبط است. بنابراین، اندازه گیری رطوبت پوست در مراحل اولیه درمان برای پاهای دیابتی می‌تواند از اهمیت بالایی برخوردار باشد که می‌توان آن را در عمل بالینی اعمال کرد. ترمیم کامل زخم در بیماران مبتلا به پای دیابتی با مقدار رطوبت پوست کمتر یا مساوی a.u ۲۰ احتمالاً دشوار خواهد بود.

تشخیص زودهنگام در مواردی که نتیجه ضعیفی مانند آمپوتاسیون پیش بینی می‌شود، ضروری است. برای کاهش میزان مثبت و منفی کاذب، بسیار مهم است که احتمال پیش‌آزمون نتیجه ضعیف، معاینه بالینی و هرگونه آزمایش دیگری که در زمان ارزیابی موجود است، مد نظر قرار گیرد. بنابراین، استفاده از روش رطوبت پوست برای پیش بینی پتانسیل ترمیم زخم ممکن است به‌عنوان یک روش کمکی ارزش کافی داشته باشد. با سطوح ضعیف رطوبت پوست، مهم است که در نظر داشته باشیم که عروقی نیز ممکن است ضعیف باشد. در چنین مواردی، آزمایش $TcPO_2$ برای تعیین اکسیژن رسانی بافت توصیه می‌شود و در صورت تشخیص عوارض، باید درمان یا مداخله شدید در نظر گرفته شود. شناسایی زود هنگام و تشخیص مناسب ایسکمی و اختلال در میکروسیرکولاسیون اندام تحتانی در مراکز بالینی حائز اهمیت است.

موارد احتیاط

کورنئومتری یک روش معتبر و کارآمد برای تعیین رطوبت پوست با اندازه گیری محتوای آب لایه شاخی است. این روش مزایای متعددی در مقایسه با $TcPO_2$ دارد از جمله چندین مزیت از جمله تکرارپذیری بالا، سهولت اجرا، زمان اندازه گیری کوتاه و صرفه اقتصادی. بسیاری از محققان از کورنئومتری برای ارزیابی سطح رطوبت پوست استفاده کرده اند. با این حال، هیچ اتفاق نظری در مورد مقادیر کورنئومتری برای درجه بندی رطوبت وجود ندارد. هاینریش و همکاران[1] سیستم درجه بندی خود را به صورت زیر پیشنهاد کردند: پوست بسیار خشک با واحدهای کورنئومتر زیر a.u ۳۰، پوست خشک بین a.u ۳۰ تا ۴۰ و پوست نرمال بالاتر از a.u ۴۰.

با این حال، افراد مورد مطالعه به طور کلی از سلامت خوبی برخوردار بودند و پوست سالم داشتند و کورنئومتری بر روی ساعد انجام شد، که به وضوح محل وریدی تری نسبت به پشت پاها است. بارل و همکاران[2] نیز تفاوت‌های منطقه‌ای در موضعی پوست را یافتند. پیشانی و کف دست‌ها دارای مقادیر رطوبت بالایی هستند، در حالی که شکم، ران و ساق پا مقادیر رطوبت کمتری داشتند. پاپاناس و همکاران[3] گزارش کردند که سطح متوسط رطوبت پوست در بیماران دیابتی a.u ۳/۹ ± ۲۶ /۷ بود. در مطالعات مؤلف، حدود تعیین شده بر اساس مطالعات قبلی بود.

هنگامی که از کورنئومتری برای اندازه گیری سطح رطوبت پوست استفاده می‌شود، باید از توصیه‌های موجود پیروی کرد. ناحیه آناتومیک، مدل دستگاه و محیط متغیرهایی هستند که می‌توانند بر رطوبت پوست تأثیر بگذارند. توصیه می‌شود که حداقل سه اندازه گیری در همان محل با استفاده از همان مدل دستگاه

1. Heinrich et al.
2. Barel et al.
3. Papanas et al.

انجام شود. به ویژه، رطوبت اتاق باید ثابت نگه داشته شود، و برخی از روش‌های نرمال سازی پیشنهاد شده است. راهنمای ارزیابی رطوبت پوست شامل استاندارد سازی اندازه‌گیری‌ها مربوط به محیط به شرح زیر است: انجام اندازه گیری‌ها تحت شرایط مناسب محیطی، نگهداری دمای محیط به حد کافی پایین برای به حداقل رساندن تولید عرق، و در حالت ایده آل، رطوبت نسبی بین ۴۰ تا ۶۰ درصد. پاهای افراد نیز باید قبل از اندازه گیری‌ها خشک شوند.

بر اساس مطالعات مؤلف که در این فصل ارائه شده است، سطح رطوبت پوست قبل از بازسازی عروق اندام تحتانی نسبت به $TcPO_2$ در پیش بینی نتایج ترمیم زخم برتر است. با این حال، این توصیه به این معنی نیست که نیازی به اقدام برای افزایش پرفیوژن اندام بر اساس سطح پایه رطوبت پوست نیست. $TcPO_2$ به طور گسترده‌ای به عنوان قابل اعتمادترین پیش بینی کننده ترمیم زخم در بیماران دیابتی شناخته شده است. در صورت مشاهده مشکل، باید قبل از اقدام به آمپوتاسیون، یک روش بازسازی عروق انجام شود. در واقع، نتایج این مطالعه که اثرات رطوبت پوست و $TcPO_2$ را بر ترمیم زخم دیابتی مقایسه کرد، همچنین نشان داد که به دنبال بازسازی عروق، سطح رطوبت پوست به اندازه $TcPO_2$ در پیش‌بینی ترمیم زخم موثر نبود، زیرا تغییرات در رطوبت پوست پس از PTA به اندازه تغییرات $TcPO_2$ پس از PTA نبود. اندازه گیری سطح رطوبت پوست برای پیش بینی پتانسیل ترمیم زخم باید به عنوان یک روش کمکی استفاده شود.

منابع

Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. J Vasc Surg. 1995;22(4):485–92.

Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy.Postgrad Med J. 2006;82(964):95–100.

Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol. 2010;9(8):807–19.

Barel A. Measurement of epidermal capacitance. In: Handbook of non-invasive methods and the skin; 1995. p. 165–170.

Bauer TW, Bedair H, Creech JD, et al. Hip and knee section, diagnosis, laboratory tests: proceedings of international consensus on orthopedic infections. J Arthroplast. 2019; 34: S351–S9.

Berardesca E. Bioengineering of the skin: methods and instrumentation. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1995.

Berardesca E. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. Skin Res Technol. 1997; 3:126–32.

Bishop S, Walker M, Rogers A, Chen W. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface. J Wound Care. 2003; 12:125–8.

Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(Suppl 1): S3–6.

Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, et al. Diabetic wound-healing science. Medicina (Kaunas). 2021; 57:57.

Climov M, Bayer LR, Moscoso AV, et al. The role of der- mal matrices in treating inflammatory and diabetic wounds. Plast Reconstr Surg. 2016; 138:48S.

Courage W. Hardware and measuring principle: Corneometer. In: Elsner P, Beradesca E, Maibach HI, editors. Bioengineering of the skin: water and the stratum corneum. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 171–5.

Davis FM, Kimball A, Boniakowski A, Gallagher K. Dysfunctional wound healing in diabetic foot ulcers: new crossroads. Curr Diab Rep. 2018; 18:2.

Deli G, Bosnyak E, Pusch G, et al. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. Neuroendocrinology. 2013;98(4):267–80.

Doi SAR. Using and interpreting diagnostic tests with quantitative results. In: SAR D, Williams GM, editors. Methods of clinical epidemiology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 67–78.

El Khouli RH, Macura KJ, Barker PB, et al. Relationship of temporal resolution to diagnostic performance for dynamic contrast enhanced MRI of the breast. J Magn Reson Imaging. 2009; 30:999–1004.

P, Berardesca E, Maibach HI. Bioengineering of the skin: water and the stratum corneum. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1994.

Gandhi PG, Rao GH. Detection of neuropathy using a sudomotor test in type 2 diabetes. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2015; 5:1–7.

Geiss LS, Li Y, Hora I, et al. Resurgence of diabetes- related nontraumatic lower-extremity amputation in the young and middle-aged adult U.S. Population. Diabetes Care. 2019; 42:50–4.

Gin Baudoin R, Raffaitin CH, Rigalleau V, Gonzalez C. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation. Diabetes Metab. 2011;37(6):527–32.

Goodfield MJ, Millard LG. The skin in diabetes mellitus. Diabetologia. 1988;31(8):567–75.

Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. Diabetes Metab. 2011;37(5):377–88.

Heinrich U, Koop U, Leneveu-Duchemin MC, et al. Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical-, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). Int J Cosmet Sci. 2003; 25:45–53.

Imokawa G, Kuno H, Kawai M. Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator. J Invest Dermatol. 1991; 96:845–51.

Jude EB, Unsworth PF. Optimal treatment of infected diabetic foot ulcers. Drugs Aging. 2004; 21:833–50.

Jung JA, Yoo KH, Han SK, et al. Influence of negative-pressure wound therapy on tissue oxygenation in diabetic feet. Adv Skin Wound Care. 2016;29(8):364–70.

Kilo S, Berghoff M, Hilz M, Freeman R. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. Neurology. 2000;54(6):1246–52.

Kim HR, Han SK, Rha SW, et al. Effect of percutaneous transluminal angioplasty on tissue oxygenation in ischemic diabetic feet. Wound Repair Regen. 2011; 19:19–24.

Lai CCK, Md Nor N, Kamaruddin NA, et al. Comparison of transepidermal water loss and skin hydration in diabetics and nondiabetics. Clin Exp Dermatol. 2021;46:58–64.

Lee TY, Kim KB, Han SK, et al. Skin hydration level as a predictor for diabetic wound healing: a retrospective study. Plast Reconstr Surg. 2019; 143:848e–56e.

Levick JR. Capillary filtration-absorption balance recon- sidered in light of dynamic extravascular factors. Exp Physiol. 1991;76(6):825–57.

Low PA. Evaluation of sudomotor function. Clin Neurophysiol. 2004;115(7):1506–13.

Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. Muscle Nerve. 2006;34(1):57–61.

Macedo GM, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. Diabetol Metab Syndr. 2016;8(1):63.

Mayrovitz HN, Larsen PB. Functional microcirculatory impairment: a possible source of reduced skin oxygen tension in human diabetes mellitus. Microvasc Res. 1996;52(2):115–26.

Mayrovitz HN, Volosko I, Sarkar B, Pandya N. Arm, leg, and foot skin water in person with diabetic mellitus in relation to HBA1c assessed by tissue dielectric constant technology measured at 300 MHz. J Diabetes Sci Technol. 2017;2(3):584–9.

McGee MP, Morykwas M, Shelton J, Argenta L. Collagen unfolding accelerates water influx, determining hydration in the interstitial matrix. Biophys J. 2012;103(10):2157–66.

Michener LA, Walsworth MK, Doukas WC, Murphy KP. Reliability and diagnostic accuracy of 5 physical examination tests and combination of tests for subacromial impingement. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90: 1898–903.

Muizzuddin N, Hellemans L, Van Overloop L, et al. Structural and functional differences in barrier properties of African American, Caucasian and east Asian skin. J Dermatol Sci. 2010; 59:123–8.

Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. Aesthet Plast Surg. 2008;32(1):82–92.

Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. Korean J Anesthesiol. 2022; 75:25–36.

Namgoong S, Yang JP, Han SK, et al. Influence of peripheral neuropathy and Microangiopathy on skin hydration in the feet of patients with diabetes mellitus. Wounds. 2019; 31:173–8.

Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. Dermatol Ther. 2003;16(3):254–9.

Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodel- ling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3(5):349–63.

O'goshi K, Iguchi M, Tagami H. Functional analysis of the stratum corneum of scalp skin: studies in patients with alopecia areata and androgenetic alopecia. Arch Dermatol Res. 2000; 292:605–11.

Papanas N, Maltezos E. The diabetic foot: established and emerging treatments. Acta Clin Belg. 2007;62(4): 230–8.

Papanas N, Papazoglou D, Papatheodorou K, Maltezos E. Evaluation of a new foam to increase skin hydration of the

foot in type 2 diabetes: a pilot study. Int Wound J. 2011;8(3):297–300.

Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. J Diabetes Complicat. 2011;25(1):44–51.

Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. Exp Dermatol. 2008;17(12):1063–72.

Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA. Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment. Int J Low Extrem Wounds. 2004;3(1):16–21.

Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin bar- rier function. Dermatol Ther. 2004;17(Suppl 1):43–8. Sakai S, Endo Y, Ozawa N, et al. Characteristics of the epidermis and stratum corneum of hairless mice with experimentally induced diabetes mellitus. J Invest Dermatol. 2003; 120:79–85.

Sakai S, Kikuchi K, Satoh J, et al. Functional proper- ties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. Br J Dermatol. 2005; 153:319–23.

Schultz G, Mozingo D, Romanelli M, Claxton K. Wound healing and TIME: new concepts and scientific applications. Wound Repair Regen. 2005; 13: S1–S11.

Taylor BV, Dyck PJ. Classification of the diabetic neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Diabetic neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 407–14.

Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, et al. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. Diabet Med. 2009;26(3):302–5.

Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010;33(10):2285–93.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med. 1995;122(8):561–8.

Triebskorn A, Gloor M. Noninvasive methods for the determination of skin hydration. In: Frosch PJ, Kligman AM, editors. Noninvasive methods for the quantification of skin functions: an update on methodology and clinical applications. Berlin: Springer- Verlag; 1993. p. 43–55.

Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003;26(5):1553–79.

Wang YR, Margolis D. The prevalence of diagnosed cutaneous manifestations during ambulatory diabetes visits in the United States, 1998–2002. Dermatol. 2006; 212:229–34.

فصل ۹

عفونت، دبریدمان و بیوفیلم

خلاصه

عفونت زخم باعث تأخیر در ترمیم زخم می‌شود و حتی ممکن است از ترمیم زخم جلوگیری کند. مدیریت عفونت زخم برای ترمیم موفق زخم اهمیتی بسیار دارد. برای مدیریت صحیح عفونت‌های زخم، ابتدا باید تشخیص دقیقی از آنچه که یک زخم عفونی را تشکیل می‌دهد، انجام شود. روش‌های تشخیصی مختلفی برای عفونت زخم در این فصل ارائه شده است. پس از شناسایی ارگانیسم مسبب، پزشک باید مناسب‌ترین مداخله را برای کاهش بار میکروبی زخم تعیین کند. گزینه‌های موجود شامل درمان‌های ضد میکروبی، دبریدمان و درمان‌های کمکی است. دبریدمان نقش مهم و حیاتی در مدیریت عفونت‌های زخم دارد. دبریدمان بافت نکروزه به کاهش بار میکروبی زخم کمک می‌کند و همچنین ممکن است اثربخشی ضد میکروبی و آنتی بیوتیک‌های موضعی را افزایش دهد. شش نوع اصلی دبریدمان وجود دارد که عبارتند از: اتولیتیک[1]، آنزیمی[2]، بیولوژیکی، مکانیکی، دبریدمان‌های جراحی سرپایی[3] و بستری[4]. دبریدمان جراحی بستری برای عفونت‌های شدید از جمله استئومیلیت یا سپسیس مورد استفاده قرار می‌گیرد و معمولاً با یک دوره مصرف آنتی بیوتیک همراه است. هر یک از دبریدمان‌ها در این فصل به طور مفصل توضیح داده شده است. بیوفیلم یک مفهوم نسبتاً جدید

1. Autolytic
2. Enzymatic
3. Sharp debridement
4. Surgical debridement

در زمینه عفونت و التیام زخم است. اگرچه تحقیقات علمی در مورد بیوفیلم زخم در حال افزایش است، اما تا به امروز اطلاعات کمی در مورد استراتژی‌های مؤثر در مدیریت آن وجود دارد. روش مؤلف برای درمان بیوفیلم زخم نیز ارائه شده است.

عفونت به عنوان نفوذ و تکثیر میکروارگانیسم‌ها در بافت‌های بدن، به ویژه آن هایی که باعث آسیب سلولی موضعی می‌شوند، تعریف می‌شود. ارگانیسم عفونی را پاتوژن می‌نامند. التهاب، پاسخ میزبان به عفونت است.

سه پارامتر کلیدی که توسعه عفونت را تعیین می‌کنند عبارتند از: تعداد میکروارگانیسم‌ها، توانایی بیماری زایی میکروارگانیسم‌ها[1] و مقاومت میزبان[2]. مقاومت میزبان مهم‌ترین عامل برای گسترش عفونت به شمار می‌رود. پوست دارای چندین مکانیسم داخلی برای محافظت از بدن در برابر عفونت‌ها است. PH اسیدی پوست، از رشد میکروب‌ها جلوگیری می‌کند. سلول‌های اپیتلیال و لیپیدها یک سد محافظتی در برابر نفوذ میکروبی ایجاد می‌کنند. سلول‌های ایمنی (نوتروفیل‌های پلی مورفونوکلئر، سلول‌های لانگرهانس و ماکروفاژها) پاتوژن‌ها را از بین می‌برند. میکرو فلور ساکن پوست نیز از بدن در برابر ارگانیسم‌های بیماری زا محافظت می‌کند.

عواملی که خطر عفونت را افزایش می‌دهند عبارتند از: آسیب به یکپارچگی پوست، پوست خشک و ترک خورده، تغییرات در عملکرد سد دفاعی، ویژگی‌های میزبان (دیابت، تغذیه، استروئیدها و غیره)، ایسکمی و وجود کیست‌های اپیدرمی یا بقایای خارجی (شکل ۱-۹).

غلظت‌های بالا از میکروب‌ها به چهار روش اثر منفی بر روی میزبان دارند. اول، میکروب‌ها با سلول‌های میزبان برای دسترسی به اکسیژن و مواد مغذی موجود رقابت می‌کنند. دوم، اگزوتوکسین‌های باکتریایی ممکن است سیتوتوکسیک باشند و منجر به اختلال یا مرگ سلول‌های میزبان شوند. سوم، اندوتوکسین‌های باکتریایی ممکن است فرآیندهای التهابی میزبان را فعال کرده و تولید متالوپروتئینازهای ماتریکس را افزایش دهند. چهارم، عفونت‌های زخم به تأخیر در ترمیم زخم منجر شده و ممکن است حتی از ترمیم آن جلوگیری کنند.

میکروب‌های ایجادکننده عفونت ممکن است یا اندوژن باشند، به این معنی که قسمتی از میکروفلور طبیعی هستند، یا اگزوژن، به این معنی که از محیط خارجی هستند. عفونت اکتسابی در حین بستری بودن فرد در بیمارستان به عنوان عفونت بیمارستانی شناخته می‌شود.

برای مدیریت صحیح عفونت‌های زخم، ابتدا باید به اجماعی درباره آنچه که یک زخم عفونی را تشکیل می‌دهد، دست یافت. برخی مفاهیم مشترک وجود دارند که رابطه میزبان و باکتری را در ارتباط با عفونت زخم توضیح می‌دهند. وجود میکروب‌های غیرتکثیرشونده‌ای که میکروفلور طبیعی پوست را تشکیل می‌دهند، آلودگی نامیده می‌شود. پوست سالم ممکن است به تعداد باکتری تا 10^3 میکروب در هر گرم بافت آلوده شود بدون اینکه واکنش منفی در بافت ایجاد کند. کلونیزاسیون زخم زمانی اتفاق می‌افتد که میکروفلور به سطح بدن چسبیده و به تکثیر بپردازد تا کلونی‌ها را تشکیل دهد، اما به طور منفی بر فرد تأثیر نمی‌گذارد یا

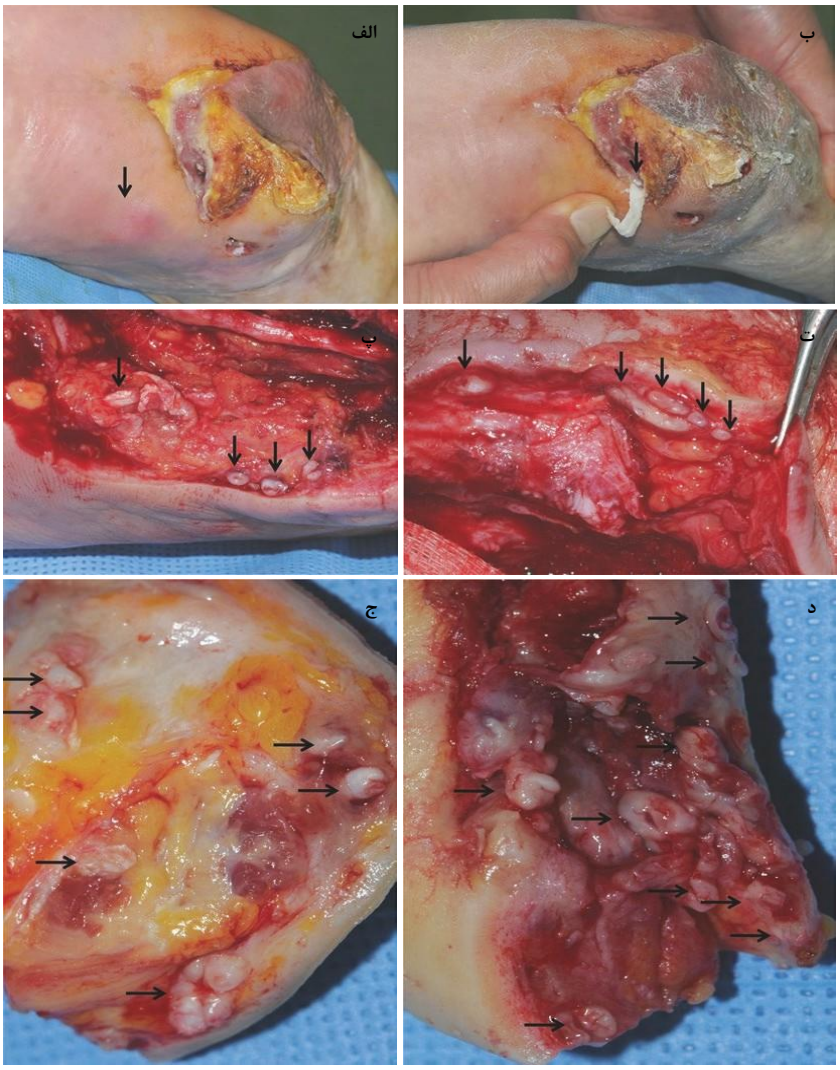
---

1. Virulence

2. Host resistance

واکنشی از میزبان القا نمی‌کند (شکل ۲-۹).

کلونیزاسیون بحرانی (عفونت پیش بالینی یا پیش عفونت) نقطه عطف تئوریک است که در آن تعداد باکتری‌ها به یک بار میکروبی تبدیل می‌شود و وضعیت زخم را بدون داشتن علائم و نشانه‌های عفونت بدتر می‌کند. بدتر شدن وضعیت زخم علیرغم مراقبت‌های مناسب، نشانگر کلونیزاسیون بحرانی است (شکل‌های ۳-۹ و ۴-۹). عفونت زخم زمانی رخ می‌دهد که میکروارگانیسم‌ها تکثیر می‌شوند و به بافت‌های زنده بدن حمله می‌کنند. عفونت زخم معمولاً زمانی رخ می‌دهد که تعداد باکتری موجود در بافت به 10^5 میکروب در هر گرم بافت برسد (شکل ۵-۹). با این حال، همانطور که قبلا توضیح داده شد، تعداد باکتری‌ها تنها یکی از سه عنصر کلیدی است که پیش تر توضیح داده شد. برخی انواع باکتری‌ها نسبت به سایرین مضرتر هستند و وجود آن‌ها به هر میزان نیاز به مداخله برای عفونت دارد. همچنین باید به مقاومت میزبان توجه کرد. در حالی که آلودگی و کلونیزاسیون وضعیت‌های طبیعی محسوب می‌شوند، کلونیزاسیون بحرانی و عفونت این‌گونه نیستند.



شکل ۱-۹. (الف) عفونت زخم (فلش) در زیر ناحیه پوست سباسه پخش شده است. (ب) یک ماده پنیر مانند (کراتین) که با فشار از ناحیه تخلیه می‌شود. (پ و ت) پس از دبریدمان جراحی، کیست‌های اپیدرمی متعدد (پیکان ها) در معرض دید قرار گرفتند. (ج و د) نماهای نزدیک.



شکل ۲–۹. یک زخم آلوده (یا کلونیزاسیون) که بهبود طبیعی زخم را نشان می‌دهد.



شکل ۳–۹. یک زخم به شدت کلونیزاسیون شده



شکل ۴–۹. برخی از بسترهای زخم ممکن است مخلوطی از حالت کلونیزاسیون و کلونیزاسیون بحرانی باشد. سمت چپ و راست این زخم به ترتیب حالت‌های کلونیزاسیون بحرانی و آلوده (یا کلونیزاسیون) را نشان می‌دهد.



شکل ۵-۹. زخم‌های عفونی

تشخیص

نشانه‌ها و علائم

نشانه‌ها و علائم عفونت نتیجه‌ای از مبارزه بین سیستم ایمنی بدن و ارگانیسم‌های مهاجم است. این پاسخ شبیه به علائم اصلی التهاب (قرمزی، گرما، تورم و درد) است، اما این علائم به دلیل افزایش بار میکروبی زخم معمولاً بیش از حد یا نامتناسب با اندازه و وسعت زخم هستند. به دلیل شباهت‌های ظاهری، گاهی اوقات یک التهاب طبیعی با عفونت زخم اشتباه گرفته می‌شود.

زخم ملتهب دارای حاشیه‌ای مشخص از اِریتم است. در مقابل، زخم عفونی دارای حاشیه‌ای نامشخص از اِریتم، مقدار نامتناسبی از اِریتم و احتمال وجود رگه‌های اِریتمی به سمت بالا است.

یک زخم ملتهب افزایش موضعی دما دارد. در بیمار با زخم عفونی، این پاسخ بیشتر می‌شود. گرما از محل آسیب دورتر می‌شود و این بیمار ممکن است افزایش سیستمیک در دمای بدن (تب) را نیز نشان دهد.

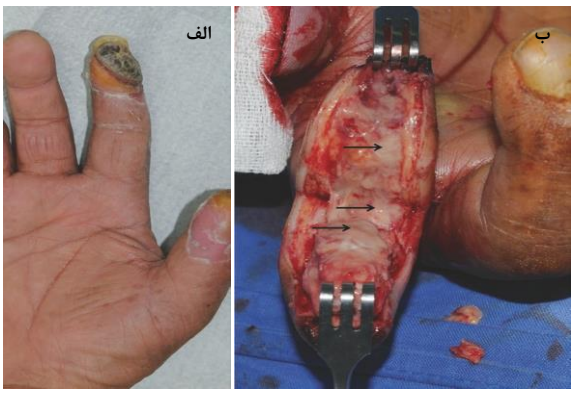
زخم ملتهب دارای مقدار کمی ادم متناسب با زخم است. در یک زخم عفونی، میزان ادم نسبت به اندازه زخم نامتناسب است. بافت اطراف زخم ممکن است سفت شده باشد.

زخم ملتهب ممکن است دردناک باشد. با این حال، افزایش سطح درد با عفونت زخم سازگار است.

گاهی اوقات یک عفونت ممکن است از نظر بالینی بی صدا یا ناپیدا[1] باشد. بیمارانی که دچار نقص سیستم ایمنی هستند یا پرفیوژن ناکافی دارند در معرض خطر بیشتری برای عفونت‌های بی صدا هستند (شکل‌های ۹-۶ و ۹-۷). بیماران مبتلا به نارسایی شدید شریانی نمونه بارزی از عفونت بی صدا می‌باشند. این بیماران ممکن است به دلیل جریان خون ناکافی به ضایعه، نتوانند پاسخ کافی به عفونت نشان دهند.



شکل ۹-۶. زخم‌های با عفونت‌های بی صدا (فلش ها). در نهایت زخم‌ها توسط بیوپسی عفونی شناخته شدند، اما هیچ علائمی از التهاب وجود نداشت.



شکل ۹-۷. اگرچه زخم علائم التهابی را نشان نمی‌داد (الف)، اما چندین محفظه چرکی (پیکان ها) در زیر پوست وجود داشت (ب).

کشت با سواب[2]

کشت با سواب می‌تواند برای تعیین تعداد و نوع باکتری‌های موجود در زخم استفاده شود. از مزایای

1. Silent or unapparent

2. Swab Culture

کشت با سواب نسبت به کشت بافت می‌توان به سادگی، عدم تروما و اجتناب از عمل جراحی اشاره کرد. علاوه بر این، کشت با سواب می‌تواند توسط پرستاران انجام شود. با این حال، درک این نکته مهم است که نتایج کشت با سواب ممکن است فقط منعکس کننده آلودگی سطحی یا کلونیزاسیون باشد نه عفونت میکروارگانیسمی.

کشت بیوپسی بافت[1]

کشت زخم، وجود یا عدم عفونت را تایید می‌کند. بیوپسی بافت، استاندارد طلایی برای کشت زخم است. نمونه‌های بیوپسی بافتی باید از یک بافت عمیق گرفته شوند زیرا میکروبیولوژی بافت‌های سطحی و عمقی معمولاً در زخم‌های مزمن متفاوت است (شکل ۸-۹). برخی از بسترهای زخم دارای عمق یکنواخت نیستند و سینوس‌ها یا تونل هایی را تشکیل می‌دهند که به بافت‌های عمیق تر نفوذ می‌کنند. نمونه‌ها برای زخم‌های تونلی باید از عمیق‌ترین نواحی گرفته شود (شکل‌های ۹-۹ و ۱۰-۹). بیوپسی استخوان، استاندارد طلایی در تشخیص استئومیلیت است.

آسپیراسیون مایع[2]

مایع زخم می‌تواند به داخل سرنگ برای تجزیه و تحلیل کشیده شود. مزیت آسپیراسیون مایع این است که این روش باکتری‌ها را درون بافت به جای سطح آن ارزیابی می‌کند. خطرات این روش شامل احتمال گسترش عفونت، احتمال تشکیل فیستول و آسیب به ساختارهای زیرین است.

آزمایش‌های خون[3]

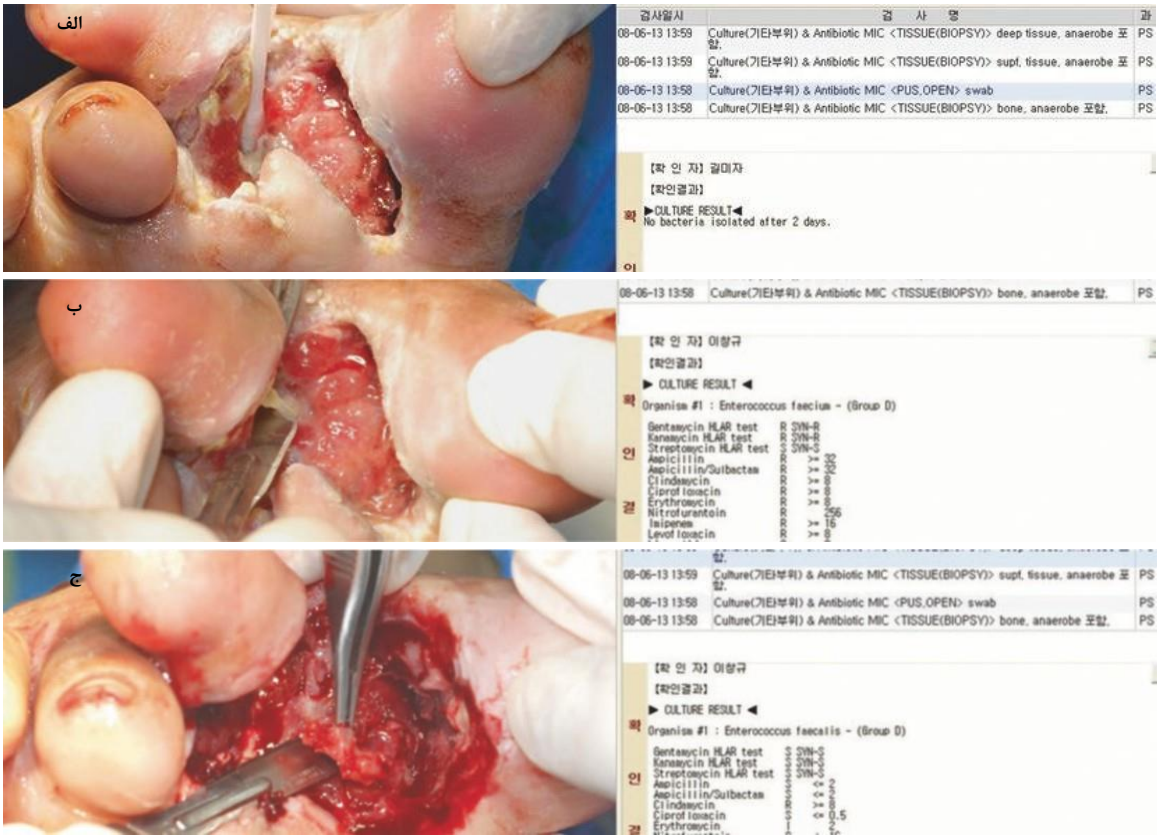
سرولوژی شامل شناسایی میکروب‌ها از طریق افزایش نشانگرهای التهابی یا وجود آنتی بادی‌های سرمی در فرد مبتلا به عفونت است. نشانگرهای التهابی خون، مانند تعداد گلبول‌های سفید (WBC)[4]، سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR)[5] و پروتئین واکنش گر C (CRP)[6]، معمولاً برای کمک به تشخیص عفونت استفاده می‌شوند.

مؤلف مطالعه‌ای را برای ارزیابی ارزش تشخیصی WBC، ESR و CRP در تشخیص عفونت پای دیابتی انجام داده است. نمونه‌های خون محیطی از ۱۱۳ بیمار مبتلا به زخم‌های پای دیابتی گرفته شد. عفونت پای دیابتی بر اساس کشت میکروبی از نمونه‌های بافت نرم و استخوان تشخیص داده شد. مقادیر مرجع تست‌ها ۴۵۰۰-۱۱۰۰۰ µl برای تعداد WBC، ۲۰-۰ میلی‌متر در ساعت (mm/h) برای ESR و ۵-۰ میلی گرم در لیتر (mg/ℓ) برای CRP. حساسیت‌ها[7]، ویژگی ها[8] و ارزش پیش بینی کنندگی مثبت و منفی[9] تست‌های آزمایشگاهی محاسبه و مقایسه شد. نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری در WBC، ESR و CRP بین گروه عفونی و گروه غیرعفونی وجود دارد. حساسیت WBC، ESR و CRP به ترتیب ۳۰، ۹۶ و ۸۴ درصد بود. ویژگی برای WBC، ESR وCRP به ترتیب ۸۶، ۱۴ و ۵۰ درصد بود. ارزش پیش بینی کنندگی مثبت به ترتیب ۸۸، ۷۸ و ۸۴ درصد و ارزش پیش بینی کنندگی منفی ۲۸، ۵۰ و ۵۰ درصد بود. بر اساس نتایج این مطالعه، می‌توان

---

1. Tissue Biopsy Culture
2. Fluid Aspiration
3. Blood Tests
4. White blood cell (WBC)
5. Erythrocyte sedimentation rate (ESR)
6. C-reactive protein (CRP)
7. Sensitivities
8. Specificities
9. Positive and negative predictive values

نتیجه گرفت کـه CRP روش مفیـدتری بـرای پـیش بینـی و تشـــخیص عفونـــت نســـبت بـــه WBC و ESR در بیمـــاران مبـــتلا بـــه زخـــم پـــای دیـــابتی اســـت (شکل‌های ۱۱-۹ و ۱۲-۹).



شکل ۸-۹. نتایج میکروبی کشت بافت می‌تواند با توجه به مکان‌های نمونه برداری بیوپسی متفاوت باشد. (الف) نتیجه کشت با سواب (ب) نتیجه کشت بافت سطحی (ج) نتیجه کشت بافت عمیق.



شکل ۹-۹. (الف) یک زخم مزمن باز. (ب) یک ماه بعد، عفونت زخم در محلی دور از زخم اصلی با تونل زدن عوامل بیماری زا در زیر پوست گسترش یافت (پیکان).



شکل ۱۰-۹. نمونه هایی از مجاری سینوسی یا تونل زدن در زخم‌های مزمن. عکس‌های سمت چپ زخم‌های اصلی قبل از دبریدمان هستند و عکس‌های سمت راست زخم‌ها بعد از دبریدمان جراحی هستند که مجاری سینوسی زخم‌ها را نشان می‌دهند.

تست‌های تصویربرداری[1]

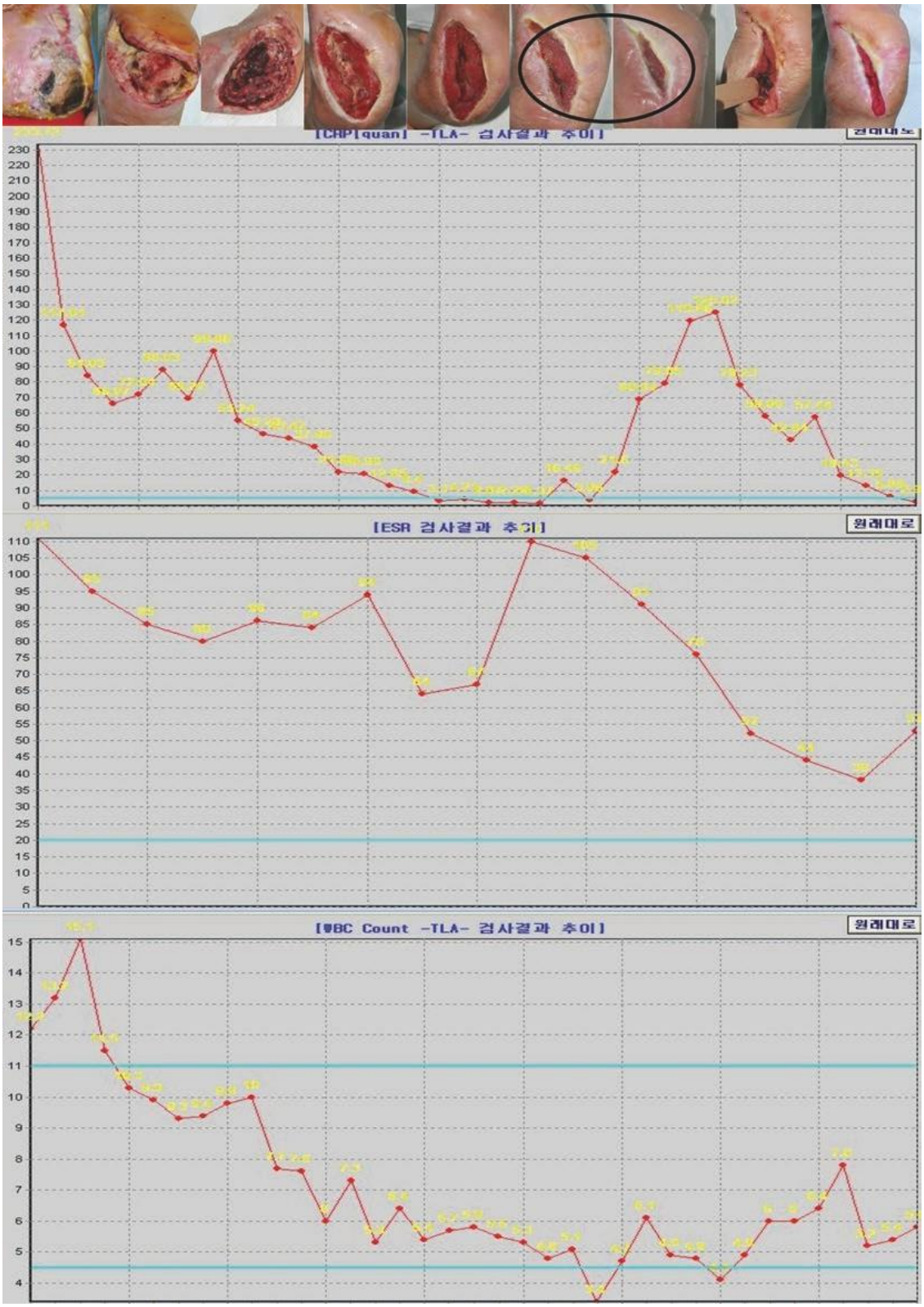
تست‌های تصویربرداری مانند رادیوگرافی ساده، سی تی اسکن، اسکن استخوان و MRI می‌توانند برای تشخیص وجود و میزان عفونت بافت نرم یا استئومیلیت مفید باشند. به ویژه، MRI برای تشخیص استئومیلیت که مزمن است و ریشه کنی آن دشوار است، مفید است (شکل‌های ۱۳-۹، ۱۴-۹، و ۱۵-۹). هنگامی که یک استخوان عفونی می‌شود، سلول‌های التهابی وارد ناحیه عفونی شده، ارگانیسم‌های عفونی را در بر می‌گیرند و آنزیم هایی را آزاد می‌کنند که استخوان را لیز می‌کند. بقایای استخوان و چرک حاصل به داخل عروق خونی در استخوان پخش می‌شود، جریان خون استخوان را مختل می‌کند و در نهایت نواحی از استخوان عفونی مُرده را تشکیل می‌دهد که به عنوان سِکستر[2] شناخته می‌شود. بنابراین، تشخیص زودرس استئومیلیت در مدیریت موفقیت آمیز عفونت مزمن زخم بسیار مهم است.

1. Imaging Tests

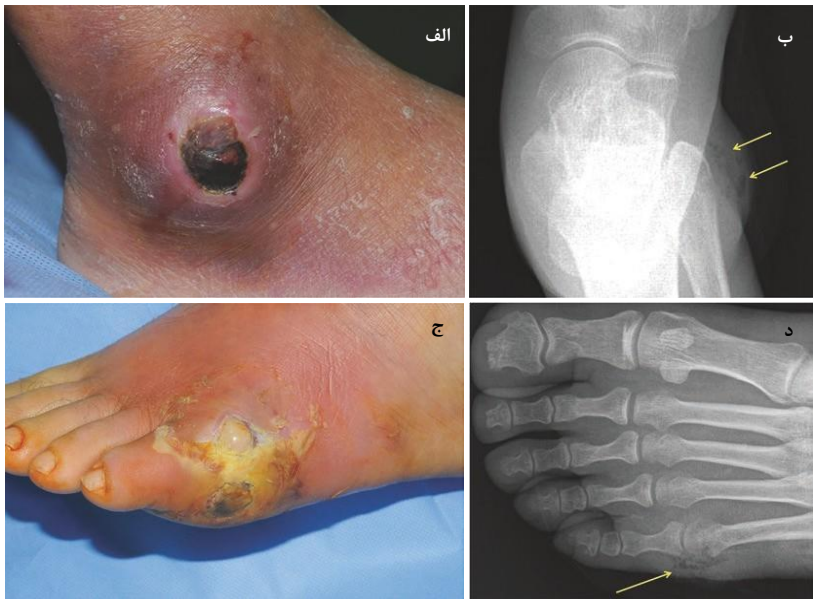
2. Sequestrum (plural noun: sequestra)



شکل ۱۱-۹. (الف) زخم پا به شدت عفونی. (ب-ج) عفونت زخم به تدریج با درمان ضد میکروبی و دبریدمان جراحی بهبود یافت. (ح) با این حال، عفونت زخم دوباره بدتر شد. (ه و ی). مجدداً پس از دبریدمان جراحی، عفونت زخم فروکش کرد.



شکل ۱۲-۹. سه نمودار تغییرات CRP، ESR و WBC را در طول زمان برای زخم شکل ۱۱-۹ نشان می‌دهد. دایره نشان دهنده زمانی است که عفونت زخم بدتر شده است. نمودارها نشان می‌دهند که CRP برای پیش بینی و تشخیص عفونت قابل اعتمادتر از WBC و ESR است.



شکل ۱۳-۹. نمای ظاهری و یافته‌های عکس ساده با اشعه ایکس عفونت باکتریایی تولید کننده‌ی گاز (پیکان ها). (الف و ب) زخم عفونی روی مالئول خارجی (ج و د) زخم عفونی در انگشت پنجم.



شکل ۱۴-۹. نمای ظاهری و یافته‌های عکس ساده با اشعه ایکس استئومیلیت (پیکان ها)



شکل ۱۵-۹. (الف) یک زخم مزمن دیابتی در انگشت چهارم. (ب) این زخم هیچ یافته غیر طبیعی (پیکان) از جمله تخریب استخوان در اشعه ایکس ساده را نشان نداد. (ج-ه) با این حال، استئومیلیت استخوان‌های فالانژیال انگشت چهارم (پیکان) توسط MRI تشخیص داده شد.

دستگاه تصویربرداری فلورسانس[1]

استاندارد طلایی برای شناسایی باکتری، کشت نمونه بافتی است. با این حال، کشت نمونه بافت، تهاجمی است و نیاز به مهارت در نمونه برداری دارد. علاوه بر این، این روش برای کشت باکتری و فرآیندهای آزمایشگاهی زمان‌بر و هزینه بر است. بیش از ۴۸ ساعت برای رشد باکتری مورد نیاز است. اخیراً از دستگاه تصویربرداری فلورسانس برای شناسایی آسان و سریع بار باکتریایی در زخم‌ها استفاده می‌شود. یک نمونه آن محصول MolecuLight i:X است (MolecuLight Inc.، کانادا؛ شکل ۱۶-۹). این دستگاه از این اصل اساسی استفاده می‌کند که وقتی برخی از پورفیرین‌های درون زای باکتری‌ها توسط نور القا بنفش (۴۰۵ نانومتر) تحریک می‌شوند، یک سیگنال فلورسانس قرمز را منتشر می‌کنند، در حالی که برخی دیگر، مانند سودوموناس آئروژینوزا، که پیووردین[2] تولید می‌کنند، سیگنال فلورسانس سیان[3] را منتشر می‌کند. این دستگاه قابل حمل با یک نور پس زمینه کم می‌تواند تصاویر رنگی فلورسانس در لحظه بگیرد. این دستگاه، باکتری‌ها با چگالی 10^4 CFU/g یا بیشتر را می‌تواند شناسایی کند (شکل‌های ۱۷-۹ و ۱۸-۹). چندین مطالعه، دقت تشخیصی MolecuLight i:X را گزارش کرده اند. با این حال، در اکثر مطالعات، نمونه‌ها با استفاده از تکنیک سواب جمع آوری شدند. دقت تشخیصی با بررسی همبستگی بین نتایج تصویربرداری فلورسانس و نتایج کمی واکنش زنجیره‌ای پلیمراز، که معمولاً در مراکز بالینی استفاده نمی‌شود، تعیین شد. مطالعات آن‌ها بر روی میانگین دقت تشخیصی MolecuLight i:X، حساسیت ۷۴ درصد (محدوده ۵۹-۱۰۰ درصد)، ویژگی ۸۸ درصد (محدوده ۱۰۰-۷۲ درصد)، ارزش پیش بینی کنندگی مثبت ۹۱ درصد (محدوده ۱۰۰-۶۷ درصد) و ارزش پیش بینی کنندگی منفی ۵۳ درصد (محدوده ۱۰۰-۳۲ درصد) را نشان داد.

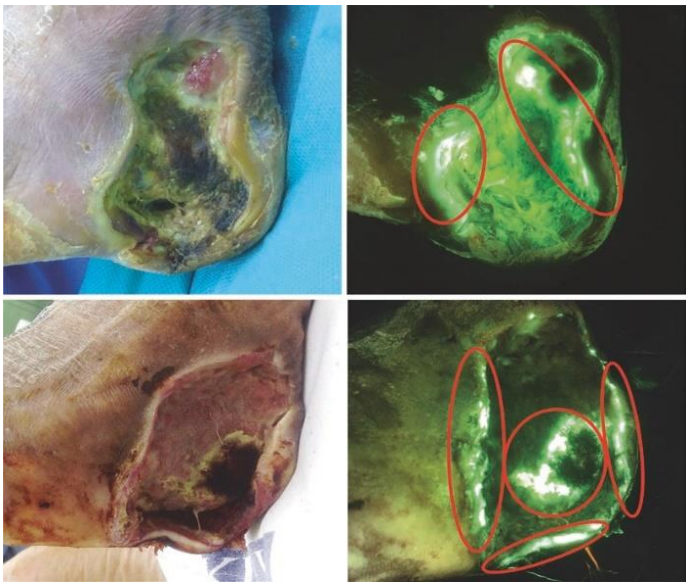
مطالعه بالینی

مطالعه‌ای توسط گروه مؤلف برای بررسی دقت تشخیصی دستگاه تصویربرداری فلورسانس با استفاده از سیستم کشت بافت که توسط اکثر بیمارستان‌ها اتخاذ شده است، انجام شد.

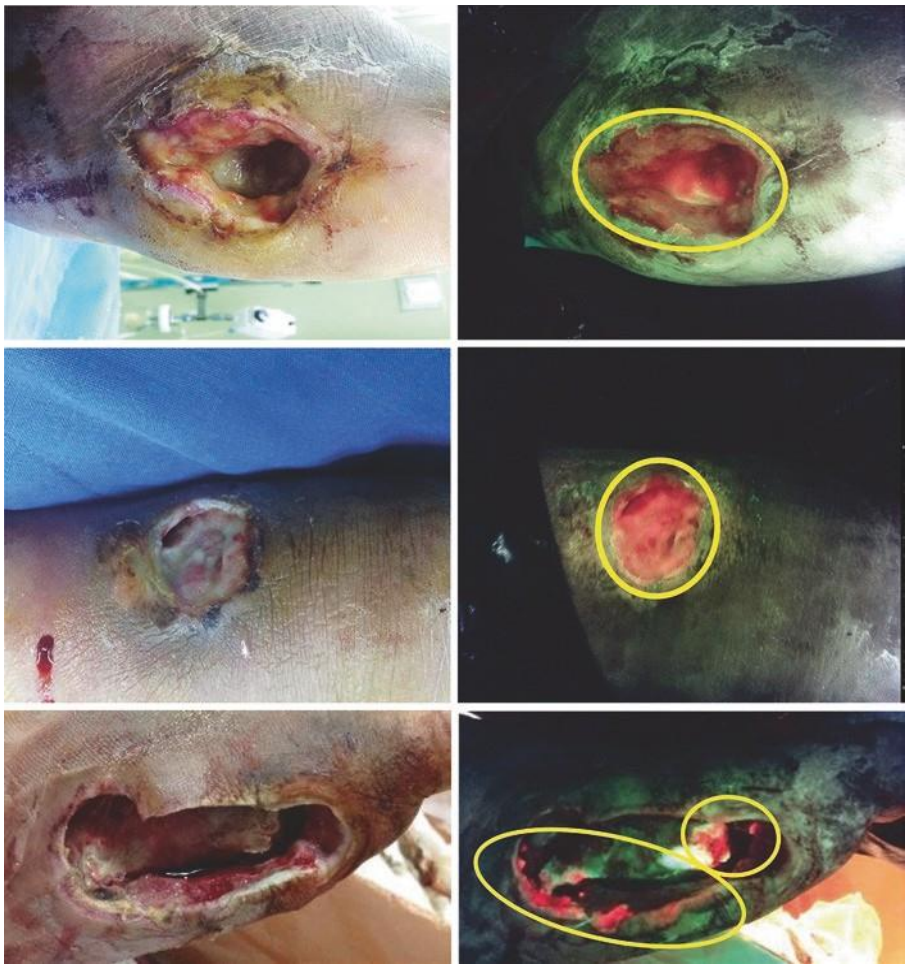


شکل ۱۶-۹. دستگاه تصویربرداری فلورسانس باکتریایی (MolecuLight i:X)

1. Fluorescence Imaging Device
2. Pyoverdine
3. Cyan fluorescence



شکل ۱۷,۹ دو نمونه از تصاویر فلورسانس سیان که سودوموناس را نشان می‌دهند. عکس‌های سمت چپ تصاویر استاندارد و عکس‌های سمت راست تصاویر فلورسانس هستند. تعدادی مرکز سفید روشن و هاله سبز آبی (دایره‌های قرمز) وجود دارد.



شکل ۱۸–۹. سه نمونه از تصاویر فلورسانس قرمز که نشان دهنده بارهای باکتریایی بالا (دایره‌های زرد) هستند، اما فلورسانس فیروزه‌ای وجود ندارد. عکس‌های سمت چپ تصاویر استاندارد و عکس‌های سمت راست تصاویر فلورسانس هستند.

۳۵ بیمار مبتلا به دیابت با ۴۸ زخم در این مطالعه وارد شدند. نمونه گیری زخم‌ها با استفاده از روش‌های کشت نمونه‌ی بافت انجام شد و تصاویر با استفاده از MolecuLight i:X گرفته شد. نتایج کشت به گروه‌های زیر طبقه بندی شد: باکتریایی غیر سودوموناس، باکتریایی سودوموناس، هر دو گروه باکتریایی و بدون رشد. نتایج تصویربرداری به گروه‌های قرمز، سیان، هر دو رنگ و منفی دسته بندی شدند. دستگاه تصویربرداری فلورسانس حساسیت ۶۴/۱ درصد و ویژگی ۵۵/۶ درصد برای تشخیص باکتری نشان داد. ارزش پیش بینی کنندگی مثبت و منفی به ترتیب ۸۶/۲ درصد و ۲۶/۳ درصد بود و همچنین دقت ۶۲/۵ درصد بود.

برای سودوموناس آئروژینوزا، دستگاه حساسیت ۶۶/۷ درصد، ویژگی ۵۴/۶ درصد، ارزش پیش بینی کنندگی مثبت ۵۴/۶ درصد و ارزش پیش بینی کنندگی منفی ۹۱/۹ درصد را نشان داد. برای باکتری‌های غیر سودوموناس، این حساسیت ۴۳/۸ درصد، ویژگی ۶۲/۵ درصد، ارزش پیش بینی کنندگی مثبت ۷۰/۰ درصد و ارزش پیش بینی کنندگی منفی ۳۵/۷ درصد را نشان داد. دستگاه تصویربرداری فلورسانس به شناسایی بار زیستی باکتری کمک می‌کند. با این حال، دقت آن ممکن است کمتر از آنچه در مطالعات قبلی بر روی بیماران مبتلا به دیابت گزارش شده است، باشد.

مزایا و معایب

دستگاه تصویربرداری فلورسانس، تشخیص فوری باکتری در زخم را بدون نیاز به ابزار یا آماده سازی دیگری، امکان پذیر می‌سازد. مزایای دیگر آن شامل یادگیری آسان، غیر تهاجمی بودن و ارائه اطلاعات فوری در مورد وجود باکتری‌ها است. در عین حال، این دستگاه دارای معایبی است. فقط زخم‌ها با تراکم باکتریایی بالا قابل تشخیص هستند. این دستگاه باکتری‌ها را با چگالی 10^4 CFU/g یا بیشتر تشخیص می‌دهد. عفونت ممکن است حتی در تراکم باکتریایی کم که دستگاه نتواند آن را تشخیص دهد رخ دهد. در مورد استرپتوکوک بتا-همولیتیک، ممکن است عفونت حتی با بار باکتریولوژیکی بسیار کم تر از سایر گونه‌ها رخ دهد. بنابراین، ممکن است بر دقت تشخیص تأثیر بگذارد و آن را کاهش دهد. علاوه براین، محدودیتی برای دستیابی به عمق زخم وجود دارد. از آن جایی که نور بنفش می‌تواند تا عمق ۱/۵ میلی‌متری نفوذ کند، بررسی دقیق زخم هایی با عمق بیشتر از آن دشوار است. علاوه براین، ممکن است اشتباهاتی در تفسیر تصویر وجود داشته باشد. در تصویربرداری فلورسانس، باکتری‌های حاوی پورفیرین‌ها و پیووردین درون زا توسط نور بنفش برانگیخته می‌شوند و به ترتیب سیگنال‌های رنگی قرمز و سیان منتشر می‌کنند. هر چند، این سیگنال‌ها اغلب به دلیل وجود پوست، لخته و مواد ضدعفونی کننده یا رنگ در اطراف زخم به وضوح قابل مشاهده نیستند. علاوه براین، ساختارهای طبیعی، از جمله کلاژن یا هم (heme)، ممکن است سیگنال‌های رنگی مشابه با باکتری‌ها را نشان دهند. برای غلبه بر این احتمال باید یک تصویر معمولی از همان نما به همراه تصویر فلورسنت گرفته شود و دو تصویر با هم مقایسه شوند تا دقت آنالیز افزایش یابد.

ضرورت کشت بافت زخم غیرعفونی بالینی

اگرچه عوامل متعددی در زخم‌های مزمن تأخیری یا بهبود نیافته دخیل هستند، عفونت مستقیم‌ترین و مهم‌ترین عاملی است که بهبود زخم را تعیین می‌کند. به خصوص در بیماران دیابتی، گسترش عفونت به بافت‌های نرم و استخوان‌ها عامل اصلی آمپوتاسیون

اندام تحتانی است. عفونت یک عامل پیش بینی کننده آمپوتاسیون در بیماران مبتلا به دیابت است. مطالعات قبلی گزارش کردند که خطر آمپوتاسیون در موارد عفونی بیش از ۲۰ درصد است. علاوه بر این، بیماران دیابتی که دچار عفونت پا می‌شوند، ۱۵۴ برابر بیش تر از کسانی که بدون عفونت مراجعه کرده اند، نیاز به آمپوتاسیون دارند. بنابراین، شناسایی دقیق عفونت حیاتی است. نقطه نظرات این است که تشخیص عفونت باید بر اساس یافته‌های بالینی انجام شود و نه در تجزیه و تحلیل میکروبیولوژیکی کشت بافت. گروه بین‌المللی جامعه پای دیابتی و بیماری‌های عفونی آمریکا (IDSA)[1] معیارهای بالینی را برای تشخیص عفونت پای دیابتی (DFI)[2]ایجاد کرده است که با وجود حداقل دو تظاهرات التهابی، از جمله اِریتم، درد، حساسیت به لمس، و گرما تعریف می‌شود. برای زخم هایی که از نظر بالینی عفونی نشده بودند، آن‌ها توصیه کردند که نمونه برای کشت جمع‌آوری نشود. علاوه براین، دستورالعمل‌های آن‌ها بیان می‌کند که کشت ممکن است برای عفونت‌های خفیف غیرضروری باشد. با این حال، در بسیاری از بیماران مبتلا به زخم‌های مزمن، علائم بالینی یا نشانه‌های عفونت ممکن است کاهش یابد. ایمونوپاتی (اختلال عملکرد سلول‌های التهابی) بیشتر در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد بدون دیابت مشاهده شده است. تشخیص بالینی عفونت در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن ممکن است دشوار باشد. پاسخ ضعیف لکوسیتی ایمنی افراد دیابتی ممکن است پاسخ التهابی موضعی و علائم یا نشانه‌های عفونت موضعی را کاهش دهد. علاوه بر این، علائم سیستمیک مسمومیت، مانند بی حالی عمومی[3]، بی حسی[4]، حالت تهوع[5]، بی‌اشتهایی[6]، تب یا لکوسیتوز (بالا رفتن شمار گلبول‌های سفید در گردش خون) ممکن است وجود نداشته باشد یا حتی در موارد شدید به تأخیر بیفتد. بنابراین، اگر چه زخم‌های مزمن فاقد علائم بالینی عفونت هستند، اما ممکن است حاوی بار زیستی باکتریایی بالایی باشند که منجر به عفونت پیش بالینی یا کلونیزاسیون بحرانی شود که ممکن است ترمیم زخم را مختل کند. عوامل مختلفی برای نشان دادن وجود عفونت در هنگام نامشخص بودن علائم کلاسیک پیشنهاد شده است که شامل شناسایی بافت گرانولاسیون شکننده، تأخیر در ترمیم علیرغم مدیریت کافی زخم، و بروز هیپرگلیسمی غیر قابل توضیح است. با این حال، چنین علائمی از نظر بالینی غیراختصاصی هستند. اعتماد به علائم بالینی برای تشخیص ممکن است منجر به عدم کشف برخی از عفونت‌ها در مرحله اولیه شود. تأخیر حاصل در شروع درمان ممکن است منجر به پیشرفت عفونت شود که اغلب به دلیل ایسکمی و/یا ایمونوپاتی، سریع است. بنابراین، نه علائم یا نشانه‌های التهابی موضعی و نه سیستمیک برای شناسایی عفونت در زخم مزمن قابل اعتماد نیستند. علاوه بر این، بر اساس تجربه مؤلف، پیش آگهی برخی از زخم‌های دیابتی، حتی در مواردی که پرفیوژن بافتی قابل قبول است و علائم بالینی یا نشانه‌های عفونت وجود ندارد، ضعیف باقی می‌ماند. بنابراین، تشخیص DFI همچنان قابل بحث است.

مطالعه بالینی

گروه مؤلف مطالعه‌ای را برای تعیین ضرورت کشت بافت برای بیماران مبتلا به زخم‌های دیابتی که با علائم و نشانه‌های بالینی عفونت همراه نبودند، انجام دادند.

---

1. Infectious Diseases Society of America
2. Diabetic foot infection (DFI)
3. General malaise
4. Numbness
5. Nausea
6. Anorexia

روش

سوابق پزشکی بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی که در مرکز زخم دیابتی موسسه مؤلف بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت و آن دسته از بیماران که معیارهای ورود زیر را داشتند در مطالعه گنجانده شدند: (۱) عدم وجود علائم بالینی یا نشانه‌های عفونت، (۲) وجود یافته‌های کشت بافت و (۳) وجود نتایج بالینی نهایی در مورد وضعیت بهبود کامل. در نهایت، ۲۴۸ بیمار (۱۷۹ مرد و ۶۹ زن) معیارهای ورود به مطالعه را داشتند.

میزان عفونت به عنوان I0، I1 یا I2 با استفاده از کشت بیوپسی بافت درجه بندی شد، که برای آن نمونه‌ای از بافت عمیق و/ یا استخوان پس از تمیز شدن زخم در یک کلینیک یا اتاق عمل به دست آمد. I0 به عنوان کشت بافت منفی تعریف شد. I1 و I2 به ترتیب به عنوان کشت مثبت از بافت نرم و استخوان تعریف شدند. از نتایج کشت پایه به عنوان داده برای مطالعه استفاده شد.

نتایج ترمیم زخم به عنوان ترمیم یافته بدون آمپوتاسیون یا با آمپوتاسیون درجه بندی شد. ترمیم بدون آمپوتاسیون به عنوان یک زخم دیابتی تعریف شد که بدون برداشتن جراحی (قطع[1]) قسمتی از پا بالاتر از محل زخم بهبود یابد. آمپوتاسیون شامل برداشتن جزئی یا کامل Ray یا انگشتان، قسمت فوقانی پا (ترنس متاتارسال[2]، لیسفرانک یا شوپارت)، زیر زانو و بالای زانو بود.

نتایج

علیرغم عدم وجود علائم بالینی و نشانه‌های پاسخ التهابی، ۱۲۰ زخم (۴۹٪) نتایج کشت مثبت را نشان دادند. رشد باکتری‌ها در زخم شامل ۳۴ مورد (۱۴٪) گسترش به بافت نرم (I1) و ۸۶ مورد (۳۵٪) گسترش به استخوان (I2) بود.

از نظر آماری تفاوت معنی داری در خصوصیات دموگرافیکی و بالینی شرکت کنندگان مورد مطالعه بین سه گروه به جز در مقادیر پرفیوژن بافت و سن وجود نداشت. میانگین مقادیر $TcPO_2$ گروه‌های I0، I1 و I2 به ترتیب ۱۸/۸ ± ۳۱/۵، ۲۱ ± ۴۵/۶ و ۲۰/۱ ± ۳۷/۳ میلی‌متر جیوه بود.

از نظر نتایج درمانی، ۱۹۸ (۸۰٪) از ۲۴۸ بیمار، بدون آمپوتاسیون ترمیم یافتند و ۵۰ (۲۰٪) با آمپوتاسیون بهبود یافتند. گروه I2 بیش‌ترین احتمال آمپوتاسیون را داشت. نتایج ترمیم بین گروه‌های I0 و I1 تفاوتی نداشت. با این حال، نتایج ترمیم گروه I0 نسبت به گروه بهتر بود (I2 ،p=۰/۰۲۷، ۴/۰۴۰–۱/۰۷۹ CI ۹۵٪، OR ۲/۰۹)، علیرغم سطح پایین تر $TcPO_2$ گروه I0 (۳۱/۵ میلی‌متر جیوه) نسبت به گروه I2 (۳۷/۳ میلی‌متر جیوه). پرفیوژن بافت کافی برای ترمیم زخم دیابتی ضروری است. پرفیوژن بافت ناکافی مانع ترمیم زخم می‌شود و یکی دیگر از عوامل خطر مهم برای آمپوتاسیون اندام است. بیماری عروقی محیطی شدید، ۲۰ برابر شیوع آمپوتاسیون در بیماران مبتلا به دیابت را بیش تر می‌کند. بنابراین، این نتایج حاکی از آن است که نتایج کشت بافت باید به طور قابل توجهی بر نتایج ترمیمم زخم‌های غیرعفونی بالینی تأثیر بگذارد. خطر آمپوتاسیون پس از نتیجه کشت مثبت استخوان ۲/۱ برابر بیش تر بود. علاوه بر این، میزان آمپوتاسیون در گروه I2 (OR ۳/۱) نسبت به گروه I1 بیش تر بود.

1. Transection
2. Transmetatarsal

تقریباً نیمی (۴۹٪) از زخم‌های پا در این مطالعه کشت‌های بافت مثبت را نشان دادند، با وجود این که از نظر بالینی عفونی نشده بودند. این تفاوت می‌تواند اهمیت زیادی داشته باشد زیرا زخم‌های غیرعفونی از نظر بالینی به طور معمول با داروهای ضد میکروب‌ها درمان نمی‌شوند. به عنوان مثال، گروه مؤلف از ابتدا DFI را بر اساس نتایج کشت بافت درمان کردند. هرچند، میزان آمپوتاسیون در گروه I2 بیش تر بود. اگر گروه I2 مشابه گروه I0 درمان می‌شد به دلیل عدم وجود علائم یا نشانه‌های بالینی عفونت، ممکن بود میزان آمپوتاسیون به طور قابل توجهی بیشتر از آنچه در این مطالعه گزارش شده است، باشد.

یافته‌های مطالعه نشان داد که بین نتایج کشت بافت و نتایج ترمیم زخم‌های غیرعفونی بالینی، ارتباط وجود دارد. تلاش‌های فشرده برای جلوگیری از پیشرفت عفونت بر اساس نتایج کشت بافت می‌تواند به طور بالقوه مشکلات ویرانگری را در افراد مبتلا به دیابت کاهش دهد. بنابراین، ممکن است کشت بافت برای بهبود نتیجه ترمیم زخم در مدیریت DFI، حتی در عدم وجود علائم بالینی و نشانه‌های التهابی، ضرورت داشته باشد.

میکروبیولوژی عفونت پای دیابتی (DFI)

DFI شایع‌ترین و و فاجعه بارترین عارضه پای دیابتی است. عفونت پای دیابتی به عنوان یک مشکل بهداشتی و اجتماعی-اقتصادی مهم تر از هر عارضه دیگری مرتبط با دیابت در نظر گرفته می‌شود و علت اصلی آمپوتاسیون غیرتروماتیک در اندام تحتانی است. هنگامی که پزشکان با DFI مواجه می‌شوند، استراتژی مدیریت را با استفاده از داروهای ضد میکروبی یا دبریدمان جراحی انتخاب می‌کنند. راهنمایی‌های بالینی کنونی برای مدیریت DFI، طبق انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا (IDSA)، درمان آنتی بیوتیکی تجربی را تا زمانی که کشت زخم پاتوژن‌های عامل و الگوهای حساسیت آنتی بیوتیکی آن‌ها مشخص شوند، توصیه می‌کنند تا بتوان درمان آنتی بیوتیکی هدفمند را انجام داد. با این حال، دوره انتظار ۳ تا ۵ روزه انتظار برای نتایج ممکن است دوره بحرانی برای مدیریت اولیه عفونت باشد، که در طی آن بیشتر پزشکان از درمان آنتی بیوتیکی تجربی با طیف وسیعی استفاده می‌کنند که بیشتر پاتوژن‌های عامل را پوشش می‌دهد.

شیوع ارگانیسم‌های عامل DFI ممکن است از منطقه‌ای به منطقه دیگر متفاوت باشد و درمان آنتی بیوتیکی تجربی باید برای میکروبیولوژی بالینی آن منطقه بهینه سازی شود. مطالعات قبلی که از جمعیت‌های غربی (آمریکایی‌های شمالی و اروپایی‌ها) به دست آمده اند، اجماعی را نشان داده اند مبنی بر اینکه باکتری‌های گرم مثبت هوازی، به‌ویژه استافیلوکوکوس اورئوس، ارگانیسم‌های مسبب اصلی DFI هستند. علاوه بر این، فراوانی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) در ۱۵ سال گذشته به طور چشمگیری افزایش یافته است. با این حال، مطالعات اخیر نشان داده اند در تفاوت‌های قابل توجهی در علت شناسی DFI در مناطق مختلف جهان وجود دارد. شیوع DFI در خاورمیانه، آسیا و آفریقا در مقایسه با جمعیت‌های غربی بالا است. دلایل این امر شامل شرایط آب و هوایی گرم که منجر به تعریق پا می‌شود، استفاده از کفش‌های نامناسب، بروز بالا در خود درمانی بیماران با داروهای ضد میکروبی، شستشوی مکرر پا و بهداشت نامناسب ناحیه پرینه و دست‌ها می‌باشد. تحقیقات در این مناطق نشان داده‌اند که شایع‌ترین عامل عفونت، باکتری‌های گرم منفی

هـوازی، بـه‌ویژه سـودوموناس آئروژینوزاهـا هسـتند. یـک مطالعـه بـزرگ در کویـت در مـورد DFI نشـان داد کـه بخـش عمـده آن‌هـا (۵۱/۲٪) ناشـی از باکتری‌هـای گـرم منفی هوازی بودنـد، درحـالی کـه ۳۲/۳٪ از آن‌هـا ناشـی از باکتری‌هـای گـرم مثبـت هـوازی و ۱۵/۳٪ آن‌هـا ناشـی از باکتری‌هـای بـی هـوازی اجبـاری بودنـد. بـه طـور مشـابه، یک مطالعـه اخیـر از هنـد نشـان داد کـه ۵۱/۴٪ از DFIهـا ناشـی از باکتری‌هـای گـرم منفـی هـوازی، ۳۳/۳٪ از آن‌هـا ناشـی از باکتری‌هـای گـرم مثبـت هـوازی و ۱۵/۳٪ آن‌هـا ناشی از باکتری‌های بی هوازی اجباری بودند.

نـرخ ایزولـه سـازی[1] سـودوموناس بـرای پزشـکان اهمیـت دارد زیـرا درمان‌هـای اختصاصـی بـرای ایـن گونـه‌ها معمـولاً بـا سـایر ارگانیسـم‌ها متفـاوت اسـت. دسـتورالعمل‌های بـالینی کنـونی بـرای DFI، آنتـی بیوتیک‌هـای تجربـی را کـه بـر اسـاس نـرخ ایزولـه سـازی موضـعی سـودوموناس طبقـه بنـدی شـده‌اند، توصـیه می‌کننـد. داده‌هـای منتشـر شـده در آمریکـای شـمالی نـرخ سـودوموناس آئروژینـوزا جـدا شـده از DFI را ۶/۵-۴/۵ درصد گزارش کرده اند.

مؤلف همچنین پروفایـل میکروبیولـوژی زخـم پـای دیـابتی را در کـره تجزیـه و تحلیـل کـرده اسـت. نمونـه‌های حـین عمل جمـع آوری شـده از ۷۴۵ بیمـار بـا زخـم پـای دیـابتی در این مطالعـه وارد شـدند. دبریـدمان جراحـی بـرای حـذف تمام بافت‌های غیر زنـده از زخم‌هـا انجـام شـد. نمونـه‌های بافت عمیق و/یـا اسـتخوان بـه دسـت آمـده و بلافاصـله در لوله آسپتیک بـرای کشـت ذخیـره سـازی شـدند. نمونـه‌هـا به آزمایشـگاه میکروبیولـوژی ارسـال و در دمـای ۳۵ درجـه سـانتی گـراد بـه مـدت ۴۸-۲۴ سـاعت در صـفحه آگـار خون گوسفند انکوبـه شـدند. عـلاوه بـر ایـن، از پلیـت آگـار مـک کـانکی II[2] بـرای باکتری‌هـای هـوازی و از پلیـت آگار شکلات بـرای باکتری‌هـای بـی هـوازی اسـتفاده شـد. از مجموع ۷۴۵ بیمـار شـرکت کننـده در ایـن مطالعـه، ۶۱۳ بیمار (۸۲/۲٪) ارگانیسـم‌های عامـل ایزولـه شـده داشـتند و ۸۳۲ ایزولـه میکروبـی شناسـایی شـد. بـه طـورکلی، ۴۷۸ ارگانیسـم (۵۷/۵٪) گـرم مثبـت و ۳۳۳ ارگانیسـم (۴۰٪/۰) گـرم منفـی بودنـد. در باکتری‌هـای گـرم مثبـت هوازی، MRSA بـه عنـوان رایج‌تـرین ارگانیسـم‌های جـدا شـده (۱۳/۷٪) شـناخته شـد و سـپس انتروکوکـوس فکـالیس[3] (۱۲/۶٪)، اسـتافیلوکوکوس اورئـوس حسـاس بـه متـی سـیلین (MSSA)[4] (۱۲/۵٪)، اسـترپتوکوک آگالاکتیـه[5] (۶/۵٪) و اسـتافیلوکوکوس اپیدرمیـدیس مقـاوم بـه متـی سـیلین (MRSE)[6] (۳/۵٪) قـرار داشـتند. در ارگانیسـم‌های گـرم منفـی، سـودوموناس آئروژینـوزا[7] بـه‌عنوان شـایع‌ترین ارگانیسـم‌های جـدا شـده (۹/۴٪) شـناخته شـد و سـپس اشریشـیا کلـی[8] (۷/۲٪)، کلبسـیلا پنومونیـا[9] (۳/۲٪)، انتروبـاکتر کلوآکـا[10] (۳/۰٪) و سـراتیا مارسنس[11] (۲/۴٪) قرار داشتند.

عوامل خطر MRSA و سودوموناس

همـانطور کـه گفتـه شـد، بـرای DFI، بایـد تـا زمـانی کـه کشت زخـم، ارگانیسـم‌هـای عامـل را مشـخص کنـد، آنتـی بیوتیک‌هـای تجربـی تجـویز شـود. خطـر عفونـت MRSA و سـودوموناس بایـد در انتخـاب آنتـی بیوتیک‌هـای تجربـی در نظر گرفته شود. مطالعـات متعـددی تـلاش کـرده انـد تـا عوامـل خطـر عفونـت MRSA را در جمعیـت غربـی

1. Isolation rate
2. MacConkey II agar plate
3. Enterococcus faecalis
4. Methicillin sensitive S. aureus (MSSA)
5. Streptococcus agalactiae
6. Methicillinresistant Staphylococcus epidermidis (MRSE)
7. Pseudomonas aeruginosa
8. Escherichia coli
9. Klebsiella pneumonia
10. Enterobacter cloacae
11. Serratia marcescens

شناسایی کنند. استفاده قبلی از آنتی بیوتیک‌ها، بستری شدن قبلی و مدت زمان طولانی زخم در زخم پای دیابتی به عنوان عوامل خطر برای عفونت MRSA ذکر شدند. با این حال، ممکن است به دلیل محدودیت‌های ذاتی مانند تفاوت شیوع پاتوژن‌های عامل و ویژگی‌های بیماران، به کارگیری نتایج حاصل از جمعیت غربی برای سایر جمعیت‌ها دشوار باشد. علاوه بر این، مطالعه در مورد عوامل خطر عفونت پسودوموناس در زخم پای دیابتی بسیار محدود است. مطالعه‌ای برای یافتن عوامل خطر برای عفونت MRSA و سودوموناس در زخم‌های پای دیابتی با استفاده از داده‌های ۷۳۷ بیمار دیابتی در کره انجام شده است. مدت زمان زخم (< ۴ هفته) تنها عامل آماری معنی دار در ارتباط با MRSA بود. برای عفونت سودوموناس آئروژینوزا، سابقه سیگار کشیدن و تاریخچه درمان قبلی به عنوان عوامل خطر قوی معرفی شدند.

درمان

پس از شناسایی ارگانیسم‌های عامل، پزشک باید مناسب‌ترین مداخله را برای کاهش بار زیستی زخم تعیین کند. گزینه‌های موجود عبارتند از درمان ضدباکتریایی، دبریدمان، و درمان زخم با فشار منفی (NPWT)[1].

درمان ضد میکروبی

یک عامل ضد میکروبی، ماده‌ای است که قادر است میکروارگانیسم‌ها را از بین ببرد. این عوامل شامل آنتی بیوتیک‌های ضد باکتری هستند که در برابر باکتری‌ها مؤثرند و عوامل ضد قارچ که مخمرها و کپک‌ها را تخریب می‌کنند.

باکتری هایی که قادر به رشد در حضور یک عامل ضد میکروبی خاص نیستند، به آن دارو حساس تلقی می‌شوند. باکتری‌هایی که در حضور دارو به تکثیر خود ادامه می‌دهند، نسبت به دارو مقاوم در نظر گرفته می‌شوند. مقاومت باکتریایی ممکن است طبیعی یا اکتسابی باشد.

قطع زودهنگام داروهای ضد میکروبی و استفاده نادرست یا بیش از حد از آنتی بیوتیک‌ها احتمال مقاومت را افزایش می‌دهد. دو گونه رایج از باکتری‌های مقاوم MRSA و VRE هستند. به طورکلی، عفونت‌های MRSA ممکن است بیمارستانی یا اکتسابی از جامعه باشند، درحالی که عفونت‌های VRE بیش تر در زخم‌های جراحی و عفونت‌های دستگاه ادراری دیده می‌شوند. اگر چه سویه‌های مقاوم بیش تر شده اند، اما مقاوم تر نشده اند.

درمان ضد میکروبی موضعی

ضد میکروبی‌های موضعی روی سطح زخم اعمال می‌شوند و مرتباً استفاده می‌شوند. محلول‌ها، پمادها و کرم‌ها در دسترس هستند. چندین نوع پانسمان زخم که با ضدعفونی کننده‌ها آغشته شده اند، مانند ید و نقره، نیز در حال حاضر موجود است. نقره یک ضد میکروبی با طیف وسیع است که مقاومت در برابر آن نادر است. برخی از مشکلات مربوط به این پانسمان‌ها هزینه و سمی بودن آن‌ها است که بهبود زخم را به تأخیر می‌اندازد (جزئیات در فصل ۲). استفاده بیش از حد از آنتی بیوتیک‌های موضعی با طیف وسیع ممکن است به توسعه باکتری‌های مقاوم کمک کند. علاوه بر

1. Negative pressure wound therapy (NPWT)

این، اگر پانسمان با بستر زخم در تماس نماند، اثربخشی آن کاهش می‌یابد. مزایای درمان ضد میکروبی موضعی شامل هزینه کمتر نسبت به درمان سیستمیک و اثربخشی آن‌ها در درمان زخم هایی با گردش خون مختل است. معایب شامل هزینه بالاتر نسبت به عوامل غیر ضد میکروبی، نیاز به کاربردهای مکرر، حساسیت یا واکنش‌های آلرژیک و پتانسیل مقاومت می‌باشد.

درمان ضد میکروبی سیستمیک

آنتی بیوتیک‌های سیستمیک ممکن است برای سپسیس و علائم عفونت در حال پیشرفت، با یا بدون داروهای ضد میکروبی موضعی تجویز شوند. آن‌ها ممکن است به صورت خوراکی، عضلانی یا داخل وریدی تجویز شوند. از مزایای آنتی بیوتیک‌های سیستمیک می‌توان به کاهش موثر بار باکتریایی در عفونت بافت عمقی و سهولت کاربرد داروهای خوراکی اشاره کرد. از معایب آن می‌توان به واکنش‌های جانبی شدیدتر، ایجاد سویه‌های باکتریایی مقاوم، مشکلات ناشی از فراموش کردن یک دوز، هزینه بالاتر و اختلال در سبک زندگی به دلیل تزریق داخل وریدی اشاره کرد.

عوارض جانبی[1]

به طورکلی، عوارض جانبی در داروهای ضد میکروبی سیستمیک، نادر و در مقایسه با داروهای ضد میکروبی موضعی شدیدتر است. پاسخ‌ها از واکنش‌های پوستی خفیف تا کهیر، مشکل در تنفس و شوک آنافیلاکتیک متفاوت هستند. حساسیت‌های رایج، به پنی سیلین و داروهای سولفا[2] می‌باشد.

دبریدمان[3]

دبریدمان نقش حیاتی در مدیریت عفونت‌های زخم دارد. دبریدمان منظم بافت نکروزه و ترشحات به کاهش بار زیستی زخم کمک می‌کند (شکل ۱۹-۹). دبریدمان منظم همچنین ممکن است اثربخشی داروهای ضد میکروبی و آنتی بیوتیک‌های موضعی را افزایش دهد. دبریدمان جراحی در موارد استئومیلیت یا سپسیس لازم است و معمولاً با یک دوره درمان آنتی بیوتیکی ادامه می‌یابد. جزئیات دبریدمان بعداً مورد بحث قرار خواهد گرفت.

NPWT

NPWT که به آن درمان فشار منفی (NPT)[4] یا بسته شدن با کمک خلاء (VAC)[5] نیز گفته می‌شود، به معنی انتقال فشار منفی به زخم از یک دستگاه کامپیوتری مکنده از طریق لوله متصل به پانسمان است. چندین مزیت در ارتباط با این روش وجود دارد.

NPWT یک محیط ترمیم زخم بسته و مرطوب را فراهم می‌کند، به کاهش آلودگی ناشی از باکتری‌های خارجی کمک می‌کند، مایع اضافی را از زخم و بافت‌های اطراف آن خارج می‌کند، مرگ سلولی ناشی از کم آبی را کاهش می‌دهد و جریان خون به زخم را بهبود می‌بخشد. بنابراین، NPWT می‌تواند منجر به کاهش بار زیستی زخم شود. جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

---

1. Adverse reactions
2. Sulfa drugs
3. Debridement
4. Negative pressure therapy (NPT)
5. Vacuum-assisted closure (VAC)



شکل ۱۹-۹. زخم‌هایی که به شدت عفونی هستند باید ابتدا دبریدمان جراحی شوند تا بافت‌ها، باکتری‌ها و سموم عفونی برداشته شوند و از رشد عفونت جلوگیری شود.

اکسیژن هیپرباریک، فتودینامیک تراپی و نور فرابنفش[1]

درمـان بـا اکسـیژن هیپرباریـک عبـارت از تجـویز ۱۰۰ درصـد اکسـیژن بـه بیمـاران درون یـک محفظـه‌ی بـدون نشت هوا تحت فشار اتمسـفر افـزایش یافتـه اسـت. درمـان بـا اکسـیژن هیپرباریـک ممکـن اسـت بـه کـاهش بـار باکتریـایی، افـزایش رگزایـی و کـاهش ادم کمـک کنـد. جزئیـات درمـان بـا اکسـیژن هایپرباریـک در فصـل ۱۳ مـورد بحـث قـرار خواهـد گرفـت. درمـان فتودینامیـک و درمـان بـا نـور فـرابنفش نیـز ممکـن اسـت بـرای درمـان عفونت استفاده شود. با ایـن حـال، در حـال حاضـر اخـتلاف نظر قابـل تـوجهی در مـورد اثربخشـی ایـن روش‌هـا وجـود دارد.

دبریدمان

آماده‌سازی بستر زخم بـرای بهینـه سـازی محـیط زخـم بـه

1. Hyperbaric Oxygen, Photodynamic Therapy, and Ultraviolet Light

منظور بهبودی مطلوب ضروری است که با ایجاد یک بستر زخم تمیز، مرطوب، گرم و بافت جوانه‌ای و محافظت از نواحی اطراف زخم و پوست سالم حاصل می‌شود. دبریدمان، کنترل باکتری‌ها و مدیریت ترشحات همگی بخشی از آماده سازی بستر زخم هستند. این بخش، تجزیه و تحلیل عمیق از دبریدمان زخم ارائه می‌دهد.

دبریدمان به معنی حذف بافت نکروزه، مواد خارجی و اضافی از بستر زخم است. دبریدمان نقش حیاتی در مدیریت زخم دارد. اهداف دبریدمان شامل کاهش غلظت باکتری‌ها، افزایش اثربخشی درمان‌های موضعی، بهبود فعالیت لکوسیت‌ها، کوتاه کردن مرحله التهابی، آزاد کردن انرژی برای بهبود زخم، حذف موانع بهبودی و کاهش بوی زخم است. دبریدمان در هنگام وجود بافت‌های نکروزه، مواد خارجی یا بقایای داخل بستر زخم جایگاه دارد. تاول‌ها و پینه‌های بزرگ نیز باید دبرید شوند. سه منع اصلی برای دبریدمان وجود دارد. اول؛ زخم دارای بافت جوانه‌ای قرمز نباید دبرید شوند. دوم؛ زخم‌های ایسکمیک غیر عفونی منع دارند و سوم؛ دستورالعمل‌های فعلی پیشنهاد می‌کنند که زخم‌های پایدار پاشنه با اسکار خشک تنها در صورت وجود ادم، اریتم، تَموج یا درناژ باید دبرید شوند.

شش نوع اصلی دبریدمان وجود دارد که شامل اتولیتیک[1]، آنزیمی[2]، بیولوژیکی[3]، مکانیکی[4]، دبریدمان‌های جراحی سرپایی[5] و جراحی بستری[6] هستند.

دبریدمان اتولیتیک

دبریدمان اتولیتیک از آنزیم‌های درون زای بدن برای هضم بافت‌های نکروزه با یک پانسمان نگه دارنده‌ی رطوبت، استفاده می‌کند.

دبریدمان اتولیتیک ترمیم زخم مرطوب را فراهم می‌کند. این روش محافظه کارانه ترین، کم تهاجمی‌ترین و کم دردترین روش دبریدمان در نظر گرفته می‌شود. همچنین آموزش دبریدمان اتولیتیک به بیماران و مراقبان به راحتی داده می‌شود و ممکن است هزینه‌های درمانی طولانی مدت را کاهش دهد. با این حال، دبریدمان اتولیتیک به زمان نیاز دارد تا خود بدن بافت مُرده را جدا کند و نیز اجازه دیدن مکرر بستر زخم را نمی‌دهد. دبریدمان اتولیتیک برای زخم‌های غیر عفونی با بافت نکروزه، بیمارانی که نمی‌توانند سایر اشکال دبریدمان را تحمل کنند و در شرایط مراقبت دراز مدت یا در منزل، استفاده می‌شود.

دبریدمان اتولیتیک برای زخم‌های عفونی یا زخم‌های عمیق و زخم هایی که نیاز به دبریدمان‌های جراحی سرپایی یا جراحی بستری دارند مناسب نیست. اگر بافت نکروزه نتواند در مدت زمان مورد انتظار کاهش یابد، باید انواع دیگر دبریدمان را درنظر گرفت.

برای دبریدمان اتولیتیک، اسکار باید به صورت ضربدری خراش داده شود، پانسمان نگه دارنده‌ی رطوبت، باید ۲ سانتی‌متر بزرگ تر از زخم باشند و ناحیه اطراف زخم باید محافظت شود. علائم و نشانه‌های عفونت باید مورد برررسی قرار گیرند.

---

1. Autolytic
2. Enzymatic
3. Biological
4. Mechanical
5. Sharp
6. Surgical

دبریدمان آنزیمی (شیمیایی)

دبریدمان آنزیمی یا شیمیایی به استفاده از یک آنزیم موضعی برای حذف بافت‌های غیر زنده اشاره دارد. دبریدمان آنزیمی نوعی دبریدمان انتخابی است. سه نوع اصلی آنزیم‌هایی که برای دبریدمان آنزیمی استفاده می‌شوند شامل پروتئولیتیک، فیبرینولیتیک و کلاژناز هستند.

دبریدمان آنزیمی به تکنیک پیشرفته تری نسبت به دبریدمان‌های جراحی سرپایی یا جراحی بستری نیاز ندارد. این روش به جز دبریدمان اتولیتیک نسبت به روش‌های دیگر درد کمتری دارد و به راحتی می‌توان به بیماران و مراقبان آموزش داد تا آن را انجام دهند. با این حال، دبریدمان آنزیمی ممکن است گران باشد و ممکن است نیاز به تعویض پانسمان تا سه بار در روز داشته باشد.

دبریدمان آنزیمی برای افرادی که نمی‌توانند دبریدمان جراحی سرپایی را تحمل کنند، در محیط‌های مراقبت در منزل یا طولانی مدت و زخم‌های عفونی و غیرعفونی با بافت نکروزه، مناسب است.

دبریدمان آنزیمی برای زخم‌های صورت، پینه‌ها (زیرا آنزیم‌ها نمی‌توانند پینه را جدا کنند)، زخم‌های بدون بافت نکروزه و زخم هایی که بافت‌های عمیق از جمله تاندون‌ها، عروق و رباط‌ها در آن‌ها نمایان است، مناسب نیست. اگر بافت نکروزه در مدت زمان مورد انتظار کاهش نیابد، باید انواع دیگر دبریدمان‌ها را در نظر گرفت. برای دبریدمان آنزیمی، اسکار باید قبل از استفاده به صورت ضربدری خراش داده شود و محیط مرطوب باید حفظ شود.

دبریدمان بیولوژیکی

دبریدمان بیولوژیکی به حذف بافت نکروزه با استفاده از یک موجود زنده طبی مانند کرمینه (Maggot) اشاره دارد. درمان با کرمینه از دو روش به دبریدمان زخم کمک می‌کند. کرمینه‌ها آنزیم هایی تولید و آزاد می‌کنند که بافت نکروزه را بدون آسیب رساندن به بافت زنده تجزیه و/یا تبدیل به مایع می‌کند. آن‌ها همچنین بافت نکروزه و باکتری را می‌بلعند (شکل ۲۰-۹ و ۲۱-۹).



شکل ۲۰-۹. پانسمان بیولوژیک با استفاده از کرمینه ها. (الف) بلافاصله پس از استفاده از پانسمان کرمینه. کرمینه‌ها در یک کیسه بسته شده قرار می‌گیرند و در روی زخم گذاشته می‌شوند. پانسمان باید نسبت به هوا نفوذپذیر باشد زیرا کرمینه‌ها برای زندگی به اکسیژن نیاز دارند. (ب) سه روز پس از پانسمان. پس از این که کرمینه‌ها کار خود را انجام دادند، به میزان قابل توجهی بزرگ تر می‌شوند و از محل زخم برداشته می‌شوند. (ج) نمای نزدیک از کرمینه‌های داخل کیسه.



شکل ۲۱-۹. (الف) زخم مزمن غیر التیام یابنده (بیش از ۳ سال) در کمر با استئومیلیت ستون فقرات. (ب–ت) با وجود پیوسته دبریدمان جراحی، زخم علائمی از بهبودی را نشان نداد. (ج–ه) زخم با استفاده از پانسمان‌های مکرر با کرمینه با موفقیت بهبود یافت.

دبریدمان مکانیکی

دبریدمان مکانیکی به استفاده از نیرو برای حذف بافت‌های مُرده، مواد خارجی و مواد اضافی اشاره دارد.

پانسمان مرطوب به خشک/پانسمان آب گریز[1]

پانسمان‌های مرطوب به خشک شامل استفاده از گاز مرطوب با محلول سالین بر روی زخم نکروزه و زمان دادن تا خشک شدن آن هستند. هنگامی که پانسمان خشک می‌شود، با بلند کردن مواد چسبیده به گاز از بستر زخم، جدا می‌شوند. پانسمان‌های مرطوب به خشک معایب متعددی دارند. بافت زنده ممکن است به گاز بچسبد و در هنگام برداشتن آسیب ببیند. برداشتن گاز می‌تواند دردناک باشد و خونریزی ایجاد کند. روش مرطوب به خشک می‌تواند باعث خشک شدن بستر زخم و مسراسیون ناحیه اطراف زخم شود. پانسمان‌های مرطوب به خشک برای بسترهای زخم عفونی یا مُرده استفاده می‌شوند و برای زخم هایی با بافت جوانه‌ای منع مصرف دارند.

پانسمان‌های آب گریز می‌توانند به سرعت و به طور موثر بدون وجود یک عامل شیمیایی فعال بر مبنای

1. Wet-to-Dry dressing/hydrophobic dressing

اصل فیزیکی تعامل آب گریز به باکتری‌های زخم بچسبند. این پانسمان‌ها با مشتقی از اسید چرب پوشش داده شده اند که خاصیت‌های آبگریز شدید را به آن‌ها می‌دهد. در محیط مرطوب یک زخم عفونی، باکتری‌ها به پانسمان جذب می‌شوند و به طور غیرقابل برگشتی به آن متصل می‌شوند. از این رو، حذف پانسمان، همچنین باکتری‌های به دام افتاده را که نمی‌توانند در حین تماس با پانسمان تکثیر یا فرار کنند، حذف می‌کند (شکل ۲۲-۹).



شکل ۲۲-۹. (الف) پانسمان مرطوب به خشک. (ب) پانسمان آب گریز.

سائیدن (اسکراب کردن)[1]

سائیدن زخم استفاده از اسفنج، برس یا گاز با محلول سالین است. مانند پانسمان‌های مرطوب به خشک، سائیدن غیرانتخابی است و می‌تواند بافت داخل بستر زخم را از بین ببرد یا به آن آسیب برساند. سائیدن ممکن است برای زخم‌ها با بافت جوانه‌ای منع مصرف داشته باشد.

شستشوی زخم[2]

شستشوی زخم عبارت است از روشی که در آن با استفاده از سالین یا مایع تجویزی دیگر داخل یک سرنگ برای خارج نمودن ترشحات اضافی، دبری‌ها و باکتری‌های داخل زخم باز استفاده می‌شود. فشار باید در حدی باشد که به مناطق مورد نظر برسد. معمولاً فشار به صورت دستی وارد می‌شود. نوع محلول مورد استفاده، نیروی مطلوب و دمای صحیح باید با دقت انتخاب شود. شستشوی زخم، دبریدمان را تسهیل می‌کند، به حفظ محیط مرطوب زخم کمک می‌کند و احتمال بهبود زخم را افزایش می‌دهد. این روش ساده، سریع، کم هزینه و مؤثر است. شستشو به راحتی می‌تواند در هر نقطه‌ای از بدن و در هر محیط درمانی انجام شود. معایب شستشوی زخم شامل احتمال نشت مایع شستشو به ملحفه‌ها یا لباس‌ها است.

شستشوی زخم یک مداخله قابل قبول برای تمام انواع زخم‌ها، به ویژه برای ترمیم زخم‌های دارای بافت جوانه‌ای است، اما برای زخم‌ها با خونریزی شدید و فعال توصیه نمی‌شود.

زخم باید در معاینه اولیه و با هر تعویض پانسمان شسته شود. رایج‌ترین محلول شستشو که استفاده می‌شود، محلول سالین است. با این حال، آب لوله کشی معمولی نیز یک جایگزین قابل قبول است. فشار شستشو بر حسب پوند بر اینچ مربع (psi) اندازه گیری می‌شود. فشار توصیه شده ۴ تا ۱۵ پوند بر اینچ مربع است، اما فشار بین ۱۰ تا ۱۵ پوند بر اینچ مربع ممکن است برای پیشگیری از عفونت موثرتر باشد.

شستشوی ضربانی[3]

شستشوی ضربانی به رهایش یک مایع شستشو تحت فشار توسط یک دستگاه برقی برای کمک به دبریدمان

---

1. Scrubbing
2. Wound irrigation
3. Pulsed lavage (pulsatile lavage)

بافت‌های نکروزه و عفونی اشاره دارد. شستشوی ضربانی با مکش، فشار منفی به بستر زخم وارد می‌کند و محلول و پاتوژن‌ها را خارج می‌کند. این روش همچنین به تشکیل بافت جوانه‌ای، اپیتلیالیزه شدن و پرفیوژن بافت موضعی کمک می‌کند. هدف این است که بافت‌های نامطلوب را بدون ایجاد مزاحمت برای بافت سالم حذف کند. شستشوی ضربانی شامل انقطاع منظم اتوماتیک جریان مایع توسط یک وسیله‌ی دستی است که فشار شست و شو را تنظیم می‌کند. محلول سالین شایع‌ترین محلول شستشو است. آنتی بیوتیک‌ها را می‌توان به مایع شستشو اضافه کرد تا به کاهش بار باکتریایی زخم کمک کند. فشار psi ۱۵-۴ در نظر گرفته می‌شود.

شستشوی ضربانی دارای مزایای متعددی است، از جمله قابلیت حمل، زمان‌های درمان کوتاه تر، هزینه کم تر، خطر کم تر آلودگی متقاطع[1] و استرس کم تر برای بیمار. با این حال، برای زخم‌های وسیع مناسب نیست.

شستشوی ضربانی برای پاکسازی یا دبریدمان انواع زخم‌ها از جمله زخم‌های وریدی، فشاری و نوروپاتیک استفاده می‌شود. شستشوی ضربانی همچنین برای زخم‌های تونل دار و حفره دار[2] مناسب است.

هیچ منعی برای استفاده از فشارهای ۱۵ پوند بر اینچ مربع یا کم تر وجود ندارد. با این حال، شستشوی ضربانی نباید در حفره‌های طبیعی بدن، زخم‌های صورت، روی پیوند پوست جدید یا بر روی زخم هایی که خونریزی فعال دارند استفاده شود و در بیمارانی که داروهای ضد انعقاد خون مصرف می‌کنند، بیمارانی که حس ندارند و زخم‌های عمیق تونلی نیز با احتیاط استفاده شود. شستشو با فشار بیش تر از ۱۵ پوند بر اینچ مربع منع دارد. هنگامی که شستشوی ضربانی انجام می‌شود، هم بیمار و هم پزشک باید از وسایل محافظ مناسب به دلیل پخش آئروسل استفاده کنند. حدود ۱۰۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی لیتر مایع شست و شو (سالین) مورد نیاز است. فشار بین ۴ و ۱۵ پوند بر اینچ مربع تنظیم می‌شود. فشار پایین تر ممکن است در ابتدا و در زخم‌های تونلی به کاربرده شود. میانگین زمان درمان ۱۰-۵ دقیقه است. دفعات درمان بین دو بار در روز برای زخم‌های به شدت عفونی یا نکروزه یا زخم‌ها با ترشحات زیاد و سه بار در هفته برای زخم‌های دارای بافت جوانه‌ای متفاوت است (شکل ۲۳-۹).

جراحی هیدرولیکی (واترجت)[3]

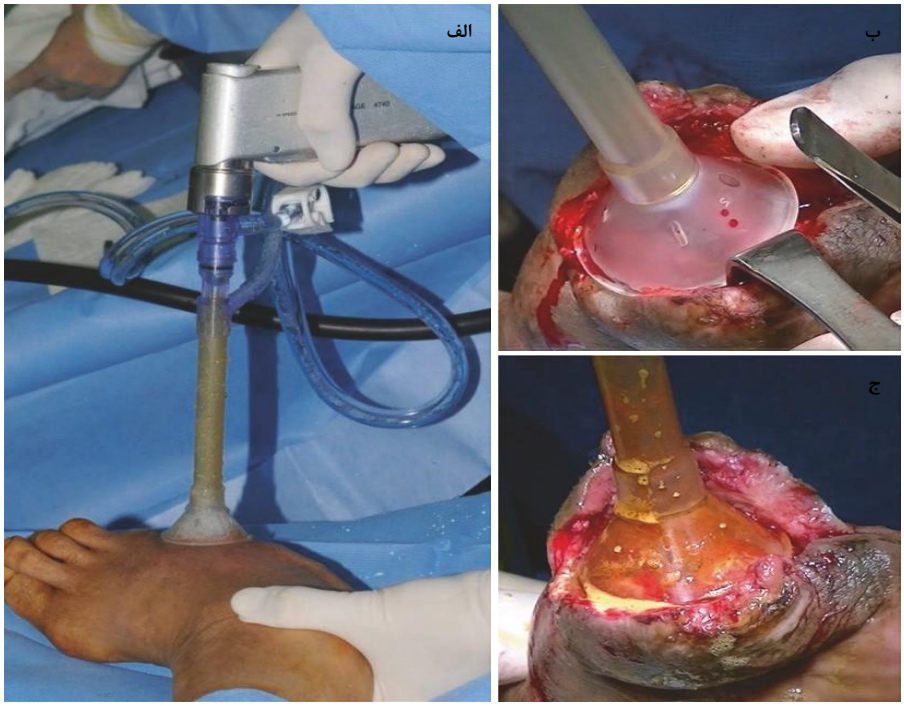
سیستم جراحی هیدرولیکی یک ابزار جراحی تخصصی و برقی است که برای تسهیل دبریدمان زخم طراحی شده است. سیستم جراحی هیدرولیکی به پزشکان امکان انتخاب، برش و تخلیه دقیق بافت‌های مُرده، باکتری‌ها و آلودگی‌ها را از زخم می‌دهد.

چون دسته‌ی دستگاه[4] در موازات سطح بافت نرم حرکت می‌کند یک بستر صاف در زخم ایجاد می‌کند در حالیکه بیشترین محافظت از پوست را ممکن می‌سازد. این تکنیک حفظ بافت، زمان بسته شدن زخم را کاهش می‌دهد که ممکن است هزینه کلی درمان را کاهش دهد. سیستم جراحی هیدرولیکی برای دبریدمان انواع زخم‌ها از جمله سوختگی‌ها و زخم‌های مزمن استفاده می‌شود. این روش به ویژه برای زخم‌های وسیع مناسب است و همچنین می‌تواند برای زخم‌های

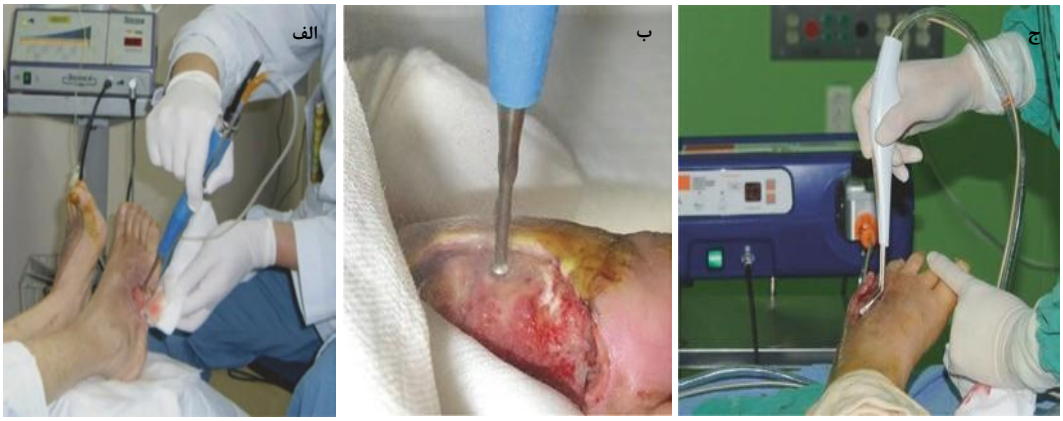
1. Cross contamination
2. Tunneling or undermining wounds
3. Hydrosurgery (Waterjet)
4. Handpiece

حفره‌دار استفاده شود. سیستم جراحی هیدرولیکی برای زخم‌های عمیق تونلی مناسب نیست. در بیمارانی که داروهای ضد انعقاد مصرف می‌کنند نیز باید با احتیاط مصرف شود.

سالین استریل تحت فشار با قدرت زیاد از داخل یک نازل ظریف در انتهای دسته خارج می‌شود و یک جریان سریع ایجاد می‌کند که باعث ایجاد خلاء می‌گردد. این جریان سالین از طریق یک دریچه عامل، به عقب بر می‌گردد و وارد لوله‌ی محفظه‌ی خلاء در داخل دسته می‌شود که همزمان هر دبری و آلودگی که توسط این فرآیند ایجاد شده را جمع می‌کند (شکل‌های ۲۴-۹، ۲۵-۹ و ۲۶-۹).



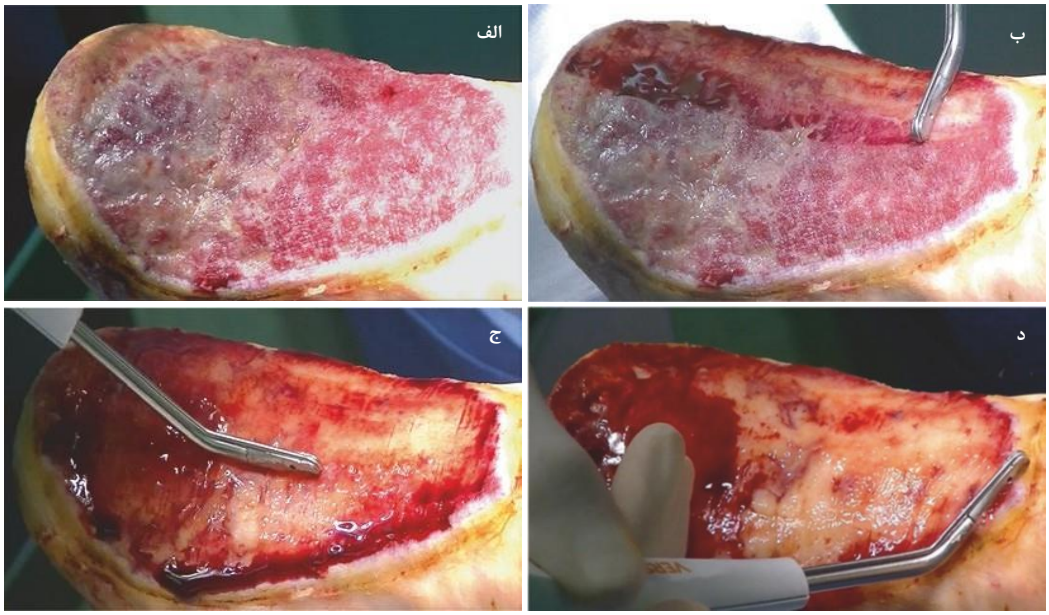
شکل ۲۳-۹. (الف) شستشوی ضربانی. (ب و ج) نمای نزدیک



شکل ۲۴-۹. سیستم جراحی هیدرولیکی. (الف) واترجت اولتراسونیک (فراصوت). (ب) نمای نزدیک از واترجت اولتراسونیک روی بستر زخم که Fog و دبری‌ها تولید شده توسط جت پرسرعت را نشان می‌دهد. (ج) ورساجت (Versajet)، این سیستم جراح را قادر می‌سازد تا به طور همزمان زخم را شستشو، دبرید و آسپیره کند.



شکل ۲۵-۹. واترجت اولتراسونیک برای زخم هایی با شکل مقعر یا عمیق مناسب است. (الف) قبل از دبریدمان (ب) در طول دبریدمان با استفاده از واترجت اولتراسونیک (ج) پس از دبریدمان.



شکل ۲۶-۹. ورساجت برای یک بستر زخم پهن و صاف مناسب است زیرا دسته به طور مماس روی سطح بافت نرم حرکت می‌کند. (الف) یک زخم شدیداً کلونیزه شده (ب-ج) دبریدمان با استفاده از ورساجت.

جریان گردابی[1]

جریان گردابی در اشکال و اندازه‌های مختلف موجود هستند. اهداف اصلی استفاده از جریان گردابی شامل دبریدمان بافت‌های مُرده که به طور سست به بافت چسبیده‌اند، پاکسازی دبری‌ها و باکتری‌های سطحی، نرم‌کردن بافت نکروزه و اسکار، مرطوب کردن بستر زخم و افزایش روند ترمیم و گردش خون، کاهش درد بیمار و کمک به جدا کردن پانسمان چسبیده به زخم است.

1. Whirlpool

جریان گردابی برای استفاده در زخم‌های عفونی جهت کاهش بار باکتریایی، در زخم‌های غیر ترشحی برای مرطوبت کردن مجدد بستر زخم و روی زخم‌ها با اسکار یا ترشحات زیاد استفاده می‌شود.

استفاده نامناسب از جریان گردابی ممکن است زمان بسته شدن زخم را طولانی کرده یا مانع از آن شود. موارد منع مصرف شامل زخم‌های ناشی از نارسایی وریدی، اِدم یا لنف اِدم و همچنین زخم‌هایی با خونریزی فعال و شدید است. همچنین بیمارانی که دچار سردرگمی، پرخاشگری و یا تشنج‌های غیر قابل کنترل هستند نباید تحت درمان جریان گردابی قرار گیرند.

در صورتی که همه زخم‌ها عفونی نباشند، نباید از جریان گردابی بر روی زخم‌های متعدد استفاده شود؛ زیرا خطر آلودگی متقاطع وجود دارد.

درمان جریان گردابی می‌تواند از طریق دو تکنیک ارائه شود. تکنیک غوطه وری[1] که شامل غوطه ور کردن ناحیه آسیب دیده در یک جریان گردابی بزرگ پر از آب گرم است. تکنیک دوش[2] مشابه تکنیک غوطه وری است اما در این حالت ناحیه آسیب دیده بر روی جریان گردابی خالی قرار می‌گیرد و با آب اسپری می‌شود. ممکن است مواد افزودنی شیمیایی مانند مواد ضد میکروبی به آب اضافه شوند. با این حال، متخصصان باید مزایای بالقوه کاربرد مواد ضد میکروبی را با خطرات شناخته شده تأخیر در بهبود زخم ارزیابی کنند.

دبریدمان جراحی سرپایی

دبریدمان جراحی سرپایی از فورسپس، قیچی یا تیغ جراحی برای برداشتن انتخابی بافت‌های مُرده، مواد خارجی و دبری‌ها از بستر زخم استفاده می‌کند (شکل ۲۷-۹). دبریدمان جراحی سرپایی سریع‌ترین و تهاجمی‌ترین نوع دبریدمان بعد از دبریدمان جراحی بستری است. دبریدمان جراحی سرپایی ممکن است توسط پزشکان، متخصصین پا، پرستاران و فیزیوتراپیست‌ها انجام شود.

دبریدمان جراحی سرپایی برای سلولیت پیشرفته یا سپسیس، بافت‌های نکروزه، اسکار، پینه یا زخم‌های مزمن استفاده می‌شود.

اگر بافت هایی که قرار است دبرید شوند نامشخص باشد، اگر نتوان درد بیمار را به اندازه کافی کنترل کرد یا اگر پزشکی دارای صلاحیت دردسترس نباشد، دبریدمان جراحی سرپایی نباید انجام شود. برای زخم‌های ایسکمیک غیرعفونی که پرفیوژن کافی ندارند، توصیه نمی‌شود. علاوه بر این، دبریدمان جراحی سرپایی در بیمارانی که دچار ترومبوسیتوپنی هستند یا از داروهای ضد انعقاد استفاده می‌کنند استفاده نمی‌شود.

برای دبریدمان جراحی سرپایی، تیغ جراحی و قیچی باید در موازات سطح زخم قرار داده شود. زخم به صورت لایه به لایه برداشته می‌شود و با محلول سالین شستشو داده می‌شود و مجدداً ارزیابی می‌شود.



شکل ۲۷-۹. ابزار مورد استفاده برای دبریدمان جراحی سرپایی

1. Immersion technique
2. Showering technique

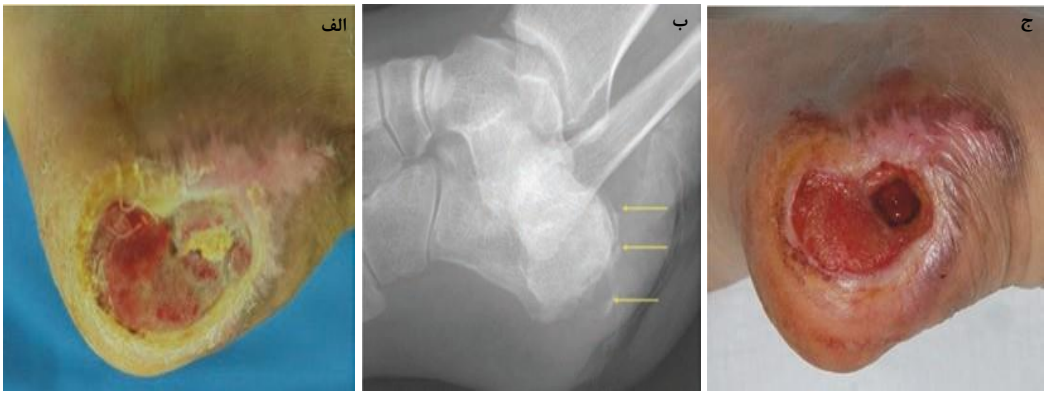
دبریدمان جراحی بستری

دبریدمان جراحی بستری، استفاده از چاقوی جراحی، قیچی یا لیزر در یک محیط استریل توسط پزشک یا متخصص پا برای برداشتن بافت مُرده از بستر زخم است. با بردن بیمار به اتاق عمل، خطر عفونت کاهش می‌یابد. دانش، مهارت و آموزش پیشرفته پزشکان امکان بررسی گسترده زخم و دبریدمان ساختارهای عمیق تر مانند استخوان‌های عفونی یا تاندون‌های مُرده را فراهم می‌کند. تفاوت دیگر بین دبریدمان‌های جراحی سرپایی و جراحی بستری استفاده از بیهوشی به دلیل مدت زمان لازم برای دبریدمان زخم و/یا وسعت دبریدمان مورد نیاز است.

دبریدمان جراحی بستری سریع‌ترین و تهاجمی‌ترین روش دبریدمان است. از معایب دبریدمان جراحی بستری می‌توان به استرس فیزیکی و روحی ناشی از جراحی و هزینه بالا اشاره کرد.

دبریدمان جراحی بستری برای استئومیلیت (شکل ۲۸-۹)، آرتریت عفونی، سلولیت بالا رونده (شکل‌های ۲۹-۹ و ۳۰-۹)، زخم‌های نکروزه وسیع، زخم هایی با حفره‌ی وسیع، جسم خارجی (شکل ۳۱-۹)، بافت نکروزه نزدیک به ارگان‌ها یا ساختارهای حیاتی و سپسیس (شکل ۳۲-۹) استفاده می‌شود.

برای بیمارانی که به احتمال زیاد از چنین رویه استرس زایی جان سالم به در نمی‌برند یا بیمارانی که برنامه مراقبت تسکینی دارند، دبریدمان جراحی بستری مناسب نیست. تکنیک‌های دبریدمان جراحی بستری بسته به نوع زخم و نوع بافت مُرده که باید برداشته شود، متفاوت است. غالباً پزشک بافت‌های مُرده را در امتداد حاشیه بافت سالم خارج می‌کند. اگر شک به عفونت قسمت‌های عمقی باشد، ممکن است برش و تخلیه انجام شود. در طول این روش جراحی، پزشک معمولاً نمونه گیری بافتی انجام می‌دهد تا وجود و نوع عفونت را بهتر تعیین کند. این عمل با شروع درمان مناسب ضد میکروبی دنبال می‌شود.



شکل ۲۸-۹. دبریدمان جراحی بستری در درمان استئومیلیت با تخریب استخوان ضروری است. (الف) قبل از دبریدمان (ب) اشعه ایکس که استئومیلیت را نشان می‌دهد (پیکان ها) (ج) پس از دبریدمان جراحی.



شکل ۲۹-۹. سلولیت بالا رونده که از انگشت چهارم پا شروع شده است، به طور موثر با دبریدمان جراحی بستری متوالی درمان شد.



شکل ۳۰–۹. سلولیت بالا رونده، که از مچ پا منشأ می‌گیرد، با دبریدمان جراحی بستری متوالی درمان شد.



شکل ۳۱–۹. برای بهبود موفقیت آمیز زخم، اجسام خارجی زیر پوست باید با دبریدمان جراحی بستری برداشته شوند. (الف) یک زخم کوچک سه ماهه غیر التیام یابنده در ناحیه جلوی پا. (ب) یک تکه چوب پیدا شد و با دبریدمان جراحی بستری از زخم خارج شد. (ج–ه) پارافینومای (paraffinoma) پشتی پا با دبریدمان جراحی بستری برداشته شد.



شکل ۳۲–۹. سپسیس منشأ گرفته از مفصل زانو را می‌توان با دبریدمان جراحی بستری با موفقیت درمان کرد.

بیوفیلم[1]

بیوفیلم‌های موجود در زخم‌ها نوعی عفونت هستند که شامل میکروب‌های زنده در یک ماتریکس سه بعدی از ماده پلیمری خارج سلولی (EPS)[2] تولید شده توسط باکتری‌های چسبیده به سطح که قادر به تشکیل کلنی هستند، می‌باشند. مفهوم بیوفیلم برای اولین بار در سال ۱۹۷۸ به تفصیل شرح داده شد. اگرچه باکتری‌ها را بیشتر به عنوان سلول‌های آزاد منفرد (پلانکتونی) یا شناور در نظر می‌گیرند، طبیعی‌ترین محیط برای باکتری‌ها شامل اتصال به یک سطح و وجود در جمعیتی از سلول‌های باکتریایی است. به ویژه، باکتری‌ها به جای این که به عنوان سلول‌های پلانکتونی آزاد شناور در زخم‌های مزمن وجود داشته باشند، بیش تر به سطح زخم متصل می‌شوند.

اکنون شناخته شده است که ویژگی‌های فیزیکی و رفتاری باکتری‌ها در یک جامعه بیوفیلم متصل به سطح، بسیار متفاوت از باکتری‌های آزاد است. در حالی که باکتری‌های آزاد از نظر متابولیکی فعال بوده و اغلب به عوامل ضد میکروبی و سلول‌های ایمنی بسیار حساس هستند، باکتری‌های بیوفیلم عمدتاً رفتار متصل به سطح را اتخاذ می‌کنند و دارای نرخ رشد کاهش یافته قابل توجهی هستند که در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است که منجر به جذب کندتر داروهای ضد میکروبی می‌شود. علاوه بر این، مطالعات علمی نشان داده اند که باکتری‌های بیوفیلم پس از اتصال به سطح، یک ماتریکس محافظتی خارجی (EPS)[3] تولید می‌کنند که به عنوان یک مانع فیزیکی در برابر نفوذ و تأثیر عوامل ضد میکروبی عمل می‌کند.

محیط بیوفیلم نه تنها حافظت فیزیکی از باکتری‌ها در برابر محیط خارجی بالقوه متخاصم را فراهم می‌کند، بلکه یک زیستگاه ایجاد می‌کند که باکتری‌ها می‌توانند با یکدیگر ارتباط برقرار کنند (کوئوروم سنسینگ[4]) که ممکن است منجر به افزایش شدت بیماری زایی و تمایل به ایجاد عفونت شود. نتایج مطالعات علمی و بالینی نشان داده اند که یک پاسخ التهابی شدید و پایدار می‌تواند منجر به تولید بیش از حد آنزیم‌های مخرب بالقوه (مانند متالوپروتئینازهای ماتریکس و سیتوکین‌های پیش التهابی) و همچنین متابولیت‌های اکسیژن گردد و تخریب بافت را تسهیل کرده و در نهایت منجر به عفونت‌های مزمن و زخم‌های غیر قابل التیام شود.

تشکیل بیوفیلم

تشکیل بیوفیلم با اتصال میکروارگانیسم‌های آزاد شناور به سطح زخم آغاز می‌شود. چسبندگی اولیه ضعیف و برگشت پذیر است. اگر میکروارگانیسم‌های متصل شده بلافاصله از سطح جدا نشوند، می‌توانند با استفاده از ساختارهای چسبندگی سلولی مانند مویک[5]، خود را به طور دائمی تر متصل کنند. خاصیت آبگریزی و تحرک میکروارگانیسم‌ها نیز در چسبندگی سلولی نقش مهمی ایفا می‌کند. میکروارگانیسم‌های آبگریز نسبت به گونه‌های آبدوست می‌توانند به طور موفق تری متصل شوند زیرا در میکروارگانیسم‌های آبگریز، دافعه بین ماتریکس خارج سلولی (ECM) و میکروارگانیسم‌ها کاهش می‌یابد. باکتری‌های غیر متحرک نمی‌توانند به راحتی مانند باکتری‌های متحرک با هم تجمع کنند. برخی گونه‌ها به تنهایی نمی‌توانند به سطح متصل

---

1. Biofilm
2. Three-dimensional matrix of extracellular polymeric substance (EPS)
3. Outer protective matrix (EPS)
4. Quorum sensing
5. Pili

شوند، اما گاهی اوقات می‌توانند خود را به ECM یا مستقیماً از طریق کوئوروم سنسینگ به کلونی‌های قبلی متصل کنند.

هنگامی که کلونیزاسیون شروع می‌شود، میکروارگانیسم‌ها به طور فعال EPS تولید می‌کنند و EPS معمولاً باکتری‌های کلونیزه شده را در بر می‌گیرد. EPS ممکن است شامل مواد از محیط اطراف نیز باشد از جمله مواد معدنی، ذرات خاک و اجزای خون مانند گلبول‌های قرمز و فیبرین. بیوفیلم از طریق ترکیبی از تقسیم سلولی و جذب رشد می‌کند.

مرحله نهایی تشکیل بیوفیلم به عنوان پراکندگی[1] شناخته می‌شود. ساختارهای یک بیوفیلم به صورت توده‌های سلولی جدا می‌شوند که حرکت کرده و ممکن است به سطح دیگری متصل شوند و بیش تر گسترش یابند. این ساختارهای پیچیده در برابر مکانیسم‌های دفاعی بدن مقاوم هستند. وجود بیوفیلم بسته به شمارش باکتریایی و عوامل فردی بیمار، می‌تواند مشهود یا غیرقابل تشخیص برای چشم غیرمسلح باشد.

تشخیص

ارزیابی بالینی بیوفیلم زخم برای تشخیص بسیار حیاتی است. با این حال، تا به امروز، هیچ معیار تشخیصی واضحی توسط پزشکان برای نشان دادن عفونت بیوفیلم استفاده نمی‌شود. تکنیک هایی مانند میکروسکوپ الکترونی روبشی ممکن است برای شناسایی EPS پوشاننده‌ی باکتری‌های متصل شده در نمونه‌های گرفته شده از زخم‌های مزمن، استفاده شوند. با این حال، محدودیت هایی برای این روش‌ها در محیط بالینی وجود دارد.

شواهدی از اسلاف پایدار[2] در یک زخم مزمن و بررسی میکروسکوپی آن برای شناسایی میکروکلونی‌های باکتریایی به عنوان نشانگر بالینی بیوفیلم پیشنهاد شده است. بسیاری از مطالعات ویژگی‌های بالینی زخم‌های مزمن مشکوک به وجود بیوفیلم باکتریایی را گزارش کرده اند. این ویژگی‌ها شامل شاخص هایی مانند رنگ پریدگی بستر زخم[3]، ترشح زرد رنگ[4]، بافت نکروزه، بافت جوانه‌ای شکننده و عدم پاسخ به مداخلات ضد میکروبی هستند. با این حال، تشخیص بالینی به شدت انتزاعی است. در حال حاضر، نمونه بافتی همراه با تکنیک‌های شناسایی میکروسکوپی برای تایید وجود بیوفیلم زخم مورد نیاز است. تکنیک‌های میکروسکوپی می‌توانند برای مشاهده و شناسایی خوشه‌های باکتریایی یا میکروکلونی‌ها که نشان دهنده باکتری‌های بیوفیلم، در بافت زخم هستند، استفاده شوند.

معیارهای تشخیصی بالینی مؤلف برای عفونت‌های مرتبط با بیوفیلم عبارتند از: زخم هایی با مدت بیش از ۶ هفته، اسلاف بسیار پایدار، نتیجه میکروبیولوژیکی مثبت از کشت نمونه بافت و وجود میکروکلونی‌های باکتری در بافت زخم در بررسی میکروسکوپی (شکل ۳۳-۹).

درمان

بیوفیلم‌ها با درمان‌های متداول به سختی از بین می‌روند، زیرا به بافت‌های اطراف به طور محکم چسبیده و در برابر آنتی بیوتیک‌ها مقاوم هستند و به خوبی به آن‌ها نفوذ نمی‌کنند. آنتی بیوتیک‌ها برای حمله به باکتری‌ها طراحی شده اند، اما ممکن است تنها به طور جزئی باکتری‌های موجود در یک بیوفیلم را

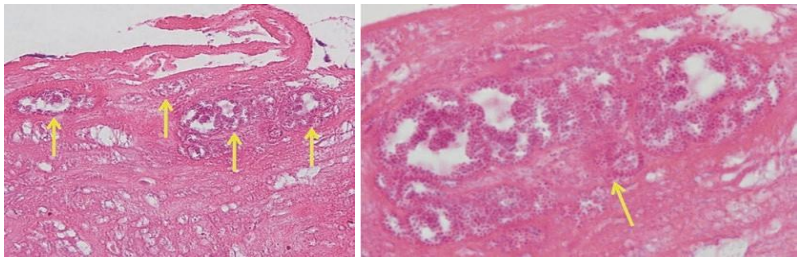
1. Dispersion
2. Persistent slough
3. Pale wound bed
4. Yellow discharge

از بین می‌برند. باکتری‌ها در بیوفیلم‌ها می‌توانند تقریباً ۱۰۰۰ برابر بیش تر از سلول‌های پلانکتونی آزاد و شناور در برابر آنتی بیوتیک‌ها مقاوم باشند. از این رو بیوفیلم‌ها مانع بزرگی برای بهبود زخم به شمار می‌روند.

استراتژی‌های متعددی به طور همزمان برای سرکوب فعالیت بیوفیلم در زخم استفاده می‌شود. اگرچه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد هیدروتراپی، درمان با شوک امواج، اولتراسوند، NPWT با قابلیت تزریق مایع، کادکسومر آیودین[1] و عوامل حل کننده بیوفیلم مانند لاکتوفرین در حذف بیوفیلم تأثیر دارند، درمان اولیه و مؤثرترین روش برای عفونت‌های بیوفیلم، دبریدمان مکرر برای از بین بردن ماتریکس بیوفیلم است که با استفاده از عوامل ضد میکروبی موضعی و آنتی بیوتیک‌های سیستمیک برای از بین بردن میکروب‌های بیوفیلم و جلوگیری از جایگزینی مجدد باکتری‌ها در سطح زخم، همراه است.

دبریدمان مکرر برای مدیریت بیوفیلم امری اساسی است. دستورالعمل‌های درمانی کنونی توصیه می‌کنند که دبریدمان جراحی سرپایی یا دبریدمان جراحی بستری به طور مکرر انجام شود تا زمانی که مقاومت زخم پایدار شود و مهم است که از قرار دادن پیوندهای پوستی یا جایگزین‌ها بر روی زخم‌ها تا زمانی که بیوفیلم به طور کامل از بین نرود، خودداری شود. با این حال، از بین بردن کامل بیوفیلم بعید است به خاطر اینکه بیوفیلم تمایل دارد از طریق اطراف عروق در زیر سطح زخم منتشر شود و مجدداً سریع تشکیل شود.

بلافاصله پس از دبریدمان جراحی بیوفیلم، یک بستر زخم تمیز و دارای عروق ایجاد می‌شود. در این مرحله، بیوفیلم هنوز نابالغ است و باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها، بیوسیدها و واسطه‌های ایمنی میزبان حساس تر هستند، زیرا در مرحله فنوتیپی فعال تر قرار دارند و ماتریکس کم تر توسعه یافته است. با این حال، بیوفیلم با گذشت زمان دوباره توسعه می‌یابد به طوری‌که در عرض ۷۲ ساعت به مرحله بالغ خود می‌رسد. بنابراین، ۷۲ ساعت اول پس از دبریدمان مؤثرترین پنجره درمانی را فراهم می‌کند. با حمله مکرر به بیوفیلم در یک برنامه منظم قبل از رسیدن به مرحله بلوغ، مقابله با اتصال و شکل گیری مجدد بیوفیلم در زمانی که به آنتی بیوتیک‌ها و دفاع میزبان حساس است، صورت می‌گیرد. چندین نویسنده گزارش داده اند که استراتژی‌های درمانی که شامل حذف مکرر بیوفیلم‌ها هستند، منجر به بهبود تدریجی زخم می‌شوند. با این حال، با وجود این تلاش‌ها، هنوز هم از بین بردن کامل بیوفیلم دشوار است. گزارش شده است که میزان موفقیت بهبودی زخم برای عفونت‌های مرتبط با بیوفیلم ۶۷-۳۲٪ است.



شکل ۳۳-۹. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین ساختار بیوفیلم دبرید شده، وجود خوشه‌های باکتریایی یا میکروکلونی (پیکان ها) را نشان می‌دهد. (الف) ۴۰۰× (ب) ۱۰۰۰ ×

1. Cadexomer iodine

روش درمانی مؤلف

روش درمانی مؤلف برای عفونت‌های مرتبط با بیوفیلم بر اساس فرضیه‌ای است که باکتری‌های موجود در عمق یک بیوفیلم در حالت رشد کُند یا حتی در حالت عدم رشد قرار دارند که منجر به سکون متابولیکی می‌شود و باکتری‌های نزدیک به سطح بیوفیلم به طور سریع تری در ارتباط با فعالیت متابولیکی قوی تر رشد می‌کنند. بنابراین، تصور می‌شود که باکتری‌های فعال متابولیک به طور مؤثر با دبریدمان جراحی حذف می‌شوند و باکتری‌های باقی مانده نسبتاً غیرفعال هستند. با این حال، باکتری‌های غیرفعال که در بخش عمیق بیوفیلم قبل از دبریدمان قرار داشتند، به مرحله‌ای فعال تر می‌رسند، زیرا موقعیت آن‌ها به سطح زخم تغییر می‌کند و پس از دبریدمان از اکسیژن و مواد مغذی ترشحات تغذیه می‌شوند.

همان طور که قبلاً ذکر شد، بیوفیلم در عرض ۷۲ ساعت پس از دبریدمان، دوباره به سطح مقاومت قبلی خود می‌رسد. این بدین معناست که اقداماتی که برای ممانعت از تشکیل بیوفیلم لازم است، باید بلافاصله پس از دبریدمان جراحی انجام شوند.

با در نظر گرفتن دوره زمانی ۷۲ ساعت اول پس از دبریدمان، مؤلف فرض کرد که استفاده از پیوند پوستی نازک مش (STSG)[1] و NPWT به عنوان یک پانسمان تقویتی بلافاصله پس از دبریدمان جراحی، به جای انتظار برای توسعه بافت جوانه‌ای تمیز و سالم مناسب برای پیوند پوست یا رها کردن زخم برای بهبود خود به وسیله دبریدمان مکرر، می‌تواند شانس رشد مجدد باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم را در سطح زخم کاهش دهد.

این روش دو هدف را دنبال می‌کند. مهم‌ترین بخش این است که پیوند پوست فوری با تماس محکم بین پیوند پوست و بستر زخم گیرنده، فضا را برای تشکیل بیوفیلم از بین می‌برد. زمان لازم برای رشد جوانه‌های مویرگی از طریق شبکه فیبرین نازک در سطح زیرین پوست پیوندی ممکن است تنها ۱۲ ساعت باشد. در ۴۸ ساعت پس از پیوند، یک شبکه مویرگی پیوند پوست را به بستر زخم گیرنده متصل می‌کند و جریان خون در پیوند آغاز می‌شود. این فرصتی را برای جلوگیری از شگل گیری مجدد بیوفیلم فراهم می‌کند. علاوه بر این، مشبک کردن پوست پیوندی و استفاده از NPWT به عنوان یک پانسمان تقویتی، حذف موثر ترشحات زخم را تسهیل می‌کند. زمانی که باکتری‌ها در یک محیط با ترشح کم قرار دارند، میزان بار میکروبی به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. مشبک کردن همچنین امکان کاربرد بهتر پیوند را بر روی سطوح ناهموار فراهم می‌کند.

تکنیک جراحی

دبریدمان جراحی بر روی بستر زخم به گونه‌ای انجام می‌شود تا به یک پایه خونریزی سالم برسد و یک زخم حاد در داخل زخم مزمن ایجاد کند. پوست از ناحیه جانبی ران بیمار با استفاده از درماتوم زیمر که ضخامت آن ۰/۰۱۲اینچ تنظیم می‌گردد، برداشته می‌شود. پوست برداشته شده با عبور دادن پوست از یک مِش کننده با نسبت ۱:۱/۵ مشبک می‌شود. پوست مشبک شده متناسب با اندازه و شکل نقص مورد هدف بریده شده و به محل گیرنده منتقل می‌شود. NPWT به عنوان یک پانسمان تقویتی برای خروج ترشحات استفاده می‌شود. NPWT به مدت ۳ روز نگهداری می‌شود. پس از آن، پانسمان فشاری به صورت روزانه با استفاده از گاز

1. Mesh split-thickness skin graft (STSG)

سالین تا زمانی که اپیتلیالیزاسیون مجدد کامل به دست آید، به کار می‌رود.

مطالعه بالینی مؤلف

شصت بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی و عفونت مزمن مرتبط به بیوفیلم با استفاده از پیوند STSG مشبک شده با NPWT بلافاصله پس از دبریدمان جراحی تحت درمان قرار گرفتند. میانگین اندازه زخم ۳۹/۲ سانتی‌متر مربع (محدوده ۳۱۴- ۴/۲) بود. گزارش بهبودی کامل پیوند در ۴۸ بیمار (۸۰٪) بدون عارضه ثبت شد. از دست دادن نسبی پیوند در ۱۲ بیمار (۲۰٪) رخ داد. از بین ۱۲ پیوند، ۱۰ پیوند (۱۷٪) بدون جراحی اضافی با ترمیم ثانویه در مدت ۶ هفته بهبود یافتند و ۲ پیوند (۳٪) با جراحی پیوند پوست اضافی بهبود یافتند. عود زخم در شش بیمار (۱۰٪) رخ داد، اما هیچ یک از این موارد به عفونت بیوفیلم نسبت داده نشد (شکل‌های ۳۴-۹، ۳۵-۹، ۳۶-۹، و ۳۷-۹).



شکل ۳۴-۹. مرد ۷۱ ساله مبتلا به زخم دیابتی مزمن به مدت ۱۰ هفته به دلیل عفونت بیوفیلم التیام نیافته است. (الف) نمای قبل از عمل (ب) STSG مشبک شده بلافاصله پس از دبریدمان جراحی (ج) دو هفته پس از پیوند. (د-ی) ۳، ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند.



شکل ۳۵-۹. زن ۷۷ ساله با عفونت ۱۲ هفته‌ای پای دیابتی مرتبط با بیوفیلم. (الف) نمای قبل از عمل (ب) ده روز پس از انجام STSG مشبک شده بلافاصله پس از دبریدمان جراحی (ج و د) ۴ هفته و ۱۲ ماه پس از پیوند.



شکل ۳۶-۹. مردی ۷۰ ساله عفونت مرتبط با بیوفیلم ۱۵ هفته‌ای در ناحیه قدامی تیبیا. (الف) نمای قبل از عمل (ب) ۱۰ روز پس انجام STSG مشبک شده بلافاصله پس از دبریدمان جراحی (ج و د) ۳ و ۱۲ ماه پس از پیوند.



شکل ۳۷-۹. زن ۶۰ ساله با عفونت پای دیابتی مرتبط با بیوفیلم ۲۰ هفته‌ای در ناحیه کف پا. (الف) نمای قبل از عمل. (ب) ۶ روز پس از انجام STSG مشبک شده بلافاصله پس از دبریدمان جراحی (ج و د) ۲هفته و ۱۲ ماه پس از پیوند.

مطالعه بیشتر

Abdulrazak A, Bitar ZI, Al-Shamali AA, Mobasher LA. Bacteriological study of diabetic foot infections. J Diabetes Complicat. 2005;19(3):138–41.

Alawi SA, Limbourg A, Strauss S, Vogt PM. Imaging of bacteria in burn wounds treated with split-thickness grafts in MEEK/MESH technique: a pilot study with first experiences in clinical wound evaluation with autofluorescence. Handchir Mikrochir Plast Chir. 2019;51(2):130–8.

Alvarez OM, Fernandez-Obregon A, Rogers RS, et al. A prospective, randomized, comparative study of collagenase and papain-urea for pressure ulcer debridement. Wounds. 2002; 14:293–301.

Andrew JM, Boulton MD, Kirsner RS, et al. Neuropathic diabetic foot ulcers. N Engl J Med. 2004; 351:48–55.

Armstrong DG, Lipsky BA. Advances in the treatment of diabetic foot infections. Diabetes Technol Ther. 2004; 6:167–77.

Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. J Foot Ankle Surg. 1996;35(4):280.

Attinger CE, Janis JE, Steinberg J, et al. Clinical approach to wounds: Debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants. PlastReconstr Surg. 2006; 117:72S–109S.

Blackshaw EL, Jeffery SLA. Efficacy of an imaging device at identifying the presence of bacteria in wounds at a plastic surgery outpatients clinic. J Wound Care. 2018;27(1):20–6.

Blumenthal E, Jeffery SLA. The use of the MolecuLight i: X in managing burns: a pilot study. J Burn Care Res. 2018;39(1):154–61.

Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev. 2001; 14:244–69.

Brem H, Sheehan P, Rosenberg HJ, et al. Evidence-based protocol for diabetic foot ulcers. Plast Reconstr Surg. 2006; 117:193S–209S.

Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. Plast Reconstr Surg. 2006; 117:12S–34S.

Bui UT, Finlayson K, Edwards H. The diagnosis of infection in chronic leg ulcers: a narrative review on clinical practice. Int Wound J. 2019;16(3):601–20.

Chew BJW, Griffin M, Butler PE, Mosahebi A. The use of MolecuLight i:X device in acute hand trauma. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2020;73(7):1357–404.

Clement M, Daniel G, Trelles M. Optimising the design of a broad-band light source for the treatment of skin. J Cosmet Laser Ther. 2005;7(3–4):177–89.

Crane M, Werber B. Critical pathway approach to diabetic pedal infections in a multidisciplinary setting. J Foot Ankle Surg. 1999; 38:30–3.

Dang CN, Prasad YD, Boulton AJ, Jude EB. Methicillinresistant staphylococcus aureus in the diabetic foot clinic: a worsening problem. Diabet Med. 2002; 20:159–61.

Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, et al. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. Diabetes Care. 1999;22:1428–31.

Debats IB, Booi D, Deutz NE, et al. Infected chronic wounds show different local and systemic arginine conversion compared with acute wounds. J Surg Res. 2006; 134:205–14.

Demling RH, Desanti RN. Effects of silver on wound management. Wounds. 2001; 13:1–15.

Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. Int J Dermatol. 2002; 41:647–51.

Ebright JR, Fairfax MR, Vazquezl JA. Trichosporon asahii, a non-candida yeast that caused fatal septic shock in a patient without cancer or neutropenia. Clin Infect Dis. 2001;33:28–30.

Ecemis T, Deqerli K, Aktas E, et al. The necessity of culture for the diagnosis of tinea pedis. Am J Med Sci. 2006; 331:88–90.

Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. Am J Surg. 2004; 187:25S–8S.

Emsen IM. Fatal side effect of maggot treatment on wound healing. Plast Reconstr Surg. 2007; 119:1624.

Enoch S, Harding K. Wound bed preparation: the science behind the removal of barriers to healing. Part 1. Wounds. 2003; 15:213.

Enoch S, Grey JE, Harding KG. ABC of wound healing. Non-surgical and drug treatments. BMJ. 2006; 332:900–3.

Ethuin F, Gérard B, Benna JE, et al. Human neutrophils produce interferon gamma upon stimulation by interleukin-12. Lab Investig. 2004; 84:1363–71.

Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. Wound Repair Regen. 2000; 8:347–52.

Farhan N, Jeffery S. Utility of MolecuLight i: X for managing bacterial burden in pediatric burns. J Burn Care Res. 2020;41(2):328–38.

Farhan N, Jeffery S. Diagnosing burn wounds infection: the practice gap & advances with MolecuLight bacterial imaging. Diagnostics (Basel). 2021;11(2):268.

Fivenson DP, Faria DT, Nickoloff BJ. Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. Wound Repair Regen. 1997; 5:310–22.

Fleck CA. Identifying infection in chronic wounds. Adv Skin Wound Care. 2006; 19:20–1.

Fowler EM, Vesely N, Johnson V, et al. Wound care for patients with diabetes. Adv Skin Wound Care. 2003; 16:342–6.

Frykberg RG. Diabetic foot ulcer: pathogenesis and management. Am Fam Physician. 2002; 66:1655–62.

Granick MS, Jacoby M, Noruthrun S, et al. Clinical and economic impact of hydro surgical debridement on chronic wounds. Wounds. 2006; 18:35–9.

Han SK. Advanced treatments of diabetic foot ulcers. Diabetes (Korean). 2004; 171:69.

Han SK. Diagnosis of wound infection in diabetic patients. J Korean Wound Management Soc. 2007; 3:53.

Han SK, Lee BI, Kim WK. Microbiology of diabetic foot patients in Korea. J Korean Wound Management Soc. 2007; 3:19.

Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, et al. Universal screening for methicillin-resistant staphylococcus aureus at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. JAMA. 2008; 299:1149–57.

Hill R, Woo KY. A prospective multi-site observational study incorporating bacterial fluorescence information into the UPPER/LOWER wound infection checklists. Wounds. 2020;32(11):299–308.

Hurley CM, McClusky P, Sugrue RM, et al. Efficacy of a bacterial fluorescence imaging device in an outpatient wound care clinic: a pilot study. J Wound Care. 2019;28(7):438–43.

Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. The Univ Pa Orthop J. 2002; 15:13–6.

Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. Lancet. 2003; 361:1545–51.

Jones CE, Kennedy JP. Treatment options to manage wound biofilm. Adv Wound Care. 2012 Jun; 1:120–6.

Jones LM, Dunham D, Rennie MY, et al. In vitro detection of porphyrin-producing wound bacteria with real-time fluorescence imaging. Future Microbiol. 2020; 15:319–32.

Kelley ST, Theisen U, Angenent LT, et al. Molecular analysis of shower curtain biofilm microbes. Appl Environ Microbiol. 2004; 70:4187–92.

Krcmery V, Krupova I, Denning DW. Invasive yeast infections other than candida spp. in acute leukaemia. J Hosp Infect. 1999; 41:181–94.

Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. Diabetes Care. 2003; 26:1435–8.

Le L, Baer M, Briggs P, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fluorescence imaging for the detection of bacterial burden in wounds: results from the 350-patient FLAAG trial. Adv Wound Care (New Rochelle). 2021;10(3):123–36.

Lee JM, Han SK, Jeong SH, et al. Comparison of WBC, ESR, and CRP levels for diagnosis of diabetic foot infection. J Korean Soc Plast Reconst Surg. 2010;37(4):346.

Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. FEMS Immunol Med Microbiol. 1999; 26:267–76.

Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev. 2004; 20:S68–77.

Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. Infect Dis Clin N Am. 1990;4(3):409–32.

Lugo-Somolinos A, Sanchez JL. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. J Am Acad Dermatol. 1992; 26:408–10.

Mosti G, Mattaliano V. The Debridement of chronic leg ulcers by means of a new, fluidjet-based device. Wounds. 2006; 18:227–37.

Motta RN, Oliveira MM, Magalhães PS, et al. Plasmidmediated extended-spectrum b-lactamase-producing strains of enterobacteriaceae isolated from diabetes foot infections in a brazilian diabetic center. Braz J Infect Dis. 2003; 7:129–34.

Namgoong S, Jung SY, Han SK, et al. Clinical experience with surgical debridement and simultaneous meshed skin grafts in treating biofilm-associated infection: an exploratory retrospective pilot study. J Plast Surg Hand Surg. 2020;54(1):47–54.

O'Gorman C, McMullan R, Webb CH, Bedi A. Trichosporon asahii. Blood-stream infection in anon-cancer patient receiving antifungal therapy. Ulster Med J. 2006; 75:226–7.

Ottolino-Perry K, Chamma E, Blackmore KM, et al. Improved detection of clinically relevant wound bacteria using autofluorescence image-guided sampling in diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2017;14(5):833–41.

Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. Diabetes Care. 1990; 13:513–21.

Percival SL, Bowler P. Biofilms and their potential role in wound healing. Wounds. 2004a; 16:234–40.

Percival SL, Bowler P. Understanding the effects of bacterial communities and biofilms on wound healing. World Wide Wounds. 2004b;1(1):1–5.

Percival SL, Hill KE, Williams DW, et al. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. Wound Repair Regen. 2012;20(5):647–57.

Prete PE. Growth effects of Phaenicasericata larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. Life Sci. 1997; 60:505–10.

Pryor KO, Lien CA, Fahey TJ 3rd, Goldstein PA. Supplemental oxygen and risk of surgical wound infection. JAMA. 2006; 295:1642–3.

RagnarsonTennvall G, Apelqvist J. Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a costutility analysis based on Markov model simulations. Diabetologia. 2001; 44:2077–87.

Ramsey SD, Newton K, Blougt D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care. 1999; 22:382–7.

Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. Diabet Med. 1996;13:S6–11.

Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. Diabetes Care. 1999; 22:157–62.

Rennie MY, Lindvere-Teene L, Tapang K, Linden R. Point-of-care fluorescence imaging predicts the presence of pathogenic bacteria in wounds: a clinical study. J Wound Care. 2017;26(8):452–60.

Rennie MY, Dunham D, Lindvere-Teene L, et al. Understanding real-time fluorescence signals from bacteria and wound tissues observed with 9 Infection, Debridement, and Biofilm255 the Molecu Light i:X ™. Diagnostics (Basel). 2019;9(1):22.

Robson MC, Stenberg BD, Heggers JP. Wound healing alterations caused by infection. Clin Plast Surg. 1990;17(3):485–92.

Sapico FL, Canawati HN, Witte JL, et al. Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. J Clin Microbiol. 1980;12(3):413–20.

Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. The international consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. CurrDiad Rep. 2003; 3:475–9.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003; 11:S1–28.

Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. J Antimicrob Chemother. 2001; 48:927–30.

Serena TE, Harrell K, Serena L, Yaakov RA. Real-time bacterial fluorescence imaging accurately identifies wounds with moderate-to-heavy bacterial burden. J Wound Care. 2019;28(6):346–57.

Tennvall GR, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. Pharmacoeconomis. 2000; 18:225–38.

Thomas S, Andrews AM, Hay NP, Bourgoise S. The antimicrobial activity of maggot secretions: results of a preliminary study. JTissue Viability. 1999; 9:127–32.

Todd WF, Armstrong DG, Liswood PJ. Evaluation and treatment of the infected foot in a community teaching hospital. J Am Podiatr Med Assoc. 1996; 86:421–6.

Weinstein MP. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 13th ed. CLSI document M2-A12; 2018: 1-56238-835-5.

Wieman TJ. Principles of management: the diabetic foot. Am J Surg. 2005; 190:295–59.

Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing foot infection in diabetes. Clin Infect Dis. 2004;39: S83–6.

Wollina U, Karte K, Herold C, Looks A. Biosurgery in wound healing-the renaissance of maggot therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14:285–9.

Xu L, McLennan SV, Lo L, et al. Bacterial load predicts healing rate in neuropathic diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2007;30(2):378–80.

Yapar N, Akinci B, Ay B, et al. The values of leukocyte count, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for diagnosis of osteomyelitis in patients with diabetic foot ulcers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008.

Younggren BN, Denny M. Emergency management of difficult wounds: part II. Emerg Med Clin North Am. 2007;25: 123–34.

Zacur H, Kirsner RS. Debridement: rationale and therapeutic options. Wounds. 2002; 14:2S–7S.

فصل ۱۰

درمان زخم با فشار منفی (NPWT)[1]

خلاصه

درمان زخم با فشار منفی (NPWT) یا بسته شدن با کمک خلاء (VAC)[2] یک روش درمانی است که برای تحریک بهبود زخم استفاده می‌شود. در سال ۱۹۹۷، موریوکواس و همکاران[3]، برای اولین بار از اعمال مکش کنترل شده از طریق یک فوم[4] برای ایجاد یک محیط مساعد برای بهبود زخم استفاده کردند، که آن را NPWT تعریف کردند. این درمان به طور گسترده و با موفقیت در طول ۲۰ سال گذشته مورد استفاده قرار گرفته است، هر چند که اساس فیزیولوژیکی اثرات آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است. NPWT درمان زخم‌های مزمن و پیچیده را به طرز چشمگیری تغییر داده است. همچنین می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی برای بسته شدن موقت و آماده سازی زخم قبل از اعمال جراحی مانند پیوند پوست و جراحی فلپ استفاده شود. کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل شده نشان داده اند که NPWT سرعت بهبود زخم را افزایش می‌دهد. در این فصل، دستگاه NPWT، مکانیسم عمل، روش کاربرد، مزایا، موارد استفاده، موارد منع استفاده، عوارض جانبی و نوآوری‌ها شرح داده شده است. با این حال، اگرچه NPWT یک روش مفید برای بهبود زخم است، اما یک مشکل بالقوه برای درمان زخم‌هایی که ممکن است اکسیژن رسانی کافی به بافت نداشته باشند، مانند

1. Negative-pressure wound therapy (NPWT)
2. Vacuum-assisted closure (VAC)
3. Morykwas et al.
4. Foam

زخم پای دیابتی، وجود دارد. NPWT اکسیژن رسانی به بافت در بستر زخم را با فشار خارجی اعمال شده توسط فوم و پد[1] لوله متصل کاهش می‌دهد. علاوه بر این، پا حساس‌ترین ناحیه بدن نسبت به ایسکمی است و دیابت اغلب با آترواسکلروز همراه است. بنابراین، هنگامی که یک NPWT برای زخم پای دیابتی استفاده می‌شود، باید احتیاط کرد تا فشار پانسمان به حداقل برسد. روش استفاده مؤلف از NPWT برای زخم پای دیابتی در این فصل ارائه شده است.

اجزای دستگاه NPWT

NPWT یک فناوری نسبتاً جدید در مدیریت زخم است. سیستم عمومی آن شامل پنج جزء اصلی است: (۱) ماده پُرکننده‌ای که در زخم قرار می‌گیرد (معمولاً یک اسفنج فوم منفذدار) (۲) یک فیلم نیمه تراوا برای ایزوله کردن محیط زخم و اجازه دادن به سیستم خلاء برای انتقال فشار زیر اتمسفر به بستر زخم (۳) یک لوله مکش متصل (درناژ) (۴) یک مخزن جمع‌کننده ترشحات و (۵) یک دستگاه مکش.

این دستگاه اجازه می‌دهد که فشار منفی به طور یکنواخت در سراسر فوم توزیع شود و تخلیه ترشحات را بهبود می‌بخشد.

ساختار مواد پرکننده که در داخل زخم قرار می‌گیرند در اثربخشی NPWT مهم است. فوم پلی اورتان اتر[2] سنتی آبگریز است، در حالی که فوم‌های پلی وینیل الکل[3] و پلی اورتان استر[4] آب دوست‌تر هستند. فوم‌های پلی اورتان اتر سنتی معمولاً برای زخم‌هایی با ترشحات زیاد و برای تحریک تشکیل بافت گرانولاسیون استفاده شده اند. در مقابل، اسفنج‌های پلی وینیل الکل در مواقعی که نیاز به حافظت از ساختارهای زیرین ظریف مانند تاندون‌ها یا رگ‌های خونی باشد، استفاده شده اند. دستگاه‌های پلی اورتان استر برای استفاده همزمان با شستشو[5] طراحی شده اند. علاوه بر این، فومی با منافذ کوچکتر می‌تواند به محدود کردن رشد بافت جوانه‌ای (گرانولاسیون) کمک کند. به این ترتیب درد مرتبط با تعویض پانسمان را کاهش داده و خطرات را ناشی از هایپرگرانولاسیون را کاهش می‌دهد.

مکانیسم عمل

در مورد مکانیسم اثر، به ویژه در مورد پرفیوژن بافتی، اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد. مکانیسم‌های عمل NPWT را می‌توان به طور کلی به دو دسته مکانیسم‌های اولیه و اثرات ثانویه مرتبط با آن‌ها طبقه‌بندی کرد. چهار مکانیسم عمل اصلی پیشنهاد شده است: (۱) جمع شدن زخم یا دفرمیته بارز[6] (۲) دفرمیته جزئی در بستر زخم[7] (۳) حذف ترشحات/مایع و (۴) ایجاد محیط مناسب زخم. همچنین چندین اثر ثانویه از جمله رگ زایی[8] و عصب‌زایی[9] وجود دارد.

جمع شدن زخم یا دفرمیته بارز

جمع شدن زخم در اثر فروپاشی منافذ فوم و نیروهای گریز از مرکز بر بستر زخم به وسیله‌ی فشار منفی ایجاد می‌شود. فوم‌های پلی اورتان در معرض مکش

---

1. Pad
2. Polyurethane Ether
3. Polyvinyl Alcohol
4. Polyurethane Ester
5. Instillation therapy
6. Wound shrinkage or macrodeformation
7. Microdeformation at the wound bed
8. Angiogenesis
9. Neurogenesis

۱۲۵- میلی‌متر جیوه می‌توانند به طور قابل توجهی حجم فوم را کاهش دهند که منجر به کاهش سطح زخم می‌شود. میزان جمع شدن تا حد زیادی به تحرک ناحیه زخم بستگی دارد. به عنوان مثال، در مناطقی مانند شکم، جمع شدن قابل توجهی مشاهده می‌شود، اما پایین بودن خاصیت ارتجاعی پوست سر در ناحیه‌ی سفت فرق سر[1] انتظار می‌رود که کمتر جمع شود.

دفرمیته جزئی

دفرمیته جزئی در بستر زخم توسط مواد پُرکننده‌ی منفذ دار هنگام قرارگیری در معرض فشار منفی، رخ می‌دهد. بر اساس یک شبیه سازی رایانه ای، NPWT با فشار ۱۱۰- میلی‌متر جیوه باعث یک آسیب بافتی متوسط ۵ تا ۲۰ درصد در بیشتر بستر زخم می‌شود. به نظر می‌رسد که این نیروهای مکانیکی به تک تک سلول‌ها منتقل می‌شوند. سلول‌ها تحت تأثیر انواع مختلفی از نیروهای مکانیکی قرار می‌گیرند، از جمله نیروی بُرشی[2] و فشار هیدرواستاتیک[3] ناشی از ترشحات زخم، کشش و فشاری که از ماتریکس‌های خارج سلولی(ECMs) اطراف خود دریافت می‌کنند و نیروی جاذبه.

دفرمیته جزئی نتیجه مورفولوژیکی این نیروهای مکانیکی یکپارچه است. مشخص شده است که شکل سلول تعیین کننده‌ی رفتار آن‌ها است. دفرمیته سلولی و کشش سلولی ناشی از NPWT باعث القاء تکثیر، مهاجرت و تمایز سلولی می‌شود و در نتیجه باعث بهبود زخم می‌شود.

این مسأله با شواهدی از قرار دادن کوتاه مدت متناوب (۶ ساعته) پانسمان خلاء بر روی موش‌های مدل دیابتی که باعث پاسخ وسیع تکثیر سلولی شده است، حمایت می‌شود.

خارج کردن ترشحات/مایع

مایع اضافی در فضای خارج سلولی که معمولاً به صورت ادم دیده می‌شود، یک عامل مضر در بهبود زخم است؛ زیرا اثر فشاری بر سلول‌ها و بافت‌های موضعی وارد می‌کند. سلول‌های منفرد از طریق اسکلت سلولی خود و تعامل با ECMها، تنش درونی ایجاد می‌کنند و پاسخ تکثیری را القاء می‌کنند. فشارهای بالای مایع میان بافتی باعث کاهش این پاسخ با تعدیل کردن ایجاد تنش درونی می‌شود. به نظر می‌رسد مایعات موجود در فضای خارج سلولی با سطح زخم در ارتباط هستند. اعمال فشار منفی به این سطح منجر به خروج مایع از فضای خارج سلولی می‌شود. برداشت مایع احتمالاً فشار روی عروق کوچک را بر می‌دارد و پرفیوژن بافتی را با افزایش جریان خون به سطح زخم بهینه می‌کند. سموم و باکتری‌ها و ترشحات هم می‌تواند همراه مایع از زخم برداشته شود.

NPWT همچنین به احتمال زیاد مقدار مایعاتی را که باید از طریق سیستم لنفاوی تخلیه شوند را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، NPWT باعث افزایش تدریجی عروق لنفاوی در لبه‌های زخم شده و در نتیجه تخلیه‌ی لنف را بهبود می‌بخشد.

ایجاد محیط مناسب زخم

مواد پُرکننده و فیلم نیمه انسدادی به عنوان عایق حرارتی برای حفظ گرمای زخم عمل می‌کنند. برداشتن مایع بین سلولی اضافی، فاصله انتشار مورد نیاز در مویرگ‌ها را کم می‌کند و در نتیجه پرفیوژن بافتی

1. Calvarium
2. Shear force
3. Hydrostatic pressure

بهینه شده و به روند بهبودی کمک می‌کند. فیلم پلی اورتان نیمه انسدادی فشارهای زیر اتمسفر را در بستر زخم حفظ می‌کند و از هدر رفتن آب ناشی از تبخیر جلوگیری می‌کند. پانسمان در برابر باکتری‌ها نفوذ ناپذیر است و خطر عفونت زخم را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، پانسمان فیلم دارای نفوذپذیری محدودی در برابر بخار آب و سایر گازها است که به حفظ محیط زخم مرطوب و پایدار کمک می‌کند. انواع مختلف NPWT نیز می‌توانند محیط زخم را بهبود بخشند. قرار دادن فاکتورهای فعال زیستی[1] و استفاده از فوم آغشته به نقره نمونه هایی از چگونگی ایجاد محیط مناسب زخم هستند.

اثرات ثانویه

استفاده از NPWT در واقع افزایش متناقضی در فشار زیر بستر زخم ایجاد می‌کند. پیشنهاد شده است که کاهش موقت جریان خون در لبه زخم باعث تحریک آنژیوژنز می‌شود. NPWT افزایش تراکم عروق ریز را در طول درمان زخم مزمن نشان می‌دهد. مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از NPWT متناوب نیز به نتایج مشابهی از تحریک پاسخ آنژیوژنز دست یافتند.

NPWT رشد عصبی و بیان نوروپپتید (ماده P، پپتید مرتبط با ژن کلسی تونین و فاکتور رشد عصب نوروتروفین) را تقویت می‌کند.

تأثیر NPWT بر بار باکتریایی زخم بحث برانگیز است، به‌ویژه از نظر تنوع پاسخ هایی که ممکن است توسط سویه‌های مختلف باکتری ایجاد شود.

کاربرد بالینی

روش کاربرد

NPWT باید پس از دبریدمان زخم‌ها و تمیز شدن از اسکار (نکروز)، اسلاف و بافت غیر قابل زنده استفاده شود. فوم استریل به اندازه زخم بریده می‌شود و در بستر زخم قرار می‌گیرد. هر ناحیه‌ای که حفره یا تونل ایجاد شده نیز باید با قطعات فوم پر شود. پوشش پوستی (سیلانت پوستی) همراه با پَد ناحیه اطراف زخم برای جلوگیری از فشار بیش از حد لوله و تحریک پوست استفاده می‌شود. زخم با فیلم به عنوان روکش پوشانده می‌شود تا از عدم نشت هوا اطمینان حاصل شود. کلمپ‌های لوله باز می‌شوند و پمپ روشن می‌شود تا مایع زخم و باکتری‌ها به داخل مخزن جمع کننده حرکت کنند. پانسمان به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت (در صورت عفونت ۱۲ تا ۲۴ ساعت) در محل باقی می‌ماند. اکثر مطالعات از فشار ۱۲۵- میلی‌متر جیوه استفاده کرده‌اند.

NPWT را می‌توان تا زمانی که زخم بسته شود یا برای آماده سازی جهت جراحی مانند پیوند پوست یا فلپ استفاده کرد. بسیاری از پمپ‌های مکش به گونه‌ای طراحی شده اند که امکان استفاده مداوم یا متناوب را فراهم کنند. اگرچه تحقیقات پایه‌ای وجود دارد که نشان دهنده پاسخ بیشتر با استفاده از درمان متناوب است، اما حالت بهینه کاربرد مشخص نشده است.

NPWT باید همراه با درمان سایر بیماری‌های همراه مانند دیابت، فشار خون بالا، بیماری عروق محیطی و بیماری استاز وریدی[2] استفاده شود.

---

1. Bioactive factors

2. Venous stasis disease

مزایا

هنگام استفاده از دستگاه‌های NPWT در زخم‌ها، جمع شدن قابل توجهی از زخم را می‌توان مشاهده کرد زیرا لبه‌های زخم با فشار منفی اعمال شده بر روی یک فوم به هم می‌رسند. در محل زخم، فوم موجب دفرمیته جزئی می‌شود که باعث کشیدگی سلول‌ها در بستر زخم می‌گردد و مسیرهای مولکولی را برای مهاجرت سلولی، تکثیر، سنتز ECM و آنژیونز فعال می‌کند. NPWT همچنین مقدار زیادی ترشحات یا مایع را حذف می‌کند و در نتیجه ادم بافتی کاهش می‌یابد. علاوه بر این، یک فیلم نیمه انسدادی که زخم را می‌پوشاند، آلودگی ناشی از باکتری‌های بیرونی را کاهش می‌دهد و محیطی مرطوب و گرم برای بهبود زخم فراهم می‌کند. NPWT همچنین مرگ سلولی ناشی از کم آبی را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، NPWT از این مزیت برخوردار است که اغلب تنها نیاز به تعویض هر ۲ تا ۳ روز یکبار دارد و تعداد تعویض پانسمان را برای بیماران کاهش می‌دهد (شکل ۱-۱۰).



شکل ۱-۱۰. NPWT برای کمک به بهبود زخم مفید است. (الف) زخم شدیداً عفونی با سلولیت در حال گسترش که از مالئول جانبی منشا می‌گیرد. (ب) ابتدا زخم برای برداشتن بافت‌های عفونی دبریدمان جراحی شد. (ج) NPWT پس از تمیز شدن زخم از اسکار(نکروز) و بافت غیر زنده استفاده شد. (د و ه) بستر زخم با موفقیت برای پیوند پوست آماده شد.

اندیکاسیون‌ها

NPWT را می‌توان برای طیف وسیعی از زخم‌ها، از جمله زخم هایی که بهبود ضعیفی دارند، استفاده کرد. این دستگاه‌ها معمولاً برای درمان زخم‌های فشاری، زخم‌های دیابتی، زخم‌های وریدی یا شریانی، شکم باز، زخم‌های استرنوم، زخم‌های ناشی از تروما، زخم‌های سوختگی، زخم‌های باز شده[1] و محل‌های گیرنده پیوند پوست استفاده می‌شوند.

در درمان زخم‌های فشاری، چندین کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده کاهش سطح و حجم زخم، بهبود تشکیل بافت جوانه‌ای و کاهش تعداد دفعات بستری در بیمارستان را در بیماران تحت درمان با NPWT نشان دادند. در یک مطالعه کوهورت گذشته نگر که زخم‌های مزمن دیابتی، شریانی و وریدی را در بیماران پرخطر ارزیابی کرد، نشان داده شد که درمان با NPWT میزان بسته شدن زخم را افزایش می‌دهد. استفاده زودهنگام از NPWT برای این زخم‌ها باعث بهبودی سریعتر نیز می‌شود. در درمان زخم پای دیابتی، NPWT باعث کاهش سطح زخم، تشکیل بافت جوانه‌ای در بستر زخم و پاکسازی میکروبی می‌شود، در نتیجه احتمال بالاتری برای نجات اندام، به ویژه در زخم‌های درجه ۳ و درجه ۴ واگنر را ممکن می‌سازد.

شاخص‌های اضافی برای NPWT شامل زخم هایی با استخوان یا تاندون‌های در معرض دید و زخم‌ها با اجسام خارجی نمایان هستند.

موارد منع مصرف[2]

از آنجایی که استفاده نامناسب از دستگاه‌های NPWT احتمال آسیب رساندن به بیمار را دارد، پزشک باید به دقت خطرات، مزایا و جایگزین‌های استفاده از NPWT را بررسی کند. NPWT برای استفاده در زخم‌های شدیداً ایسکمیک، زخم‌های خشک، زخم‌های نکروزه یا اسکار، زخم‌های حفره‌های طبیعی بدن، روی بدخیمی‌ها، فیستول‌های درمان نشده، استئومیلیت درمان نشده و ارگان‌های در معرض دید منع مصرف دارد. هنگامی که NPWT در اطراف اعصاب در معرض دید یا ساختارهای عروقی مانند قلب یا رگ‌های خونی بزرگ استفاده می‌شود باید احتیاط کرد زیرا ممکن است ساییدگی رخ دهد و منجر به از دست دادن خون زیادی شود. همچنین هنگام قرار دادن فوم در تماس با اندام‌های احشایی باید احتیاط کرد زیرا ممکن است پارگی رخ دهد و منجر به فیستول شود. مواد پرکننده منفذدار در خارج کردن خون بسیار کارآمد است. بنابراین، هموستاز باید قبل از اعمال فشار منفی تقریباً کامل باشد و NPWT باید با احتیاط در بیماران با مشکلات انعقاد خون استفاده شود. دستگاه‌های ساکشن باید دارای هشدار سرریز مناسب باشند تا در صورت از دست دادن خون بیش از حد به پزشکان هشدار دهند. NPWT نباید بلافاصله پس از عمل برش و درناژ اعمال شود تا امکان شکل گیری کامل زخم فراهم شود.

با این حال، در برخی موارد، پزشکان با وجود موارد منع مصرف از NPWT استفاده کرده اند. به عنوان مثال، برخی از مطالعات با موفقیت NPWT را در مواردی که ارگان‌های در معرض دید قرار دارند، اجرا کرده‌اند.

عوارض جانبی

تحریک پوستی ناشی از چسب های استفاده شده می‌تواند برای بیماران ایجاد شود. ممکن است بو از

---

1. Dehisced wounds
2. Contraindications

پانسمان یا محفظه دستگاه یا هر دو منتشر شود. تحریک‌های پوستی و بو را می‌توان با یک وقفه کوتاه در درمان برای چند روز، کاهش داد. درماتیت را می‌توان با کرم‌ها یا پمادهای موضعی، بسته به علت، درمان کرد. برخی از بیماران به دلیل درد یا حساسیت به چسب یا فوم، درمان را تحمل نمی‌کنند. درد ممکن است با کاهش فشار دستگاه تسکین یابد.

نوآوری

نوآوری زیادی در دستگاه NPWT وجود دارد. دستگاه های شست و شوی اتوماتیک زخم همزمان با وکیوم تراپی [1] به گونه ای طراحی شده‌اند که امکان تحویل انواع محلول‌های شست و شو از جمله ضد میکروبی را فراهم می‌کنند. دستگاه‌های NPWT را می‌توان با سایر درمان‌های زخم مانند درم مصنوعی/آلوژنیک[2]، مواد آلوژنیک یا زنوژنیک[3] فرآوری شده یا پانسمان‌های ضد میکروبی ترکیب کرد.

درمان شستشوی همزمان روشی برای افزودن متناوب مایع به زخم از طریق یک پورت مشابه یا متفاوت در لوله اتصال NPWT ارائه می‌دهد. تزریق نرمال سالین یا سایر عوامل برای کمک به بهبود زخم همانند عوامل ضد میکروبی امکان پذیر است. فاکتورهای فعال زیستی که ممکن است از طریق سیستم شستشوی مداوم وارد شوند عبارتند از داکسی سایکلین، بتادین رقیق، ژل پلاکتی و پروتئین فعال C که یک ضد انعقاد است.

ترکیب NPWT با داربست‌های[4] پوستی باعث بی حرکتی و تماس عالی بین داربست و بستر زخم می‌شود. یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی اثرات طولانی مدت مرتبط را هنگام ترکیب داربست‌های پوستی با NPWT نشان داد. اسکارها، ۱۲ ماه پس از عمل دارای خاصیت ارتجاعی بیشتر و پیگمانتاسیون طبیعی پوست بودند، در حالی که میزان آلودگی زخم بعد از عمل کاهش یافت.

NPWT سنتی از فوم اتر پلی اورتان استفاده می‌کند. با این حال، اثر آن بر روی باکتری‌های زخم متناقض بوده است. برای تلاش جهت کاهش میزان باکتری در زخم، نقره به پوشش فوم اضافه شده است. استینر و همکاران[5] این درمان بالقوه را با شبیه سازی عفونت زخم فوقانی پا در مدل بز بررسی کردند. پانسمان‌های نقره در زیر پانسمان‌های فشار منفی در زخم‌های تلقیح شده با باکتری قرار داده شد. نویسندگان کاهش بار باکتریایی (به ویژه استافیلوکوکوس اورئوس) را با این درمان در مقایسه با NPWT استاندارد مشاهده کردند.

NWPT در زخم پای دیابتی

زخم پای دیابتی یک مشکل درمانی دشوار است و به درمان مرسوم پاسخ ضعیفی می‌دهد. دلیل اصلی که اغلب نمی‌توان به ترمیم زخم دست یافت این است که پاتوفیزیولوژی این وضعیت شامل عوامل زیادی است. به عنوان مثال، فیبروبلاست‌های جدا شده از بیماران دیابتی پتانسیل مهاجرت و تکثیر کمتری دارند و در حضور غلظت‌های بالای گلوکز دچار تغییرات مرتبط با پیری سلولی می‌شوند. ترشحات زخم‌های دیابتی نیز در بسیاری از موارد به دلیل سطوح بالای متالوپروتئیناز (MMP) [6] و سطوح پایین مهارکننده‌های طبیعی آن‌ها؛

1. Instillation devices
2. Allogenic
3. Xenogenic
4. Scaffolds
5. Stinner et al.
6. Metalloproteinase (MMP)

مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئیناز (TIMP)[1] از تکثیر فیبروبلاست‌ها جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، حتی غلظت کم میکروب‌ها در بستر زخم می‌تواند بهبود زخم را به تأخیر بیندازد یا از آن جلوگیری کند، زیرا بسیاری از بیماران دیابتی به دلیل وضعیت نقص ایمنی یا مشخصات سیستمیک ضعیف، مکانیسم‌های دفاعی مناسبی در برابر تهاجم باکتری‌ها ندارند.

با توجه به موارد فوق، NPWT می‌تواند یک درمان مفید باشد، زیرا اعمال فشار منفی می‌تواند فعالیت‌های سلولی را در زخم‌ها تحریک کند، به مهاجرت سلولی کمک کند، مایع اضافی را از زخم‌ها و بافت‌های اطراف حذف کند، بار باکتریایی زخم را کاهش دهد، جمع شدن زخم را تسهیل کند و ادم را کاهش دهد. با این حال، یک مشکل بالقوه با استفاده از NPWT برای درمان زخم پای دیابتی وجود دارد، فشار هوا در یک پانسمان فوم NPWT با اعمال فشار منفی کاهش می‌یابد ولی فشار بافت زیر فوم به دلیل فشار خارجی اعمال شده توسط فوم و پد متصل به لوله افزایش می‌یابد. بر این اساس، NPWT می‌تواند اکسیژن رسانی بافت را در بستر زخم کاهش دهد. به خصوص که پا حساس‌ترین ناحیه در بدن نسبت به ایسکمی است و دیابت اغلب با آترواسکلروز همراه است. اگرچه مطالعات متعددی افزایش جریان خون را در استفاده از NPWT گزارش نموده اند ولی تقریباً همه‌ی آن‌ها تغییرات پرفیوژن را با استفاده از داپلر لیزر انجام داده اند که روش مناسبی برای این شرایط نمی‌باشد. داپلر لیزر، پرفیوژن را با ضرب کردن سرعت و غلظت گلبول‌های قرمز خون اندازه گیری می‌کند. در حین NPWT، سرعت و غلظت گلبول‌های قرمز در زیر پانسمان با فشرده شدن عروق و کاهش سطح مقاطع عرضی آن‌ها افزایش می‌یابد. در نتیجه، داپلر لیزر می‌تواند مقادیر نادرست پرفیوژن بافتی را هنگامی که بافت‌ها فشرده می‌شوند، ارائه دهد. مطالعات اخیر با استفاده از روش‌های دیگر نشان داده اند که پرفیوژن در طول NPWT کاهش می‌یابد. علاوه بر این، هیچ استاندارد کمی در مورد کاربرد NPWT برای زخم پای دیابتی منتشر نشده است. به دلیل کمبود اطلاعات در این زمینه، بسیاری از پزشکان این تکنیک را بدون در نظر گرفتن شواهد استفاده کرده اند یا به دلیل نبود شواهد معتبر، در استفاده از درمان NPWT برای بیماران دیابتی تردید دارند.

تاثیر NPWT بر اکسیژن رسانی بافتی در پا

مؤلف تحقیقات بالینی برای ارزیابی تأثیر NPWT بر اکسیژن رسانی بافتی در پا را انجام داده است.

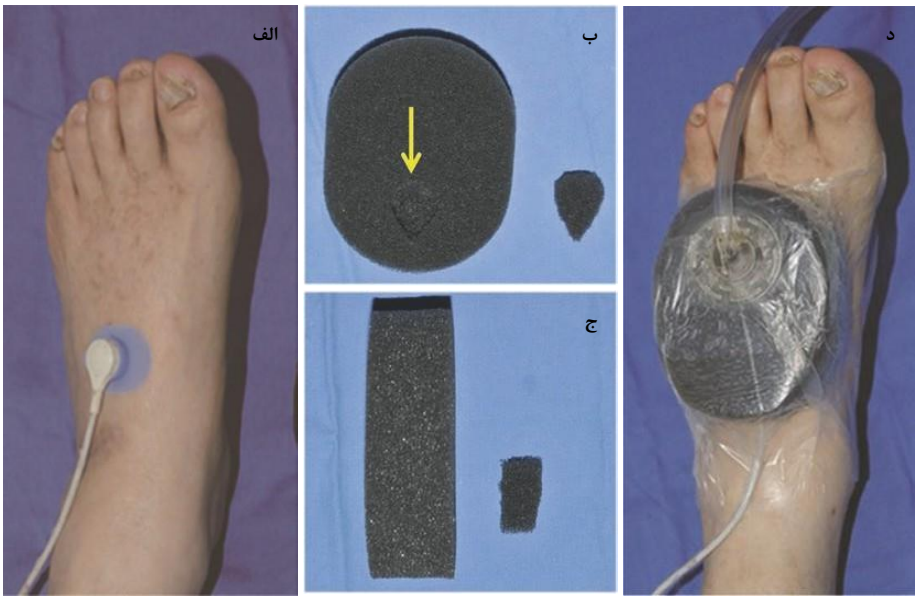
فشار نسبی اکسیژن پوستی ($TcPO_2$) قبل، در حین و بعد از NPWT اندازه‌گیری شد تا سطح اکسیژن بافتی زیر پانسمان NPWT در پای ۱۰ داوطلب سالم و ۲۱ بیمار دیابتی تعیین شود. به طور خلاصه، یک حسگر $TcPO_2$ در روی پای بدون زخم[2] در ناحیه تارسومتاتارسال[3] در اولین فضای بین متاتارسال[4] ثابت شد و $TcPO_2$ پایه اندازه‌گیری شد. پانسمان‌های فوم پلی اورتان (Granufoam Small Dressing؛ KCI) برای NPWT در طول مطالعه استفاده شد. برای به حداقل رساندن فشار اضافی در محل حسگر $TcPO_2$، قسمت مرکزی پانسمان فوم متناسب با شکل و حجم حسگر بریده شد. پانسمان فوم در بالای حسگر اعمال شد تا قسمت برش را به حسگر بچسباند. یک لوله

1. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)
2. Dorsum of the unwounded foot
3. Tarsometatarsal
4. Intermetatarsal

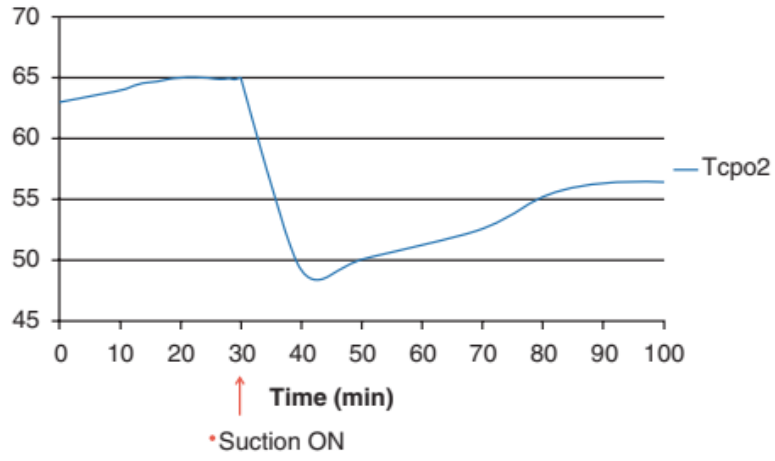
درنـاژ بـه پانسـمان در مرکـز دیگـر محـل حسـگر $TcPO_2$ متصل شد تا حسـگر مسـتقیماً فشـرده نشـود. سـپس فشـار مکـش ۱۲۵- میلی‌متـر جیـوه اعمـال شـد تـا زمـانی کـه $TcPO_2$ به حالت پایدار برسد (شکل ۲-۱۰).

در پـای داوطلبـان سـالم، میـانگین $TcPO_2$ در حالـت پایـه ۸/۱ ± ۶۹/۳ mmHg بـود. در طـول دوره‌ای کـه مکـش اعمـال شـد، $TcPO_2$ در تمـام ۱۰ پـا کـاهش یافـت. میـانگین کـاهش $TcpO_2$ بـین حالـت پایـه و حالـت پایـدار ۳/۶ ± ۹/۳ mmHg بـود (۶ ± ۱۴٪). شـکل ۳-۱۰ یـک نمونـه معمـول از یکـی از آزمون‌هـا را در دوره‌هـای زمـانی مختلـف نشـان می‌دهـد. $TcPO_2$ بلافاصـله پـس از اعمال NPWT به طـور معنـی داری کـاهش یافـت امـا بـه تدریج در طول زمـان تـا رسـیدن بـه حالـت پایـدار افـزایش یافـت. تمـامی پاهـا در عـرض ۲۰ تـا ۶۵ دقیقـه پـس از اعمال مکش به یک حالت پایدار رسیدند.

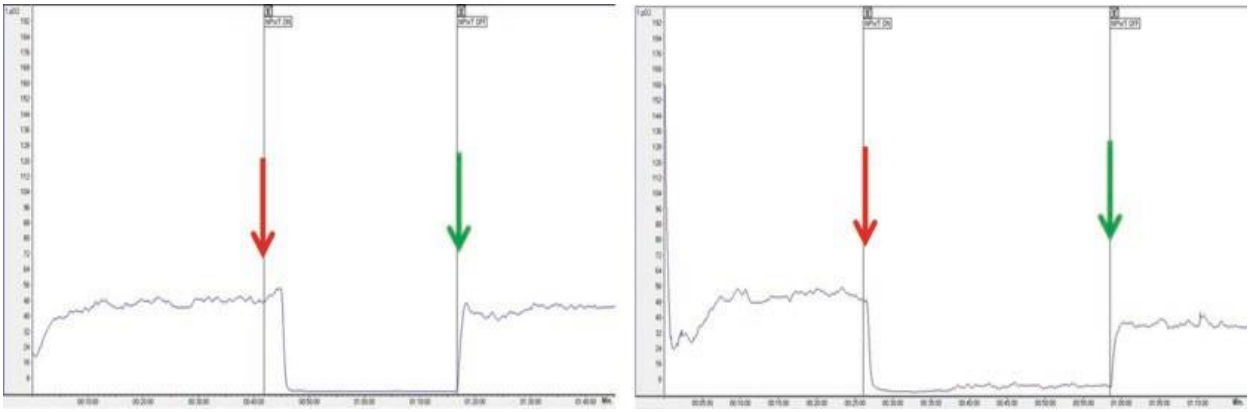
NPWT سـطح $TcPO_2$ را در پـای تمـام ۲۱ بیمـار دیـابتی مـورد مطالعـه کـاهش داد. قبـل از اعمـال NPWT میـانگین $TcPO_2$ ۱۵/۲ ± ۴۴/۶ mmHg بـود. بـا ایـن حـال، در طـول درمـان، $TcPO_2$ بـه ۷/۱ ± ۶/۰ mmHg کاهش یافت کـه نشـان دهنـده کـاهش ۱۹ ± ۸۴٪ اسـت. پـس از قطـع درمـان، میـانگین میـزان $TcPO_2$ بـه ۱۶/۴ ± ۴۰/۳ mmHg افـزایش یافـت. میـانگین زمـان لازم بـرای رسـیدن بـه حالـت پایـدار پـس از درمـان NPWT ۶ ± ۲۶ دقیقـه بـود. پـس از قطـع درمـان، حالـت پایـدار در ۴ ± ۱۶ دقیقـه بـه دسـت آمـد (شـکل ۴-۱۰). ایـن نتـایج نشـان می‌دهـد کـه NPWT بـه طـور قابـل تـوجهی سـطح اکسـیژن رسـانی بـافتی در پـا را کـاهش می‌دهـد و ایـن کـاهش در بیمـاران دیـابتی بسـیار بیشـتر از افـراد سـالم اسـت. اخـتلاف بـین دو گـروه ممکـن اسـت ناشـی از مکانیسـم‌های مختلـف جریـان خـون و رسـاندن اکسـیژن بـه بافت‌هـا باشـد کـه در فصـل ۷ شـرح داده شده است.



شکل ۲-۱۰. اندازه گیری $TcPO_2$ در طول NPWT. (الف-ج) یک حسگر $TcPO_2$ بر روی ناحیه تارسومتاتارسال قرار داده شد، و بخش مرکزی در یک انتهای پانسمان فوم متناسب با شکل و حجم حسگر (که با پیکان نشان داده شده است) بریده شد. (د) پانسمان فوم، فیلم و یک لوله درناژ در بالای حسگر اعمال شد تا قسمت برش فوم را به حسگر منطبق کند. فشار مکش ۱۲۵ – میلی‌متر جیوه اعمال شد و $TcPO_2$ اندازه‌گیری شد.



شکل ۳–۱۰. $TcPO_2$ پس از اعمال NPWT تغییر می‌کند. $TcPO_2$ بلافاصله پس از اعمال NPWT به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد، اما به تدریج در طول زمان تا رسیدن به یک حالت پایدار افزایش می‌یابد.



شکل ۴–۱۰. دو مورد نشان دهنده تغییرات در سطوح $TcPO_2$ قبل، در حین و بعد از NPWT در بیماران پای دیابتی است. در طول دوره‌ای که مکش اعمال می‌شود (بین پیکان‌های قرمز و سبز)، $TcPO_2$ به طور قابل توجهی کاهش یافته است.

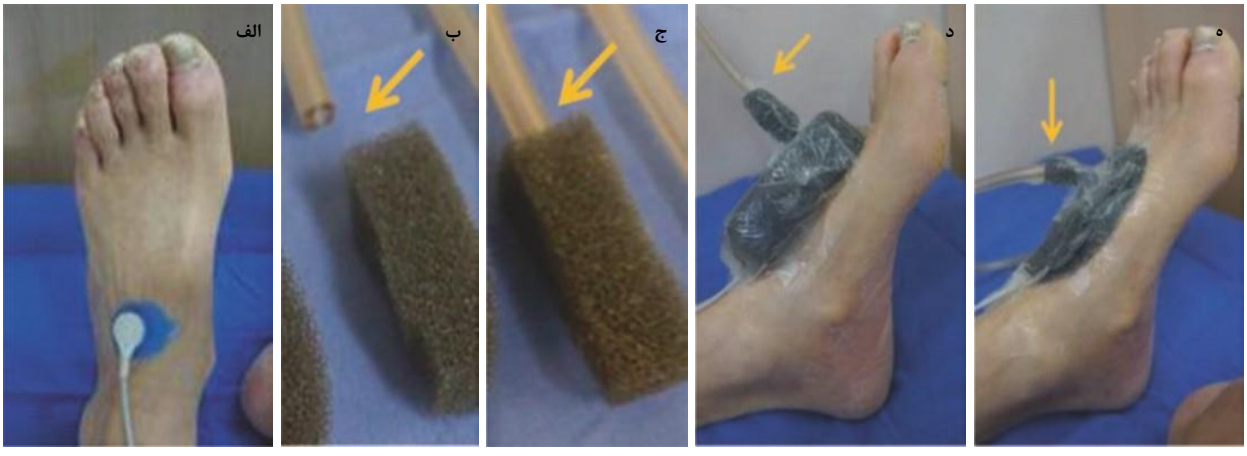
NPWT برای زخم پای دیابتی

اگرچه NPWT می‌تواند اکسیژن رسانی بافتی پا را کاهش دهد، اما این بدان معنا نیست که NPWT یک درمان مضر است. برعکس، پرفیوژن کاهش یافته ممکن است برای زخم مفید باشد. در اکثر زخم‌های غیر دیابتی، استفاده از NPWT در فشار مکش معقول منجر به ایسکمی نسبی به جای آنوکسی[1] کامل می‌شود. ایسکمی یکی از قوی‌ترین محرک‌ها برای نئوواسکولاریزاسیون[2] است که برای بهبود زخم، بقای بافت پیوندی و بهبود ایسکمی بافتی حیاتی است. علاوه بر این، فشار بافتی افزایش یافته که باعث کاهش پرفیوژن می‌شود نیز ممکن است مفید باشد، زیرا ادم را کاهش می‌دهد و از تشکیل بیشتر آن جلوگیری می‌کند. بنابراین، فشار افزایش یافته بافتی و کاهش پرفیوژن همراه آن، انتظار می‌رود برای بهبود زخم در موارد غیر دیابتی مفید باشد.

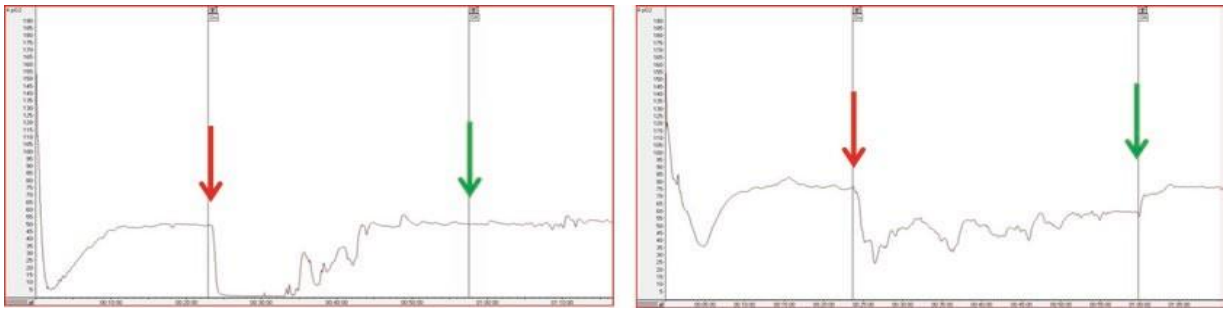
1. Anoxia
2. Neovascularization

با این حال، نتایج تحقیقات فوق نشان می‌دهد که درجه کاهش اکسیژن رسانی بافتی در پای دیابتی بسیار زیاد است و در نتیجه تقریباً نزدیک به آنوکسی است تا ایسکمی نسبی. بنابراین، هنگامی که یک NPWT بر روی زخم پای دیابتی اعمال می‌شود، باید دقت شود که فشار فوم و پد متصل به لوله به حداقل برسد. همچنین یک مطالعه بالینی بر روی ۲۰ پای بیماران دیابتی مشابه روشی که در بالا توضیح داده شد، به جز بریدن پد متصل به لوله، انجام شد (شکل ۵–۱۰). نتایج امیدوارکننده بود. میانگین مقادیر $TcPO_2$ قبل، حین و بعد از درمان به ترتیب ۱۲/۸ ± ۵۶/۵ mmHg، ۱۴/۹ ± ۴۲/۹ و ۱۲/۳ ± ۵۵/۹ بود. میانگین کاهش $TcPO_2$ بین پایه و در طول NPWT ۵/۴ ± ۱۳/۶ mmHg بود (۱۵ ± ۲۴٪؛ شکل ۶–۱۰). علاوه بر این، معمولاً استفاده از پد بر روی زخم‌های کوچک مانند زخم پای دیابتی دشوار است، زیرا اندازه پد اغلب بزرگتر از دهانه زخم است. بنابراین، هنگامی که یک NPWT بر روی زخم پای دیابتی اعمال می‌شود، مؤلف، پد را از لوله درناژ، جدا می‌کند. یک قطعه فوم پرکننده که به اندازه زخم بریده شده است، به لوله درناژ متصل می‌شود و در بستر زخم قرار می‌گیرد. زخم با فیلم پوشانده می‌شود و پمپ خلاء روشن می‌شود. علاوه بر این، مؤلف در اکثر موارد زخم پای دیابتی، انتهای لوله درناژ را به جای داخل در خارج از دهانه زخم قرار می‌دهد، به طوری که قسمت انتهایی لوله درناژ که در قطعه فوم فرو رفته است، جمع شدن زخم را مختل نکند (شکل ۷–۱۰). این تغییر می‌تواند به طور مؤثر جمع شدن زخم را بدون کاهش قابل توجه اکسیژن رسانی بافتی در زخم تسهیل کند (شکل‌های ۸–۱۰، ۹–۱۰، ۱۰–۱۱، ۱۰–۱۲، ۱۰–۱۳، و ۱۰–۱۴).

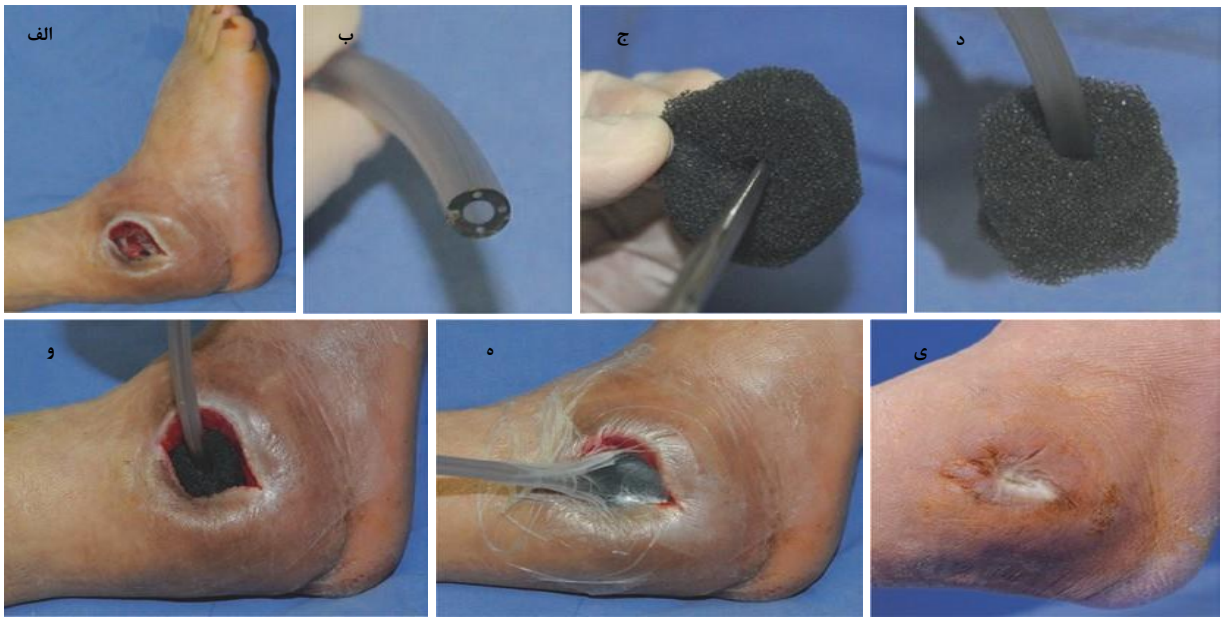
فشار متناوب به جای فشار مداوم و فشار منفی کم به جای فشار زیاد ممکن است باعث بهبود بهتر زخم شود. با این حال، مطالعات بیشتری برای تعیین و بهینه سازی تنظیمات مورد نیاز است.



شکل ۵–۱۰. اندازه گیری $TcPO_2$ در طول NPWT در بیماران پای دیابتی. این آزمایش به روشی مشابه با شکل ۲,۱۰ انجام شد به جز بریدن پد متصل به لوله. (الف) یک حسگر $TcPO_2$ در ناحیه تارسومتاتارسال قرار داده شد. (ب) و (ج) پد از لوله درناژ جدا شد. یک قطعه فوم پرکننده کوچک به لوله درناژ (پیکان) متصل شد. (د) قطعات فوم پرکننده همراه با لوله درناژ متصل به آن، روی پشت پا قرار داده شد. انتهای لوله درناژ در خارج از فوم به جای داخل آن پرکننده قرار گرفت. (ه) پمپ خلاء روشن شد.



شکل ۶-۱۰. دو مورد نشان دهنده تغییرات در سطوح $TcPO_2$ قبل، در حین و بعد از NPWT اصلاح شده در بیماران پای دیابتی است. $TcPO_2$ بلافاصله پس از اعمال NPWT اصلاح شده به طور قابل توجهی کاهش یافت اما به تدریج در طول زمان تا رسیدن به حالت پایدار افزایش یافت. پیکان‌های قرمز و سبز نشان دهنده دوره زمانی است که مکش اعمال شده است.



شکل ۷-۱۰. زخم پای دیابتی در ناحیه مالئولار جانبی. (الف) قبل از درمان (ب-د) تهیه یک تکه فوم متصل شده به لوله درناژ. قسمت پد لوله درناژ از آن برداشته شد و یک قطعه فوم پرکننده که به اندازه زخم بریده شده بود، به لوله درناژ متصل شد. (و) قطعه فوم آماده شده متصل به لوله درناژ در بستر زخم قرار داده شد. انتهای لوله درناژ در خارج از دهانه زخم قرار داده شد تا داخل آن به طوری که قسمت انتهایی لوله درناژ که در قطعه فوم محصور شده بود، جمع شدن زخم را مختل نکند. این اصلاح می‌تواند به طور مؤثر بسته شدن زخم را بدون کاهش قابل توجه اکسیژن رسانی بافت در زخم تسهیل کند. (ه) زخم با پوشش فیلم پوشانده شد و پمپ خلاء روشن شد. (ی) پس از ۳ هفته، زخم به طور کامل بسته شد.



شکل ۸–۱۰. زخم پای دیابتی عفونی در ناحیه مفصل تارسومتاتارسال. (الف) قبل از درمان (ب) پس از دبریدمان جراحی. (ج) استفاده از NPWT اصلاح شده. (د و ه) پس از ۴ هفته، زخم به طور کامل بسته شد.



شکل ۹–۱۰. زخم پای دیابتی عفونی در ناحیه مفصل متاتارسوفالانژیال انگشت پنجم. (الف) قبل از درمان (ب) پس از دبریدمان جراحی (ج) استفاده از NPWT اصلاح شده (د و ه) یک هفته و ۳ هفته پس از NPWT (ی) زخم پس از ۵ هفته بهبود یافت.



شکل ۱۰-۱۰. (الف) زخم پای دیابتی عفونی متعدد همراه با نکروز (پیکان ها). (ب و ج) زخم‌ها به طور سریالی دبریدمان شده بودند، اما بستر زخم (پیکان) هنوز آلوده بود. (د و م) NPWT اصلاح شده برای زخم آلوده اعمال شد. (ه) یک هفته پس از NPWT. (ی) سه هفته پس از NPWT. زخم کاملاً خوب شد.



شکل ۱۱-۱۰. نمونه‌ای از زخم پای دیابتی که با NPWT اصلاح شده درمان شده است.



شکل ۱۲–۱۰. نمونه‌ای از زخم پای دیابتی که با NPWT اصلاح شده درمان شده است.



شکل ۱۳–۱۰. نمونه‌ای از زخم پای دیابتی که با NPWT اصلاح شده درمان شده است.



شکل ۱۴–۱۰. نمونه‌ای از زخم پای دیابتی که با NPWT اصلاح شده درمان شده است.

منابع

Andrews KL, Dib MY, Shives TC, et al. Noninvasive arterial studies including transcutaneous oxygen pressure measurements with the limbs elevated or dependent to predict healing after partial foot amputation. Am J Phys Med Rehabil. 2013; 92:385–92.

Argenta LC, Morykwas MJ, Marks MW, et al. Vacuum- assisted closure: state of clinic art. Plast Reconstr Surg. 2006;117:127S–42S.

Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. J Vasc Surg. 1995; 22:485–92.

Banwell P, Teot L. Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy. J Tissue Viability. 2006; 16:16–24.

Borgquist O, Anesater E, Hedstrom E, et al. Measurements of wound edge microvascular blood flow during negative pressure wound therapy using thermodiffusion and transcutaneous and invasive laser doppler velocimetry. Wound Repair Regen. 2011; 19:727–33.

Bunt TJ, Holloway GA. $TcPO_2$ as an accurate predictor of therapy in limb salvage. AnnVasc Surg. 1996; 10:224–7.

Chen SZ, Li J, Li XY, Xu LS. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study. Asian J Surg. 2008; 28:211–7.

Detre JA, Ances BM, Takahashi K, Greenberg JH. Signal averaged laser doppler measurements of activation- flow coupling in the rat forepaw somatosensory cortex. Brain Res. 1998;796:91–8.

Franzeck UK, Talke P, Bernstein EF, et al. Transcutaneous PO2 measurements in health and peripheral arterial occlusive disease. Surgery. 1982; 91:156–63.

Glotzbach JP, Levi B, Wong VW, et al. The basic science of vascular biology: implications for the practicing surgeon. Plast Reconstr Surg. 2010; 126:1528–38.

Han SK, Kim HR, Kim WK. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells: a pilot study. Wound Repair Regen. 2010; 18:342–8.

Hile C, Veves A. Diabetic neuropathy and microcirculation. Curr Diab Rep. 2003; 3:446–51.

Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. Curr Probl Surg. 2014; 51:301–31.

Ichioka S, Watanabe H, Sekiya N, et al. A technique to visualize wound bed microcirculation and the acute effect of negative pressure. Wound Repair Regen. 2008; 16:460–5.

Jang SY, Jeong TW, Han SK, Kim WK. Transcutaneous oxygen pressure to predict wound healing in mild diabetic feet. J Kor Soc Plast Reconst Surg. 2011; 38:585–9.

Jung JA, Yoo KH, Han SK, et al. Influence of negative- pressure wound therapy on tissue oxygenation in diabetic feet. Adv Skin Wound Care. 2016; 29(8):364–70.

Kairinos N, Holmes WJM, Solomons M, et al. Does a zone of increased perfusion exist around negative-pressure dressings? Plast Reconstr Surg. 2013; 132:978–87.

Kairinos N, Solomons M, Hudson DA. Negative- pressure wound therapy I: the paradox of negative-pressure wound therapy. Plast Reconstr Surg. 2009a; 123:589–600.

Kairinos N, Voogd AM, Botha PH, et al. Negative- pressure wound therapy II: negative-pressure wound therapy and increased perfusion. Just an illusion? Plast Reconstr Surg. 2009b; 123:601–12.

Lee YN, Lee JS, Han SK, Jung HK. Tissue oxygenation and negative-pressure wound therapy when applied to the feet of persons with diabetes mellitus: an observational study. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2017; 44(6):517–23.

Lindstedt S, Malmsjo M, Gesslein B, et al. Topical negative pressure effects on coronary blood flow in a sternal wound model. Int Wound J. 2008; 5:503–9.

Misuri A, Lucertini G, Nanni A, et al. Predictive value of transcutaneous oximetry for selection of the amputation level. J Cardiovasc Surg. 2000; 41:83–7.

Morain WD, Colen LB. Wound healing in diabetes mellitus. Clin Plast Surg. 1990; 17:493–501.

Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann Plast Surg. 1997; 38:553–62.

Morykwas MJ, Faler BJ, Pearce DJ, Argenta LC. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine. Ann Plast Surg. 2001; 47:547–51.

Morykwas MJ, Simpson J, Punger K, et al. Vacuum- assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. Plast Reconstr Surg. 2006; 117:121S–6S.

Park DJ, Han SK, Kim WK. Is the foot elevation the optimal position for wound healing of a diabetic foot? J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010; 63:561–4.

Rooke TW, OsmundsonPJ. Variability and reproducibility of transcutaneous oxygen tension measurements in the assessment of peripheral vascular disease. Angiology. 1989; 40:695–700.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003; 11:S1–28.

Shon YS, Lee YN, Jeong SH, et al. Influence of negative pressure wound therapy on tissue oxygenation of the foot. Arch Plast Surg. 2014;41: 241–7.

Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. Ann Plast Surg. 2005; 55:665–71.

Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. Diabetes Technol Ther. 2001; 3:29–50.

Wackenfors A, Gustafsson R, Sjogren J, et al. Blood flow responses in the peristernal thoracic wall during vacuum-assisted closure therapy. Ann Thorac Surg. 2005; 79:1724–31.

Wackenfors A, Sjogren J, Gustafsson R, et al. Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow. Wound Repair Regen. 2004; 12:600–6.

Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. Diabetes Metab. 2001; 27:535–42.

فصل ۱۱

درمان با فاکتور رشد

خلاصه

ترمیم بسیاری از زخم‌های مزمن با درمان‌های متداول به دلیل کاهش فعالیت سلول‌های مسئول بهبود زخم، به تأخیر می‌افتند یا بهبود نمی‌یابند که این امر به نقص در ترمیم بافت منجر می‌شود. توالی مؤثر و منظم پیشرفت در ترمیم زخم توسط ارتباطات بین سلولی هماهنگ می‌شود که عمدتاً توسط فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها تنظیم می‌گردد. لذا، نیاز به درمان‌های مؤثرتر وجود دارد که فعالیت‌های سلولی بیماران با زخم‌های مزمن را تحریک کند. اخیراً توجه زیادی به درمان این زخم‌ها با انواع مختلف روش‌های درمانی برای تحریک عملکردهای سلولی بیماران با زخم‌های مزمن، از جمله فاکتورهای رشد و درمان‌های سلولی، جلب شده است. مدت هاست که فرض شده استفاده از فاکتورهای رشد می‌تواند به بهبود زخم‌های مزمن کمک کند. در حال حاضر مطالعاتی برای روش افزودن فاکتورهای رشد از خارج که در زخم‌های مزمن بر اثر کاهش فعالیت سلولی کم شده اند و باید بتوانند ترمیم را تسهیل کند در حال انجام می‌باشند. اگرچه برخی از این فاکتورهای رشد قبلاً در بالین استفاده شده است. محصولات حاوی فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)[1]، فاکتور رشد فیبروبلاست قلیایی (bFGF)[2] و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)[3] چند نمونه از محصولات قابل استفاده موضعی در زخم پای دیابتی

1. Platelet-derived growth factor (PDGF)
2. Basic fibroblast growth factor (bFGF)
3. Epidermal growth factor (EGF)

هستند. در این فصل، انواع درمان‌های فاکتور رشد که به صورت بالینی برای افزایش فعالیت‌های سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرند، توصیف شده اند.

پیشینه

با پیر شدن و افزایش کم تحرکی جمعیت در کشورهای صنعتی، شیوع زخم‌های مزمن از جمله زخم‌های دیابتی به طور چشمگیری در حال افزایش است. زخم‌های مزمن یا زخم‌های غیر قابل بهبود منبع اصلی ناتوانی، بیماری و مرگ و میر در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن هستند. به عنوان مثال، تقریباً ۲۰ درصد از تمام افراد دیابتی که دچار زخم‌های اندام تحتانی می‌شوند، در نهایت نیاز به آمپوتاسیون دارند. با این حال، زخم‌های مزمن به درمان‌های متداول به خوبی پاسخ نمی‌دهند و مدیریت آن‌ها بسیار دشوار است. پاتوفیزیولوژی ترمیم زخم مختل شده پیچیده است. ناهنجاری‌های عروقی، عصبی، ایمونولوژیک و بیوشیمیایی باعث اختلال در ترمیم بافت می‌شوند. درمان استاندارد فعلی برای زخم‌های مزمن شامل دبریدمان، کنترل عفونت، کاهش فشار، و بازسازی عروق اندام تحتانی در صورت نیاز است. دبریدمان یک زخم مزمن باید تا رسیدن به بافت سالم و خونریزی دهنده انجام شود. تشخیص و درمان عفونت‌ها در زخم مزمن می‌تواند پیچیده باشد. بیماران با زخم مزمن اغلب به عفونت‌ها با افزایش دمای بدن و/یا افزایش تعداد گلبول‌های سفید پاسخ نمی‌دهند.

استئومیلیت یک عارضه شایع عفونت‌های مزمن زخم است. استئومیلیت می‌تواند با آزمایش پروب[1]، رادیوگرافی[2]، اسکن با رادیوایزوتوپ[3] یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)[4] شناسایی شود. زخم‌های عفونی می‌توانند با داروهای ضد میکروبی موضعی، درمان آنتی بیوتیکی سیستمیک و دبریدمان مناسب درمان شوند. اجتناب از فشار یا تحمل وزن در مدیریت زخم‌های فشاری یا زخم‌های پای دیابتی ضروری است. فشار باید با استفاده از روش‌های درمانی بهینه کاهش یابد. مدیریت ایسکمی نیز حیاتی است، به ویژه در زخم‌های اندام تحتانی. نارسایی عروقی باید با ارزیابی نبض‌های پا، شاخص‌های بازویی مچ پا یا انگشتان پا (ABI)[5]، یافته‌های آنژیوگرافی و فشار اکسیژن از طریق پوست ($TcPO_2$) شناسایی شود. جراحی عروقی یا آنژیوپلاستی ترانس لومینال[6] از طریق پوست باید برای بیماران مبتلا به پاهای ایسکمیک در نظر گرفته شود.

با این حال، ترمیم بسیاری از زخم‌های مزمن به تأخیر می‌افتند یا از طریق درمان‌های متداول بهبود نمی‌یابند، زیرا فعالیت‌های ضعیف سلول‌های مسئول ترمیم زخم به مختل شدن ترمیم بافت کمک می‌کنند. توالی مؤثر و منظم پیشرفت در ترمیم زخم توسط ارتباطات بین سلولی هماهنگ می‌شود که عمدتاً توسط فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها تنظیم می‌گردد. اختلال شدید فعالیت سلول‌های تعیین کننده‌ی ترمیم زخم، عامل مهمی برای تأخیر یا عدم بهبود زخم‌ها می‌باشد. به عنوان مثال، فیبروبلاست‌های جدا شده از زخم پای دیابتی پتانسیل تکثیر کمتر و تولید فاکتورهای رشد کاهش یافته‌ای را نشان می‌دهند. طبق گزارش ههنبرگر و همکاران[7] فیبروبلاست‌های مشتق شده از

1. Probing test
2. Radiography
3. Scanning with a radioisotope
4. Magnetic resonance imaging (MRI)
5. Ankle brachial index (ABI)
6. Transluminal angioplasty
7. Hehenberger et al.

زخم‌های دیابتی در مقایسه با آن هایی که از زخم‌های غیر دیابتی به دست آمده‌اند، ۲۱ تا ۳۵ درصد اختلال در تکثیر سلولی نشان می‌دهند.

نویسندگان دیگر نشان دادند که فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) و فاکتور رشد تبدیل کننده (TGF)-β1[1] در زخم‌های دیابتی به طور قابل توجهی کمتر از مواردی است که در زخم‌های غیر دیابتی وجود دارد. در یک آزمایش رنگ آمیزی ایمنی برای فاکتور رشد شبه انسولین (IGF) I[2]، ایمونوبلاست‌ها در فیبروبلاست‌های جمع آوری شده از زخم‌های دیابتی وجود نداشتند. در مقابل، رنگ آمیزی شدید برای IGF I در فیبروبلاست‌های حاصل از زخم‌های غیردیابتی مشاهده شد. علاوه بر این، در زخم‌های دیابتی افزایش متالوپروتئینازها (MMPs) و کاهش مهارکننده‌های طبیعی آن‌ها (مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها، TIMPs) مشاهده می‌شود. لوبمن و همکاران[3] گزارش دادند که غلظت‌های MMP-1، MMP-2، MMP-8 و MMP-9 در بیوپسی زخم‌های پای دیابتی به ترتیب ۶۵، ۶، ۲ و ۱۴ برابر در مقایسه با نمونه‌های اندازه گیری شده در بیوپسی زخم‌های غیر دیابتی افزایش یافته است. علاوه بر این، بیان TIMP در زخم‌های دیابتی در مقایسه با زخم‌های بیماران غیر دیابتی به نصف کاهش یافت. همه این تغییرات پاتولوژیک می‌تواند منجر به تخریب فاکتورهای رشد و اجزای ماتریکس خارج سلولی شود. از این رو، نیاز به درمان‌های مؤثرتر وجود دارد که فعالیت‌های سلولی بیماران با زخم‌های مزمن را تحریک کند. اخیراً توجه زیادی به درمان این زخم‌ها با انواع مختلف روش‌های درمانی تحریک عملکرد سلولی بیماران با زخم‌های مزمن از جمله فاکتورهای رشد و سلول درمانی جلب شده است.

نمای کلی

فاکتورهای رشد پروتئین هایی با وزن مولکولی ۴۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ دالتون هستند که می‌توانند تکثیر سلولی و سنتز ماتریکس خارج سلولی را تقویت کنند. در آزمایش‌های سلولی، آن‌ها اثرات قوی در مقادیر بسیار کم نشان می‌دهند که در تصویر نگاشت ها[4] اندازه گیری می‌شود. فاکتورهای رشد معمولاً با عنوان نادرست سیتوکین‌ها نامیده می‌شوند؛ برخلاف فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها موادی هستند که سلول‌ها را به هر سمتی تحریک می‌کنند – نه لزوماً به تکثیر، تقسیم و سنتز ماتریکس خارج سلولی. نام‌های اختصاص داده شده به فاکتورهای رشد ممکن است ایجاد سردرگمی کنند. به طور کلی، فاکتورهای رشد معمولاً به دلیل اثراتی که بر روی سلول‌ها دارند یا به واسطه سلول هایی که آن‌ها را ترشح می‌کنند، نام‌گذاری می‌شوند، اما مطالعات آتی ممکن است یافته‌های قبلی را نادرست نشان دهند یا یافته‌های جدیدی اضافه کنند، که منجر به وجود اختلافاتی بین نام‌ها و اثرات واقعی یا منشأ آن‌ها شود. برای مثال، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)[5] بر خلاف نام آن، یک عامل رگ زایی قوی است. به همین ترتیب، TGF به جای ترنسفورم (تبدیل) سلول‌ها، در واقع نقشی محوری در جلوگیری از تبدیل سلول‌های طبیعی به سلول‌های سرطانی دارد. نام‌های داده شده به فاکتورهای رشد همچنین ممکن است مربوط به اولین

1. Transforming growth factor (TGF)-β1
2. Insulin-like growth factor (IGF) I
3. Lobmann et al.
4. Pictograms
5. Fibroblast growth factor (FGF)

زمینه کشف آن‌ها باشد. به عنوان مثال، اگر یک ماده توسط یک بیوشیمیدان کشف شود، فاکتور رشد نامیده می‌شود، اگر توسط یک ایمونولوژیست کشف گردد، اینترلوکین و اگر توسط یک هماتولوژیست کشف شود، فاکتور تحریک کننده کلنی نامیده می‌شود. فاکتورهای رشد حتی در غلظت‌های بسیار کم بر فعالیت‌های سلولی تأثیر می‌گذارند. این امر با ارسال پیام‌های بیوشیمیایی ویژه به سلول‌های هدف خاص از طریق گیرنده‌های غشای سلولی اختصاصی محقق می‌شود.

ارزیابی فعالیت سلولی

هنگام تصمیم‌گیری برای برنامه درمانی بیماران با زخم‌های مزمن، پیش بینی عملکرد سلول‌های کلیدی که موجب بهبود زخم می‌شوند اهمیت دارد، زیرا اکثر این بیماران به دلیل شرایط سیستمیک ضعیف برای ترمیم بهینه زخم از فعالیت‌های سلولی کاهش یافته برخوردار هستند. این موضوع دلیل اساسی برای درمان با فاکتورهای رشد است. با این حال، هنوز روش مستقیمی برای ارزیابی عملکرد سلول‌ها به راحتی وجود ندارد. مؤلف فرض کرد که فیبروبلاست‌های فعال از نظر عملکرد، در زمان تشکیل زخم کلاژن بیشتری برای بازسازی بافت آسیب دیده در مقایسه با شرایط عادی ترشح می‌کنند. مطالعه‌ای انجام شد تا بررسی شود آیا سطح سرمی کلاژن می‌تواند به عنوان پیش بینی‌کننده‌ای برای عملکرد سلولی در بیماران پای دیابتی استفاده شود یا خیر. پنجاه و هفت بیمار پای دیابتی که خصوصیات زخم و داده‌های پایه مشابهی داشتند به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه زخم التیام یافته که در عرض ۸ هفته بهبودی نشان دادند و گروه زخم بهبود نیافته که در عرض ۱۲ هفته بهبود نیافته بودند. سطح سرمی کلاژن دو گروه مقایسه شد. نتایج نشان داد که سطح کلاژن سرم در گروه بهبود یافته ۸۶/۳ ± ۱۹۷/۷ نانوگرم بر میلی لیتر بود که به طور قابل توجهی بالاتر از مقدار نرمال (۷۶ تا ۱۶۳ نانوگرم بر میلی لیتر) بود و در گروه بهبود نیافته ۲۸/۸ ± ۸۷/۹ نانوگرم بر میلی لیتر بود. بر اساس این نتایج، ممکن است توصیه شود که سطح کلاژن سرم می‌تواند عملکردهای سلولی را برای ترمیم زخم در بیماران با زخم‌های دیابتی پیش بینی کند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای تایید این روش باید انجام شود.

فاکتورهای رشد و ترمیم زخم

همکاری سازمانی سلول‌های مختلف در هر مرحله از فرآیند ترمیم زخم که به ترمیم موفقیت آمیز زخم منتهی می‌شود، پدیده‌ای بسیار مرموز است. مواد سیگنال دهنده‌ی مسئول انجام این معجزه، فاکتورهای رشد هستند. تحقیقات روی فاکتورهای رشد در دو دهه گذشته، هم برای بیمارانی که زخم‌های التیام ناپذیری دارند به عبارت دیگر فرآیند ترمیم طبیعی زخم آن‌ها راکد مانده است و هم برای بیمارانی که اسکارهای غیرطبیعی ناشی از تجمع بیش از حد کلاژن در آن‌ها ایجاد شده، به منشاء امید تبدیل شده است. در چندین مطالعه مشخص شده است حتی مقادیر کم فاکتورهای رشد به طور مؤثری تکثیر سلولی، سنتز ماتریکس خارج سلولی، کموتاکسی و موارد دیگر را کنترل می‌کنند. مطالعات حیوانی نیز تایید کرده اند که فاکتورهای رشد می‌توانند به ترمیم زخم کمک کنند و آن را تسریع کنند.

پیشرفت‌های اخیر در مهندسی بافت و زیست شناسی مولکولی، امکان بیوسنتز این فاکتورها را در مقیاس بزرگ در شرایط آزمایشگاهی فراهم کرده است و برخی از آن‌ها هم اکنون به عنوان محصولات تجاری به فروش می‌رسند و استفاده می‌شوند. با این حال، باید

توجه داشت که مطالعات درون تنی بیشتری برای تایید قابلیت این فاکتورهای رشد سنتز شده مصنوعی در تسریع ترمیم زخم در بدن انسان مورد نیاز است. این واقعیت که اکثر مطالعات معتبر بر روی زخم‌های طبیعی انجام شده اند، نشان می‌دهد که اثرات و مسائل ایمنی فاکتورهای مختلف رشد بر روی کلوئیدها، اسکارهای هیپرتروفیک و زخم‌های مزمن باید از طریق مطالعات بیشتر تأیید شود. زخم‌ها از طریق فرآیندهای پیچیده سلولی و مولکولی مختلف، همپوشان و تکمیل کننده ترمیم می‌یابند. فاکتورهای رشد سیگنال هایی بین سلول‌ها ارائه می‌دهند تا تکثیر سلول یا کموتاکسی را تحریک کنند و در نهایت سنتز ماتریکس خارج سلولی و آنژیوژنز را القاء می‌نمایند. در مراحل اولیه ترمیم زخم، آسیب عروقی موجب ورود گسترده پلاکت‌ها به ناحیه زخم می‌شود که فاکتورهای رشد مختلفی مانند PDGF و TGF-β ترشح می‌کنند. این فاکتورها به نوبه خود ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروقی و سایر سلول‌های مهم در بهبود زخم را جذب می‌کنند. در مرحله تکثیر (پرولیفراتیو)، فاکتو رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)[1]، FGF، PDGF و TGF-β ترشح می‌شوند که آنژیوژنز و سنتز اجزای ماتریکس خارج سلولی مانند پروتئوگلیکان‌ها، فیبرونکتین و الاستین را القاء می‌کنند. نقش فاکتورهای رشد فقط به اتمام ترمیم زخم محدود نمی‌شود. پس از آن، فاکتورهای رشد نقش‌های مهمی در نگهداری بافت و در حفظ انتقال سیگنال بین سلولی ایفا می‌کنند.

مکانیسم عمل

فاکتورهای رشد با اتصال به گیرنده‌های خاص روی غشای سلولی سلول‌های هدف، عملکردهای مختلفی را که در بالا ذکر شد، القا می‌کنند. روش‌های مختلفی برای رسیدن این فاکتورهای رشد به سلول‌های هدف وجود دارد. اولین روش، حالت اندوکراین است که در آن فاکتورهای رشد ترشح شده وارد جریان خون شده و به سمت سلول‌های هدف خود مهاجرت می‌کنند. روش دوم، حالت پاراکرین است که در آن فاکتورهای رشد از طریق انتشار به سمت سلول‌های هدف همسایه که فاصله‌ی زیادی ندارند، حرکت می‌کنند. آخرین روش حالت اتوکرین است که در آن سلول هدف تحت تأثیر فاکتورهای رشد ترشح شده توسط خود قرار می‌گیرد. فاکتورهای رشد با توجه به نوع سلول هدف نیز می‌توانند اثرات متفاوتی را القاء کنند. به عنوان مثال، TGF-β موجب تکثیر فیبروبلاست‌ها و اجزای ماتریکس خارج سلولی ترشح شده توسط فیبروبلاست‌ها (مانند کلاژن) می‌شود، اما تکثیر کراتینوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال را مهار می‌کند. با تمرکز بر این ویژگی، تحقیقات در مورد استفاده از آنتی بادی‌های خاص برای کاهش اثرات منفی فاکتورهای رشد، با هدف بیان اثرات صرفاً مثبت بر ترمیم زخم در حال انجام است.

فاکتورهای رشد تجاری

فاکتورهای رشد مواد محرک رشد هستند که تمایز، تکثیر و فعالیت سلول‌ها را افزایش یا تقویت می‌کنند. فاکتورهای رشد نقش مهمی در هر مرحله از فرآیند بهبود زخم ایفا می‌کنند. آن‌ها اثرات خود را با اتصال به گیرنده‌های خاص روی غشای سلولی سلول‌های هدف آغاز می‌کنند و به این ترتیب سیستم‌های انتقال سیگنال را فعال می‌سازند. در انسان، زخم‌هایی که با فاکتورهای رشد خاص درمان شده‌اند، به طور قابل توجهی بیشتر از زخم‌هایی که با دارونما

1. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

درمان شده‌اند، بهبود یافته‌اند.

از آنجایی که اثرات فاکتورهای رشد چند وجهی هستند و تظاهر آن‌ها در زخم‌های مزمن کاهش می‌یابد، از دیرباز این فرضیه مطرح شده است که استفاده از فاکتورهای رشد می‌تواند به ترمیم زخم‌های مزمن کمک کند. در حال حاضر تحقیقاتی در حال انجام است تا روش هایی برای تحویل فاکتورهای رشد خارجی که به دلیل کاهش عملکرد سلولی در زخم‌های مزمن کاهش یافته اند، پیدا شود که به این ترتیب بهبودی را تسهیل کند. برخی از این روش‌ها هم اکنون در محیط‌های بالینی استفاده می‌شوند. محصولات حاوی PDGF، EGF و bFGF برای استفاده موضعی روی زخم‌های پای دیابتی از جمله‌ی این موارد هستند. با این حال، استفاده از فاکتورهای رشد برای تسهیل ترمیم زخم بسیار هزینه بر است و محدود به زخم‌های مزمنی است که به مداخلات متداول مقاومت نشان می‌دهند. علاوه بر این، تأکید بر این نکته مهم است که درمان با فاکتورهای رشد باید همراه با سایر اصول استاندارد مدیریت زخم‌های مزمن، از جمله دبریدمان، کنترل عفونت، کاهش فشار، و بازسازی عروق استفاده شود. بدون رعایت این اصول مهم، بعید است افزودن یک روش کمکی فعال منجر به بهبود زخم‌های پای دیابتی شود. در این فصل، درمان‌های مختلف با فاکتورهای رشد تجاری که برای افزایش فعالیت‌های سلولی استفاده می‌شوند، شرح داده شده است.

فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGF)

PDGF یک دایمر است که از دو زیر واحد پلی پپتیدی، زنجیره PDGF-A و زنجیره PDGF-B تشکیل شده است. این زیر واحدها سه شکل دیمری PDGF-AA، PDGF-AB و PDGF-BB را تشکیل می‌دهند. PDGF-BB با فناوری DNA نوترکیب با قرار دادن ژن زنجیره B از PDGF در مخمر، ساکارومایسس سرویزیه[1] (نام عمومی: بکاپلرمین[2]، نام تجاری: ریگرانس[3]) تولید شد.

بکاپلرمین یک PDGF-BB نوترکیب انسانی است که به صورت ژل موضعی موجود است. تجزیه و تحلیل زخم‌های رو به بهبودی در انسان نشان داد که بکاپلرمین باعث تکثیر و تمایز فیبروبلاست‌ها می‌شود و ترمیم را در بیمارانی مانند افراد دیابتی که ظرفیت ترمیم شان کاهش یافته است؛ افزایش می‌دهد. بکاپلرمین دارای وزن مولکولی تقریباً ۲۵ کیلودالتون است و یک همودایمر متشکل از دو زنجیره پلی پپتیدی یکسان است که توسط پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند. ژل ریگرانس یک ژل موضعی بر پایه سدیم کربوکسی متیل سلولز[4] است که حاوی ماده فعال بکاپلرمین و مواد غیرفعال از جمله اسید استیک گلاسیال[5]، ال لیزین هیدروکلراید[6]، ام-کرسول[7]، متیل پارابن[8]، پروپیل پارابن[9]، سدیم استات تری هیدرات[10]، کلرید سدیم و آب است. PDGF-BB در ایالات متحده، کانادا، اروپا و کره جنوبی فروخته شده است.

اندیکاسیون

ژل بکاپلرمین برای درمان زخم‌های نوروپاتیک دیابتی

---

1. Saccharomyces cerevisiae
2. Becaplermin
3. Regranex
4. Sodium carboxymethylcellulose
5. Glacial acetic acid
6. l-lysine hydrochloride
7. M-Cresol
8. Methylparaben
9. Propylparaben
10. Sodium acetate trihydrate

انـدام تحتـانی کـه بـه بافـت زیـر جلـدی یـا فراتـر از آن گسـترش یافتـه و خـون رسـانی کـافی دارنـد، توصـیه می‌شـود. مطالعـات بکـاپلرمین نشـان داد کـه بـا اسـتفاده از روش‌هـای خـوب مراقبـت از زخـم از جملـه دبریـدمان شارپ اولیه، کـاهش فشـار و کنتـرل عفونـت، تـرمیم کامـل بـه طـور قابـل تـوجهی افـزایش می‌یابـد. مطالعـات فارماکواکونومیـک مقـرون بـه صـرفه بـودن بکـاپلرمین را بـه عنـوان مکملـی بـرای مراقبـت خـوب از زخـم تاییـد کرده‌اند.

دوز و نحوه مصرف

مقـدار بکـاپلرمین کـه بایـد اسـتفاده شـود بسـته بـه انـدازه سـطح زخـم متغیـر اسـت. بـرای اسـتفاده از ژل بکـاپلرمین، مقـدار مناسـبی ژل روی سـطح تمیـزی ماننـد گـاز اسـتریل یا کاغذ مـومی قـرار داده می‌شـود. سـپس ژل بکـاپلرمین از سطح تمیز با استفاده از ابـزار از سـطح تمیـز منتقـل شـده و به طور یکنواخت بـر روی کـل بسـتر زخـم پخـش می‌شـود تـا یـک لایـه نـازک و پیوسـته ایجـاد شـود. محـل قـرار گـرفتن ژل بایـد بـا یـک پانسـمان مرطـوب بـا محلـول سـالین پوشـانده شـود و بـه مـدت تقریبـاً ۱۲ سـاعت در جای خود باقی بمانـد. سـپس پانسـمان بایـد برداشـته شـود و زخـم بـا محلـول سـالین یـا آب، شسـته شـود تـا ژل باقیمانـده پـاک شـود و دوبـاره بـا یـک پانسـمان مرطـوب دیگـر (بـدون ژل بکـاپلرمین) بـرای باقیمانـده روز پوشـانده شـود. ژل بکـاپلرمین بایـد روزی یـک بـار روی زخـم قـرار داده شود تـا زمـانی کـه بهبـودی کامـل حاصـل شـود. اگـر بعـد از ۱۰ هفتـه درمـان، انـدازه زخـم تقریبـاً ۳۰ درصـد کاهش پیـدا نکـرد یـا بهبـودی کامـل در ۲۰ هفتـه حاصـل نشـد، ادامـه درمـان بـا ژل بکـاپلرمین بایـد مجـدداً ارزیابی شود.

مطالعه بالینی

بسـیاری از مطالعـات اثـر بخشـی PDGF-BB را بـا مراقبـت اسـتاندارد از زخـم در بیمـاران مبـتلا بـه زخـم دیـابتی مقایسـه کـرده انـد و مشـخص شـده اسـت کـه PDGF-BB هـم در کمـک بـه بهبـود زخـم و هـم در جلـوگیری از آمپوتاسـیون مـؤثرتر از درمـان اسـتاندارد بـوده است. بـا ایـن حـال، یـک مطالعـه بـالینی منتشـر شـده نیـز وجـود داشـت کـه نشـان دهنـده ناکارآمـدی PDGF بـود. سنه و همکاران[1] اثـر درمـانی ژل موضـعی بکـاپلرمین را بـا پانسمان هیـدروژل بـر زخم‌هـای فشـار خـونی پـا[2] مقایسـه کردنـد. ژل بکـاپلرمین (۰/۱ درصـد در هیـدروژل) یـا پانسـمان هیـدروژل، هـر دو در دوزهـای cm/cm^2 ۱، یـک بـار در روز بـه مـدت ۸ هفتـه اسـتفاده شـدند. اگرچـه نـرخ بسته شـدن کامـل زخـم پـس از ۸ هفتـه بـرای بکـاپلرمین (۵ نفـر از ۲۸ بیمـار) و هیـدروژل (۳ از ۳۱ بیمـار) قابـل مقایسـه بـود، امـا هـیچ تفـاوت آمـاری معنـی داری بـین ۲ گروه در هفته ۱۲ مشـاهده نشـد. آن‌هـا نتیجـه گرفتنـد کـه ژل موضـعی بکـاپلرمین نسـبت بـه پانسـمان هیـدروژل برای بسته شدن زخم‌های فشار خونی پا برتری ندارد.

موارد احتیاط

اثربخشـی ژل بکـاپلرمین بـرای درمـان زخم‌هـای فشـاری و زخم‌هـای اسـتاز[3] وریـدی ثابـت نشـده اسـت. همچنـین بـرای درمـان زخم‌هـای نوروپاتیـک دیـابتی کـه از درم بـه داخـل بافـت زیـر جلـدی گسـترش نمی‌یابنـد یـا زخم‌هـای دیـابتی ایسـکمیک ارزیـابی نشـده اسـت. اثـرات بکـاپلرمین بر مفاصـل، تانـدون‌ها، رباط‌هـا و اسـتخوان در معـرض دیـد در انسان ثابت نشده است.

---

1. Senet et al.
2. Hypertensive leg ulcers
3. Stasis Ulcer

ژل بکاپلرمین در بیماران مبتلا به نئوپلاسم شناخته شده منع مصرف دارد. در یک مطالعه کوهورت گذشته نگر پس از بازاریابی افزایش نرخ مرگ و میر ناشی از بدخیمی در بیماران تحت درمان با سه تیوب یا بیشتر از ژل ریگرانس مشاهده شد. ژل بکاپلرمین تنها زمانی باید استفاده شود که بتوان انتظار داشت که فواید آن بیشتر از خطرات آن باشد. ژل بکاپلرمین باید با احتیاط در بیماران مبتلا به بدخیمی شناخته شده استفاده شود.

فاکتور رشد فیبروبلاستی قلیایی (bFGF)

در سال ۱۹۷۴، گوسپداروویس[1] گزارش داد که یک ماده در عصاره هیپوفیز گاو دارای فعالیت محرک رشد در فیبروبلاست‌ها است. او نام این ماده را فاکتور رشد فیبروبلاست گذاشت. توالی اسید آمینه کامل bFGF و FGF اسیدی (aFGF)[2] در دهه ۱۹۸۰ تعیین شد. این اطلاعات باعث تولید انبوه FGF نوترکیب شده است. ترافرمین[3] (نام تجاری، اسپری فیبلاست[4]) یک bFGF نوترکیب انسانی است که توسط مهندسی ژنتیک با استفاده از اشرشیاکلی توسط شرکت داروسازی کاکن[5]، توکیو، ژاپن تولید می‌شود. bFGF در تحریک رشد و تمایز عروق خونی، ماهیچه‌ها، استخوان‌ها، اعصاب و سایر سلول‌های بافتی بی نظیر است. bFGF می‌تواند تشکیل رگ‌های خونی جدید و شبکه‌های آن‌ها را تسریع کند، که از طریق آن‌ها به تأمین اکسیژن و مواد مغذی کمک می‌کند. آن‌ها همچنین با افزایش تکثیر سلولی به بهبود بافت‌های تخریب شده کمک می‌کنند. علاوه بر این، bFGF به گیرنده‌های استئوبلاست‌ها و سلول‌های عصبی متصل می‌شود. انتظار می‌رود این ویژگی با تحریک بازسازی استخوان‌ها و اعصاب آسیب دیده به احیاء عملکردهای از دست رفته کمک کند. bFGF تقریباً در تمام بافت‌های بدن انسان وجود دارد و زمانی که بافت‌ها دچار آسیب هایی مانند تروما و ایسکمی می‌شوند، آزاد می‌گردد و به عنوان یک عامل بازسازی قوی عمل می‌کند. اسپری ترافرمین که برای اولین بار به عنوان یک کاربرد bFGF به بازار معرفی شد، در بسیاری از مطالعات بالینی در درمان زخم‌های فشاری و انواع مختلف زخم‌های پوستی غیرقابل درمان مؤثر است، میزان بالایی بافت‌های جوانه‌ای عروقی شده را تولید می‌کند و باعث تشکیل رگ‌های خونی جدید می‌شود.

اندیکاسیون

اندیکاسیون (موارد مصرف) آن شامل زخم‌های فشاری، زخم‌های سوختگی و زخم‌های پا است. چندین گزارش نیز اثرات درمانی آن را بر بیماری پریودنتال و شکستگی استخوان نشان داده است. در حال حاضر، آزمایش‌های بالینی برای اثبات اثر درمان bFGF برای زخم‌های مختلف، بیماری‌های پریودنتال و شکستگی‌های استخوانی در حال انجام هستند.

دوز و نحوه مصرف

کیت محصول اسپری پوستی ۰/۰۱ درصد ترافرمین (اسپری فیبلاست) شامل یک بطری شیشه‌ای حاوی ترافرمین لیوفیلیزه، یک بطری شیشه‌ای با حلال، و یک قسمت اسپری برای قرار دادن بطری شیشه‌ای پس از آماده سازی محصول نهایی است.

اسپری ترافرمین در زمان استفاده با حل کردن پودر bFGF در حلال موجود در بسته تهیه می‌شود. محلول

---

1. Gospodarowicz
2. Acidic FGF (aFGF)
3. Trafermin
4. Fiblast spray
5. Kaken Pharmaceutical Co.

حاصل با استفاده از نازل موجود بر روی ناحیه آسیب دیده اسپری می‌شود. ناحیه آسیب دیده با شستشو و حذف رطوبت اضافی تمیز می‌شود. در ادامه اسپری ترافرمین بر روی محل مورد نظر اسپری می‌شود. دارو ۳۰ ثانیه پس از اسپری جذب می‌شود و پانسمان می‌شود (شکل ۱-۱۱). محلول ترافرمین باقیمانده در یک مکان خنک و تاریک در دمای ۱۰ درجه سانتی گراد یا کمتر نگهداری می‌شود، اما باید از انجماد اجتناب شود. به دلیل نگرانی از پایداری اسپری ترافرمین توصیه می‌شود در عرض ۲ هفته پس از حل شدن پودر bFGF استفاده شود.



شکل ۱-۱۱. (الف) کیت محصول اسپری ترافرمین (یک bFGF انسانی نوترکیب) حاوی ترافرمین لیوفیلیزه، حلال و یک قسمت اسپری (ب) پس از آماده سازی محصول نهایی (ج) قبل از درمان (د) پس از تمیز کردن محل زخم (ه) محلول bFGF روی ناحیه زخم اسپری می‌شود (ی) پس از درمان.

مطالعه بالینی

اثرات مثبت استفاده موضعی از bFGF نوترکیب توسط بسیاری از محققان نشان داده شده است. آکیتا و همکاران[1] یک مطالعه کارآزمایی بالینی در بیماران سوختگی درجه دو انجام دادند. بهبود زخم به طور قابل توجهی با bFGF (خیلی زود در عرض ۰/۹ ± ۲/۲ روز پس از آسیب سوختگی) در مقایسه با عدم استفاده از bFGF (۲/۲ ± ۱۲/۰ در مقابل ۲/۷ ± ۱۵/۰ روز) سریع تر بود. ارزیابی بالینی کیفیت اسکار تفاوت معنی داری را بین اسکارهای درمان شده با bFGF و اسکارهای بدون bFGF نشان داد. اسکارهای درمان شده با bFGF بسیار برتر از اسکارهای بدون درمان با bFGF بودند.

یائو و همکاران[2] ایمنی و اثربخشی کاربرد موضعی bFGF گذاشته شده بر روی یک اسفنج کلاژن قابل جذب (bFGF/ACS)[3] را در بیماران مبتلا به زخم‌های تروماتیک مزمن بررسی کردند. در مقایسه با گروه دارونما، bFGF/ACS میزان بسته شدن کامل زخم را تا ۶۸ درصد (۹۰ درصد در مقابل ۵۳/۶ درصد) به طور قابل توجهی پس از ۳ هفته افزایش داد و زمان بسته شدن کامل زخم را ۲۴ درصد کوتاه کرد (۱۰/۶ روز در مقابل ۱۳/۹روز). هیچ تفاوتی در عوارض جانبی بین دو گروه وجود نداشت. کوسوهارا و همکاران[4] همچنین یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده بر روی ۴۸ آمپوتاسیون سر انگشت انجام دادند، که در آن درمان استاندارد با کاربرد موضعی میکروسفرهای ژلاتینی تهیه شده با bFGF برای رهایش آهسته و پایدار bFGF با تخریب میکروسفر مقایسه شد. بهبود متوسطی در بقا با میکروسفر bFGF مشاهده گردید، اما از نظر آماری تفاوت معنی دار نبود. در نتیجه، این اثر تأیید نشد.

موارد احتیاط

از آن جایی که این دارو تکثیر سلولی را تحریک می‌کند، در بیماران مبتلا به تومور بدخیم یا سابقه تومور بدخیم در موضع مصرف منع مصرف دارد. بر اساس داده‌های مطالعه کارآزمایی بالینی اسپری ترافرمین در زمان تایید دارو (در مجموع ۷۲۹ مورد)، ۱۱ مورد (۱/۵۱٪) دچار عوارض جانبی شدند. عوارض جانبی عمدتاً مربوط به محل تجویز دارو بود: تحریک و درد در هفت مورد (۰/۹۶٪)، اریتم در سه مورد (۰/۴۱٪) و خارش در سه مورد (۰/۴۱٪). مصرف این دارو در ۴۱ مورد از ۷۲۹ مورد (۵/۶۲٪) تغییرات غیرطبیعی در مقادیر تست آزمایشگاهی ایجاد کرد. تغییرات غیر طبیعی عمدتاً افزایش ALT (GPT) در ۱۵ مورد از ۶۱۲ مورد (۲/۴۵٪) و افزایش AST (GOT) در ۷ مورد از ۶۱۱ مورد (۱٪/۵۱) بود. در مطالعه‌ی پس از بازاریابی دارو ۳۴۱۱ نفر گنجانده شدند. عوارض در ۱۲۵ نفر از بیماران (۳/۶۶٪) پس از تکمیل معاینه مجدد مشاهده شد. عوارض جانبی عمدتاً تشکیل بافت جوانه‌ای بیش از حد در ۳۵ مورد (۱٪/۰۳) و درد در محل تزریق در ۸ مورد (۰/۲۳٪) بود.

فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)

EGF یک عامل رشد است که برای اولین بار در جهان در سال ۱۹۶۲ توسط کوهن و همکاران[5] کشف شد. آن‌ها پروتئینی به نام EGF را گزارش کردند که در

1. Akita et al.
2. Yao et al.
3. bFGF loaded on an absorbable collagen sponge (bFGF/ACS)
4. Kusuhara et al.
5. Cohen et al.

میان فاکتورهای رشد عصبی (NGFs)[1] استخراج شده از غده زیر فکی موش یافت شد. آن‌ها در سال ۱۹۸۶ برنده جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی شدند. EGF انسانی یک پلی پپتید با وزن مولکولی کم با ۵۳ اسید آمینه است. EGF با میل ترکیبی بالا برای اتصال به گیرنده EGF (EGFR) روی سطح سلول، رشد، تکثیر و تمایز سلول را تحریک می‌کند. این امر دیمریزاسیون ناشی از لیگاند را تحریک می‌کند و فعالیت ذاتی پروتئین تیروزین کیناز گیرنده را فعال می‌کند. فعالیت تیروزین کیناز، به نوبه خود، یک آبشار انتقال سیگنال را آغاز می‌کند که منجر به انواع تغییرات بیوشیمیایی در سلول شامل افزایش سطح کلسیم داخل سلولی، افزایش گلیکولیز و سنتز پروتئین و افزایش بیان ژن‌های خاص از جمله ژن EGFR می‌شود که در نهایت منجر به سنتز DNA و تکثیر سلولی می‌گردد. EGF تکثیر سلول‌های مختلف از جمله سلول‌های گلیال، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های مشتق از اپیتلیوم مانند کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کند.

EGF موسس خانواده پروتئین‌های EGFاست. اعضای این خانواده پروتئینی ویژگی‌های ساختاری و عملکردی بسیار مشابهی دارند. علاوه بر خود EGF، سایر اعضای خانواده شامل فاکتور رشد شبه EGF متصل به هپارین (HB-EGF)[2]، فاکتور رشد تبدیل کننده-α (TGF-α)[3]، آمفی‌رگولین (AR)[4]، اپی رگولین (EPR)[5]، اپی ژن[6]، بتاسلولین (BTC)[7] و نورولین ۱ تا ۴ (NRG1-4)[8] است. توالی اسید آمینه خانواده EGF حاوی ۶ اسیدآمینه سیستئین است که سه پیوند دی سولفیدی درون مولکولی را تشکیل می‌دهد. تشکیل پیوند دی سولفیدی سه حلقه ساختاری ایجاد می‌کند که برای اتصال با میل ترکیبی بالا بین اعضای خانواده EGFو گیرنده‌های سطح سلولی آن‌ها ضروری است.

EGF به عنوان دارو در کره جنوبی و بلژیک فروخته می‌شود. در کره جنوبی برای درمان زخم‌های دیابتی و در بلژیک به عنوان قطره چشم برای درمان زخم قرنیه استفاده می‌شود.

اندیکاسیون

اندیکاسیون‌های آن شامل آسیب‌های خارجی پس از تروما، زخم‌های جراحی پس از عمل، سوختگی، زخم‌های وریدی، زخم‌های فشاری و زخم‌های پای دیابتی است. EGF همچنین می‌تواند برای تقویت پیوند پوست استفاده شود.

دوز و نحوه مصرف

برای تقویت ترمیم زخم دیابتی در رابطه با تعیین غلظت و دوز بهینه EGF انسانی نوترکیب (rhEGF)[9]، همچنان بحث و جدل وجود دارد. یک مطالعه قبلی گزارش داد که ۲۰ مورد از ۲۱ DFU پس از درمان با کرم موضعی rhEGF ۰/۰۴ درصد بهبود یافتند. با این حال، آن‌ها پیشنهاد کردند که کرم rhEGF ۰/۰۲ درصد مزایای قابل توجهی را نسبت به درمان متداول زخم ارائه نمی‌دهد. در مقابل، یک مطالعه مشاهداتی دیگر گزارش داد که بهبود کامل زخم‌های دیابتی در ۵۲ بیمار از ۶۸ بیمار که درمان زخم موضعی rhEGF با غلظت پایین (۰/۰۰۵ درصد) دریافت کردند، مشاهده شد. محلول اسپری موضعی ایسی یف[10] (شرکت

1. Nerve growth factors (NGFs)
2. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF)
3. Transforming growth factor-α (TGF-α)
4. Amphiregulin (AR)
5. Epiregulin (EPR)
6. Epigen
7. Betacellulin (BTC)
8. Neuregulin-1 to 4 (NRG1-4)
9. Recombinant human EGF (rhEGF)
10. Easyef® topical solution spray

دارویی دائوونگ، سئول، کره جنوبی[1]) حاوی ۰/۵ میلی گرم بر میلی لیتر (۰/۰۰۵ درصد) rhEGF است. این ماده فعال با ۹ میلی لیتر حلال همراه حاوی ۲۰ میلی گرم متیل پارا هیدروکسی بنزوات[2] حل می‌شود. ناحیه‌ی زخم تمیز شده و اسپری EGF دو بار در روز روی بستر زخم پاشیده می‌شود. باقیمانده اسپری EGF در دمای ۸-۲ درجه سانتی گراد نگهداری می‌شود (شکل ۲-۱۱).



شکل ۲-۱۱. (الف) اسپری EGF حاوی EGF انسانی نوترکیب و حلال متیل پاراهیدروکسی بنزوات (پیکان، نشانگر حلال). (ب) پس از مخلوط کردن ماده فعال (EGF) با حلال، نشانگر (پیکان) سبز می‌شود. (ج) قبل از درمان (د) پس از تمیز کردن محل زخم (ه) اسپری ایسی یف (Easyef®) بر روی بستر زخم زده می‌شود (پیکان).

مطالعه بالینی

چندین مطالعه نتایج امیدوارکننده‌ای را برای زخم‌های دیابتی که با EGF درمان شده اند، گزارش کرده اند. هونگ و همکاران[3] در مطالعه مشاهده‌ای خود گزارش کردند که ۷۶ درصد (۵۲ از ۶۸) از بیماران مبتلا به زخم‌های دیابتی مزمن که با rhEGF موضعی همراه با پانسمان پیشرفته درمان شده بودند، بهبودی کامل یافتند. تسانگ و همکاران[4] در یک کارآزمایی تک مرکزی دریافتند کرم rhEGF، زمان متوسط بهبود کامل زخم‌های دیابتی را کاهش می‌دهد. بر اساس نتایج بالینی قبلی، یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی، دوسوکور، تصادفی و کنترل شده با دارونما برای بررسی

1. Daewoong Pharmaceutical Co., Seoul, South Korea)
2. Methyl parahydroxybenzoate
3. Hong et al.
4. Tsang et al.

اثربخشی و ایمنی محلول اسپری موضعی ایسی یف برای درمان زخم‌های دیابتی انجام شده است. این مطالعه شامل ۱۶۷ بیمار زخم دیابتی در ۶ مرکز درمانی بود. بیماران به طور تصادفی برای دریافت مراقبت‌های معمول زخم به همراه درمان اسپری موضعی با rhEGF ۰/۰۰۵ درصد (n= ۸۲) یا حجم معادل اسپری سالین (n= ۸۵) دو بار در روز تا زمان بهبود زخم یا حداکثر تا ۱۲ هفته تقسیم شدند. تعداد بیشتری از بیماران در گروه rhEGF در مقایسه با گروه دارونما به بهبودی کامل زخم دست یافتند (۷۳/۲ درصد در مقابل ۵۰/۶ درصد، به ترتیب؛ p=۰/۰۰۱). سرعت بهبود زخم صرف نظر از سطح HbA1c در گروهrhEGF سریعتر بود (p=۰/۰۲۹). گروه rhEGF میانگین زمان کوتاه تری تا ۵۰ درصد کاهش اندازه زخم (۲۱ در مقابل ۳۵ روز؛ نسبت خطر= ۳/۱۳، ۰/۰۰۱ > p) و زمان کوتاه تری برای بهبود کامل زخم (۵۶ در مقابل ۸۴ روز؛ نسبت خطر= ۲/۱۳، ۰/۰۰۱ > p) داشت. این مطالعه تایید کرد که استفاده از اسپری rhEGF در بیماران مبتلا به زخم دیابتی بدون در نظر گرفتن سطوح HbA1cمنجر به بهبودی سریعتر و نرخ بالاتر بهبودی کامل می‌شود (شکل‌های ۳-۱۱، ۴-۱۱، ۵-۱۱، ۶-۱۱، ۷-۱۱ و ۸-۱۱).

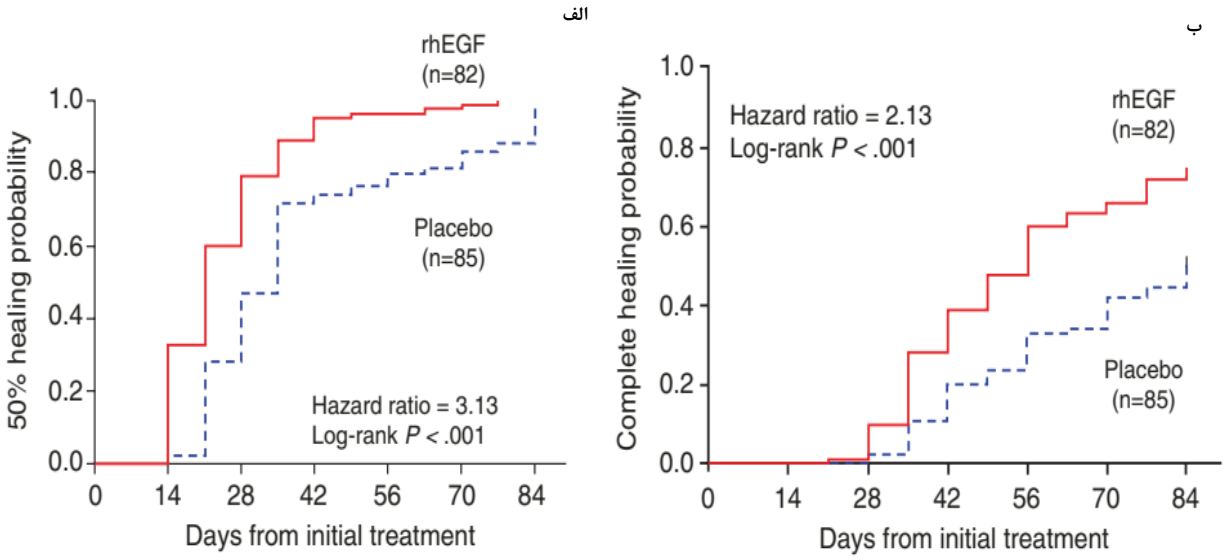
EGF را می‌توان از طریق تزریق داخل زخم نیز استفاده کرد. فرناندز-مونتکوین و همکاران[1] کارآیی و ایمنی EGF را در زخم‌های پیشرفته پای دیابتی با خطر بالای آمپوتاسیون بررسی کردند.

افراد تحت مطالعه ۷۵ میلی گرم EGF (گروه I) و ۲۵ میلی گرم EGF (گروه II) را به صورت تزریقی داخل زخم، سه بار در هفته به مدت ۵ تا ۸ هفته همراه با مراقبت استاندارد خوب زخم دریافت کردند. پس از ۵ تا ۸ هفته درمان، ۸۳ درصد از بیماران در گروه دوز بالاتر و ۶۱ درصد در گروه II به بافت جوانه‌ای مفید دست یافتند که بیش از ۹۸ درصد از سطح زخم را پوشش می‌داد. در ارزیابی طولانی مدت، ۱۳ بیمار (۵۶/۵٪) در گروه I و ۹ بیمار (۵۰٪) در گروه II بهبود یافتند. شایع‌ترین عوارض جانبی سپسیس (۳۳٪)، احساس سوزش (۲۹٪)، لرزش و درد موضعی (هر کدام ۲۵٪) بود. نتیجه گیری آن‌ها این بود که تزریق موضعی EGF بهبود زخم پای دیابتی را افزایش می‌دهد و خطر آمپوتاسیون ماژور را کاهش می‌دهد. هیچ وابستگی به دوز مشاهده نشد. خوزه و همکاران[2] و ایسیس و همکاران[3] همچنین اثربخشی تجویز داخل زخم فرمولاسیون مبتنی بر EGF (Heberprot-P) را در زخم پای دیابتی مزمن گزارش کردند.

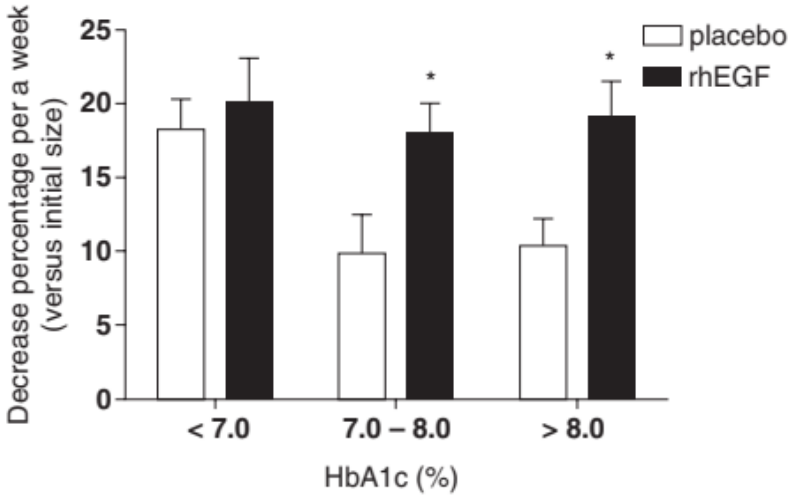
موارد احتیاط

از آن جایی که ایمنی مصرف در دوران بارداری ثابت نشده است، اسپری EGF تنها در صورتی باید برای زنان باردار یا زنان در سنین باروری تجویز شود که تصور شود سود درمانی مورد انتظار بیشتر از خطر احتمالی باشد. بثورات، خارش، درد، تورم و رشد بیش از حد ممکن است رخ دهد. افزایش عملکرد ایمنی نیز گزارش شده است.

1. Fernández-Montequín et al.
2. Jose et al.
3. Isis et al.



شکل ۳–۱۱. تجزیه و تحلیل بقای کاپلان مایر[1] با آزمون log-rank برای (الف) ۵۰ درصد کاهش اندازه و (ب) ترمیم کامل زخم پای دیابتی.



شکل ۴–۱۱. کاهش سطح زخم در گروه‌های rhEGFو دارونما بر اساس دسته بندی HbA1c.

1. Kaplan-Meier



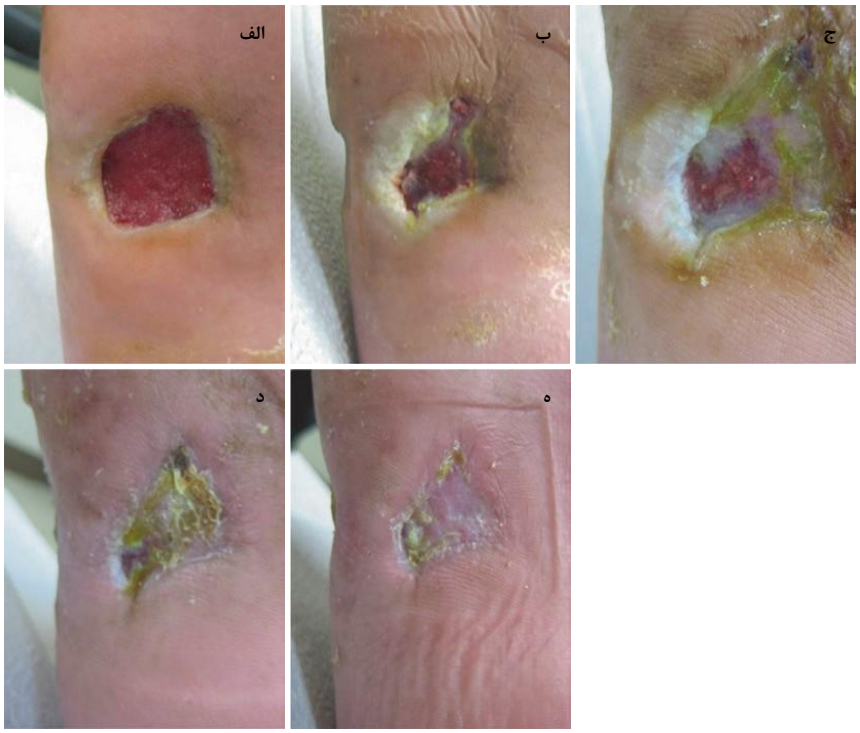
شکل ۵-۱۱. زخم گروه کنترل که با حلال متیل پاراهیدروکسی بنزوات درمان شد. (الف) قبل از درمان (ب-ه) ظاهر زخم که هر ۲ هفته یک بار گرفته شده است (ی) زخم حتی در هفته دوازدهم پس از درمان بهبود نیافت.



شکل ۶-۱۱. یک زخم درمان شده با EGF که ویژگی‌های بیمار و زخم مشابه زخم در ابتدا شکل ۵ بود. (الف) قبل از درمان (ب) دو هفته پس از درمان (ج) زخم پس از ۴ هفته به طور کامل بهبود یافت.



شکل ۷-۱۱. زخم گروه کنترل که با حلال متیل پاراهیدروکسی بنزوات درمان شد. (الف) قبل از درمان (ب–ه) ظاهر زخم که هر ۲ هفته یک بار گرفته شده است (ی) زخم حتی در هفته دوازدهم پس از درمان بهبود نیافت.



شکل ۸-۱۱. یک زخم درمان شده با EGF که ویژگی‌های بیمار و زخم مشابه زخم در ابتدا شکل ۷ داشت. (الف) قبل از درمان (ب–د) دو، ۴ و ۶ هفته پس از درمان (ه) زخم پس از ۸ هفته به طور کامل بهبود یافت.

منابع

Akasaka Y, Ono I, Yamashita T, et al. Basic fibroblast growth factor promotes apoptosis and suppresses granulation tissue formation in acute incisional wounds. J Pathol. 2004; 203:710–20.

Akasaka Y, Ono I, Kamiya T, et al. The mechanisms underlying fibroblast apoptosis regulated by growth factors during wound healing. J Pathol. 2010; 221:285–99.

Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A. A basic fibroblast growth factor improved the quality of skin grafting in burn patients. Burns. 2005; 31:855–8.

Akita S, Akino K, Imaizumi T, et al. The quality of pediatric burn scars is improved by early administration of basic fibroblast growth factor. J Burn Care Res. 2006; 27:333–8.

Akita S, Akino K, Imaizumi T, Hirano A. Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second degree burn wound healing. Wound Repair Regen. 2008;16:635–41.

Barnham KJ, Torres AM, Alewood D, et al. Role of the 6-20 disulfide bridge in the structure and activity of epidermal growth factor. Protein Sci. 1998; 7:1738–49.

Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. J Biol Chem. 1990; 265:7709–12.

Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. J Biol Chem. 1962; 237:1555–62

Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. J Biol Chem. 1962; 237:1555–62.

Dawson JP, Berger MB, Lin CC, et al. Epidermal growth factor receptor dimerization and activation require ligand-induced conformational changes in the dimer interface. Mol Cell Biol. 2005; 25:7734–42.

Dreux AC, Lamb DJ, Modjtahedi H, Ferns GA. The epidermal growth factor receptors and their fam- ily of ligands: their putative role in atherogenesis. Atherosclerosis. 2006; 186:38–53.

Eto H, Suga H, Aoi N, et al. Therapeutic potential of fibroblast growth factor-2 for hypertrophic scars: upregulation of MMP-1 and HGF expression. Lab Investig. 2012; 92:214–23.

Fallon JH, Seroogy KB, Loughlin SE, et al. Epidermal growth factor immunoreactive material in the central nervous system: location and development. Science. 1984; 224:1107–9.

Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela- Silva C, et al. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. Int Wound J. 2007; 4:333–43.

Gospodarowicz D. Localisation of a fibroblast growth fac- tor and its effect alone and with hydrocortisone on 3T3 cell growth. Nature. 1974; 249:123–7.

Harris RC, Chung E, Coffey RJ. EGF receptor ligands. Exp Cell Res. 2003; 284:2–13.

Hebda PA, Klingbeil CK, Abraham JA, Fiddes JC. Basic fibroblast growth factor stimulation of epidermal wound healing in pigs. J Invest Dermatol. 1990; 95:626–31.

Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 59:21–6.

Hong JP, Jung HD, Kim YW. Recombinant human epi- dermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. Ann Plast Surg. 2006; 56:394–8.

Kanda N, Morimoto N, Takemoto S, et al. Efficacy of novel collagen/gelatin scaffold with sustained release of basic fibroblast growth factor for dermis-like tissue regeneration. Ann Plast Surg. 2012; 69:569–74.

Kanda N, Morimoto N, Ayvazyan AA, et al. Evaluation of a novel collagen-gelatin scaffold for achieving the sustained release of basic fibroblast growth factor in a diabetic mouse model. J Tissue Eng Regen Med. 2014; 8:29–40.

Kawaguchi H, Jingushi S, Izumi T, et al. Local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone repair: a dose-escalation prospective trial on patients with osteotomy. J Orthop Res. 2007; 25:480–7.

Kawai K, Suzuki S, Tabata Y, et al. Accelerated tissue regeneration through incorporation of basic fibroblast growth factor-impregnated gelatin microspheres into artificial dermis. Biomaterials. 2000; 21:489–99.

Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, et al. FGF-2 stimulates periodontal regeneration: results of a multi-center randomized clinical trial. J Dent Res. 2011; 90:35–40.

Kusuhara H, Itani Y, Isogai N, Tabata Y. Randomized controlled trial of the application of topical b-FGF

impregnated gelatin microspheres to improve tissue survival in subzone II fingertip amputations. J Hand Surg Eur. 2011; 36:455–60.

Lurje G, Lenz HJ. EGFR signaling and drug discovery. Oncology. 2009;77:400–10.

Margolis DJ, Bartus C, Hoffstad O, et al. Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. Wound Repair Regen. 2005; 13:531–6.

McGee GS, Davidson JM, Buckley A, et al. Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. J Surg Res. 1988; 45:145–53.

Ortega S, Ittmann M, Tsang SH, et al. Neuronal defects and delayed wound healing in mice lacking fibro- blast growth factor 2. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95:5672–7.

Park KH, Han SH, Hong JP, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 142:335–44.

Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet- dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 1974; 71:1207–10.

Senet P, Vicaut E, Beneton N, et al. Topical treatment of hypertensive leg ulcers with platelet-derived growth factor-BB: a randomized controlled trial. Arch Dermatol. 2011; 147:926–30.

Stortelers C, Souriau C, van Liempt E, et al. Role of the N-terminus of epidermal growth factor in ErbB-2/ErbB-3 binding studied by phage display. Biochemistry. 2002; 41:8732–41.

Tsuboi R, Rifkin DB. Recombinant basic fibroblast growth factor stimulates wound healing in healing- impaired db/db mice. J Exp Med. 1990; 172: 245–51.

Tuyet HL, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, et al. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. Int Wound J. 2009; 6:159–66.

Uemura T, Watanabe H, Uemura Y. Clinical use of Trafermin (fiblast spray) in pediatric outpatients with burn injuries. J J Burn Inj. 2006; 32:291–7.

Urist MR. Bone: formation by auto induction. Science. 1695; 150:893–9.

Venturi S, Venturi M. Iodine in evolution of salivary glands and in oral health. Nutr Health. 2009; 20:119–34.

Wong L, Deb TB, Thompson SA, et al. A differential requirement for the COOH-terminal region of the epidermal growth factor (EGF) receptor in amphiregulin and EGF mitogenic signaling. J Biol Chem. 1999; 274:8900–9.

Yao C, Yao P, Wu H, Zha Z. Acceleration of wound healing in traumatic ulcers by absorbable collagen sponge containing recombinant basic fibroblast growth factor. Biomed Mater. 2006; 1:33–7.

فصل ۱۲

سلول درمانی

خلاصه

توسعه فناوری پیشرفته ترمیم زخم موجب استفاده از سلول‌ها برای غلبه بر محدودیت‌های روش‌های متداول شده است. سلول درمانی این پتانسیل را دارد که شرایط بهبود زخم را بدون نیاز به جراحی‌های سنگین و عوارض محل اهدا بهبود بخشد. سلول درمانی می‌تواند برای زخم‌های حاد و مزمن به کار رود. در درمان زخم‌های حاد، سلول درمانی می‌تواند سرعت بهبود زخم را افزایش دهد، جمع شدگی اسکار را بکاهد و عوارض محل اهدا را کاهش دهد. در درمان زخم‌های مزمن، با انتقال سلول‌ها با ظرفیت عالی ترمیم زخم به بستر زخم، تلاش می‌شود تا بستر زخم به محیطی تبدیل شود که در آن حداکثر ترمیم زخم ممکن باشد. در حال حاضر، فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های بخش عروقی استرومای مشتق از بافت چربی (SVF) و کنسانتره پلاکتی به طور فعال در محیط بالینی استفاده می‌شوند. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCها)[1] در زمینه ترمیم زخم توجه زیادی را به خود جلب کرده اند و ممکن است نویدهای بزرگ تری برای درمان زخم‌های مزمن داشته باشند. اخیراً روش جدیدی برای پیوند بافت چربی میکرونیزه که حاوی سلول‌های مختلف است، توسعه یافته و اثرات مثبتی در ترمیم زخم نشان داده است. هدف این فصل ارائه اطلاعاتی در مورد گزینه‌های درمانی مبتنی بر سلول در محیط بالینی برای ترمیم زخم است. به ویژه، توجه خاصی به بهبود زخم‌های مزمن دیابتی خواهد شد.

1. Mesenchymal stem cells (MSCs)

هنر و علم ترمیم زخم پیچیده و جالب است. روش‌های متنوعی برای ترمیم زخم استفاده شده است که شامل ترمیم اولیه، ترمیم ثانویه، ترمیم ثالثیه، پیوند پوست و فلپ‌ها می‌باشد. هر یک از روش‌های ترمیم مزایا و محدودیت هایی دارند. اخیراً، توسعه فناوری پیشرفته ترمیم زخم، استفاده از سلول‌ها را برای غلبه بر محدودیت‌های روش‌های مرسوم آغاز کرده است. سلول درمانی این پتانسیل را دارد که شرایط ترمیم زخم را بدون نیاز به جراحی‌های سنگین و عوارض محل اهدا بهبود بخشد. سلول درمانی می‌تواند برای زخم‌های حاد و مزمن به کار رود. در درمان زخم‌های حاد، سلول درمانی می‌تواند سرعت ترمیم زخم را افزایش دهد، جمع شدگی اسکار را بکاهد و عوارض محل اهدا را به حداقل برساند. به ویژه، درمان سلولی می‌تواند برای بیماران سالمند که پیوند پوست یا پوشش فلپ می‌تواند به دلیل جراحی مشکل ساز باشد، مفید باشد یا برای بیمارانی که نمی‌خواهند تحت جراحی‌های سنگین قرار گیرند. این روش همچنین بافتی مشابه با پوست اطراف فراهم می‌کند و اسکار کمی بر جا می‌گذارد و عدم تطابق رنگ را به حداقل می‌رساند. از آن جا که بخش اپیدرمی می‌تواند از طریق اپیتلیالیزاسیون ناشی از مهاجرت و تکثیر سلول‌های اپیدرمی مجاور از جمله ملانوسیت‌ها بازسازی شود، چگالی و فعالیت ملانوسیت‌ها و همچنین پیش ملانوسیت‌های اپیدرم پیوند به میزان مشابهی با آنچه در پوست مجاور مشاهده می‌شود، می‌رسد. همچنین، این تکنیک ساده و کمتر زمان بر است و بار جراحی را برای بیماران کاهش می‌دهد (جزئیات در فصل ۴). در درمان زخم‌های مزمن تلاش می‌شود با انتقال سلول‌ها با پتانسیل عالی ترمیم زخم به بستر زخم، آن را به محیطی تبدیل کند که حداکثر ترمیم زخم ممکن باشد. در موارد زخم‌های مزمن، ترمیم زخم موفقیت آمیز اغلب به دلیل دخالت عوامل متعدد، حاصل نمی‌شود. یکی از عوامل اصلی مؤثر در عدم یا تأخیر در ترمیم زخم، کاهش عملکرد سلول‌های کلیدی برای ترمیم زخم شامل فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها است. این سلول‌ها در بیماران با زخم‌های مزمن، به طور قابل توجهی فعالیت میتوزی کمتری در مقایسه با افراد سالم دارند. علاوه بر این، سنتز ماتریکس‌های خارج سلولی (ECMها) و فاکتورهای رشد که برای بهبود زخم ضروری هستند به میزان کافی وجود ندارد. برعکس، ترشح ماتریکس متالوپروتئیناز که پروتئین‌های بافت را از بین می‌برد، فعال می‌شود. میزان مهاجرت سلولی نیز کاهش می‌یابد. بنابراین زخم برای مدت طولانی باز می‌ماند و ترمیم نمی‌یابد. این در نهایت منجر به عفونت می‌شود. بنابراین فعال سازی این سلول‌ها در طول درمان ضروری است. با پیوند سلول‌ها با ظرفیت عالی ترمیم به بستر زخم (این اصطلاح ممکن است بزرگ به نظر برسد، اما این روش در واقع به چسباندن یا اسپری کردن سلول‌ها به بستر زخم اشاره دارد)، تلاش می‌شود بستر زخم به محیطی تبدیل شود که حداکثر بهبود زخم ممکن باشد. هم سلول‌های اتولوگ و هم سلول‌های آلوژنیک می‌توانند برای ترمیم زخم استفاده شوند. سلول درمانی با استفاده از سلول‌های اتولوگ، فرآیند ترمیم زخم را با کاهش زمان لازم برای نفوذ سلول‌های میزبان به بافت زخم و با سنتز زود هنگام پوست جدید تسریع می‌کند. تحقیقات قبلی نسبتاً گسترده‌ای نشان داده اند که پیوند سلول‌های اتولوگ سرعت ترمیم زخم را تسریع می‌کند. سلول درمانی با استفاده از سلول‌های آلوژنیک نیز ارزش درمانی قابل توجهی در ترمیم زخم دارد. در ابتدا، برخی از سردرگمی‌ها در مورد چگونگی اثرات ترمیم زخم سلول‌های آلوژنیک وجود داشت. مشخص شد سلول‌های آلوژنیک به طور دائم به زخم متصل

نمی‌شوند و آن را نمی‌پوشانند و خیلی زود با سلول‌های میزبان جایگزین می‌شوند. با این حال، سلول‌های آلوژنیک مهاجرت و تکثیر سلول‌های میزبان از بستر و لبه‌های زخم را تحریک می‌کنند، زیرا سلول‌های آلوژنیک نه تنها فاکتورهای رشد، بلکه اجزای ECM و غشای پایه را نیز آزاد می‌کنند. در نهایت، نقش سلول‌های آلوژنیک در فرآیند ترمیم زخم، تسریع در اپیتلیالیزاسیون از لبه‌های زخم و تحریک تشکیل گرانولاسیون از بستر زخم است. در حال حاضر، فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های بخش عروقی استرومای مشتق از بافت چربی (SVF) و کنسانتره پلاکتی به طور فعال در محیط بالینی استفاده می‌شوند. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCها) در زمینه بهبود زخم بسیار مورد توجه قرار گرفته اند و نوید بخش درمان زخم‌های مزمن هستند. به تازگی، یک روش جدید برای پیوند بافت چربی میکرونیزه شده (MAT)[1] که حاوی سلول‌های مختلف است، ایجاد شده و اثرات مثبتی در ترمیم زخم نشان داده است. هدف این فصل ارائه اطلاعاتی در مورد گزینه‌های درمانی مبتنی بر سلول در محیط بالینی برای ترمیم زخم است. به ویژه، توجه خاصی به بهبود زخم‌های مزمن دیابتی خواهد شد.

فیبروبلاست‌ها

اتوگرافت فیبروبلاست

یک محصول سلول درمانی شامل فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده و یک داربست ساخته شده از جنس بنزیل استر هیالورونیک اسید[2] (هیالوگرفت 3D، چا بیو و دایوستک، سئول، کره)[3] برای درمان زخم‌های پای دیابتی، تولید شده است. اسید هیالورونیک یک پلیمر زیستی طبیعی است که ساختار مولکولی آن بین گونه‌های پستانداران به خوبی حفظ شده است. این ماده برای نخستین بار در سال ۱۹۳۴ توصیف شد و از آن زمان در زمینه‌های پزشکی متنوعی از جمله جراحی مغز و اعصاب تا ترمیم زخم‌های پوستی مورد استفاده قرار گرفته است. بنزیل استر هیالورونیک اسید، ماده‌ای ایده آل برای بهبود زخم است، زیرا زیست سازگار و قابل جذب می‌باشد و با بافت‌های زخم ادغام می‌شود. فیبروبلاست‌های پیوندی به زخم، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مختلفی را ترشح می‌کنند که کنترل تکثیر سلولی، القاء رگ زایی و تغییر در فرآیند التهابی را بر عهده دارند. آن‌ها همچنین ماتریکس‌های خارج سلولی سه بعدی شامل کلاژن‌ها، پروتئوگلیکان‌ها و پروتئین‌های دیگر را تولید می‌کنند.

روش کاربرد

یک بیوپسی پوستی (۲-۱ سانتی‌متر مربع) بر روی بیمار انجام می‌شود. فیبروبلاست‌های درم اتولوگ جدا سازی و کشت می‌شوند. پس از اینکه تعداد فیبروبلاست‌ها به ۵×۱۰^{۶} رسید، سلول‌ها روی یک داربست زیستی قابل تجزیه که کاملاً از استر بنزیل اسید هیالورونیک، که یک داربست غیر بافتی سه بعدی است، کشت داده می‌شوند. از روز هشتم کشت، کمپلکس فیبروبلاست-هیالورونیک اسید برای پیوند آماده است. کمپلکس فیبروبلاست اتولوگ - هیالورونیک اسید بر روی زخم تمیز و دبرید شده پیوند زده می‌شود و با یک پانسمان فوم پلی اورتان پوشانده می‌شود (شکل ۱-۱۲). پیوند و فوم پلی اورتان به مدت ۷ روز روی زخم باقی می‌ماند.

---

1. Micronized adipose tissue (MAT)
2. Benzyl ester of hyaluronic acid
3. Hyalograft 3D; ChaBio & Diostec, Seoul, Korea



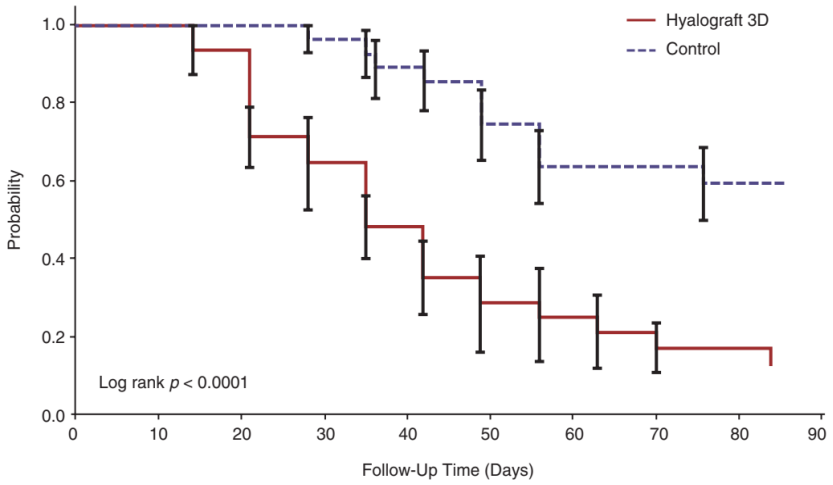
شکل ۱-۱۲. (الف) بیوپسی پوست از بیمار گرفته می‌شود. (ب) کمپلکس فیبروبلاست درم اتولوگ کشت شده بر روی هیالورونیک اسید آماده پیوند است. (ج) مجموعه فیبروبلاست اتولوگ –هیالورونیک اسید با توجه به اندازه و شکل زخم بریده می‌شود. (د) کمپلکس فیبروبلاست بر روی بستر زخم تمیز شده پیوند زده می‌شود.

مطالعه بالینی

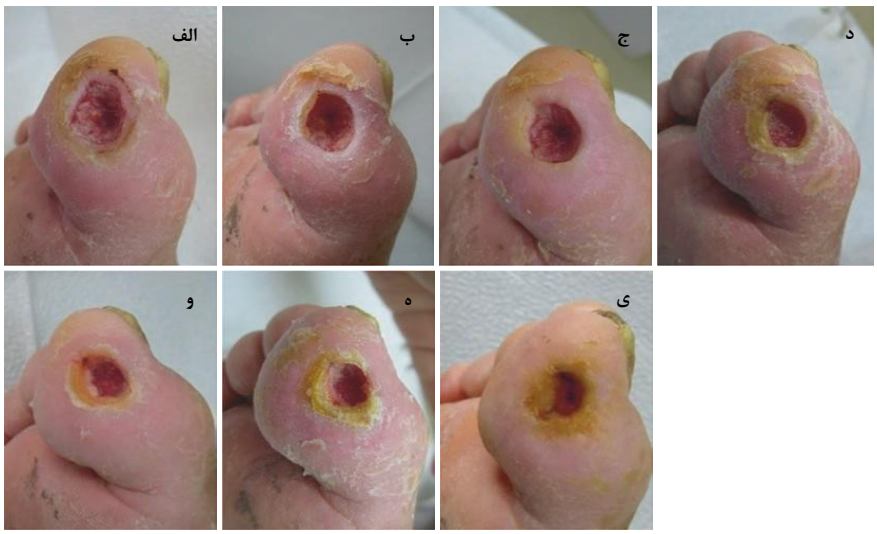
پنجاه و چهار بیمار با زخم‌های پای دیابتی غربالگری و در کارآزمایی بالینی مؤلف وارد شدند. از این ۵۴ بیمار، ۲۸ نفر به گروه درمان و ۲۶ نفر به گروه کنترل اختصاص یافتند. بیماران گروه کنترل با پانسمان فوم پلی اورتان بدون کمپلکس فیبروبلاست–هیالورونیک اسید درمان شدند. ویزیت‌ها و تعویض پانسمان گروه کنترل به طور مشابه با گروه درمان برنامه ریزی شد. تفاوت آماری معنا داری در خصوص ویژگی‌های بالینی بین دو گروه وجود نداشت. تمام بیماران به مدت ۱۲ هفته یا تا زمانی که زخم بهبود یابد در ویزیت‌های هفتگی شرکت کردند. معیار اصلی اثربخشی درصد بیمارانی بود که در طی ۱۲ هفته به بسته شدن کامل زخم دست یافتند. معیار ثانویه اثربخشی، میانگین زمان لازم برای بسته شدن کامل در بیمارانی بود که در ۱۲ هفته به بهبودی کامل دست یافتند. بسته شدن کامل به حالت اپیتلیالیزه کامل بدون هرگونه ترشح تعریف شد که به بیمار امکان دوش گرفتن را می‌داد.

پس از ۱۲ هفته، بهبودی کامل زخم در ۸۸ درصد از گروه درمان با کمپلکس فیبروبلاست اتولوگ-هیالورونیک اسید و در ۳۶ درصد از گروه کنترل اتفاق افتاد ($p < ۰/۰۱$). زمان لازم برای بهبودی کامل در گروه درمان با کمپلکس فیبروبلاست اتولوگ-هیالورونیک اسید از ۲ تا ۱۰ هفته (میانگین، ۲/۲۰ ± ۴/۹۱ هفته) و در گروه کنترل از ۴ تا ۱۱ هفته (میانگین، ۲/۲۰ ± ۶/۶۳ هفته) متغیر بود ($p = ۰/۰۶۳$). بر اساس میانگین زمان بهبودی کامل زخم از طریق روش کاپلان مایر برای گروه درمان ۶ هفته و برای گروه کنترل ۱۰ هفته بود.

ایمنی و پذیرش نیز عالی بود. هیچ عارضه‌ای مرتبط با درمان کمپلکس فیبروبلاست اتولوگ-هیالورونیک اسید مشاهده نشد. هیچ تغییر بالینی معنا داری در مقادیر پایه پارامترهای آزمایشگاهی بالینی، شامل شیمی سرم، هماتولوژی، و آنالیز ادرار، یا علائم حیاتی برای هیچ‌یک از بیماران رخ نداد (شکل‌های ۲-۱۲، ۳-۱۲ و ۴-۱۲).



شکل ۲-۱۲. نمودار کاپلان مایر که نتایج زمان تا بسته شدن زخم را نشان می‌دهد.



شکل ۳-۱۲. یک مورد از گروه کنترل. (الف) نمای اولیه (ب-ه) دو، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ هفته پس از پانسمان فوم. (ی) حتی در هفته دوازدهم پس از پانسمان فوم، زخم بهبود نیافت.



شکل ۴-۱۲. موردی از گروه تحت درمان با فیبروبلاست که مشخصات اولیه زخم مشابه شکل ۳,۱۲ بود. (الف) نمای اولیه (ب و ج) دو و ۴ هفته پس از پیوند فیبروبلاست اتولوگ (د) شش هفته پس از پیوند، بسته شدن کامل زخم حاصل شد.

آلوگرافت فیبروبلاست

فیبروبلاست‌های جدا شده از زخم‌های پای دیابتی کاهش قابل توجهی در فعالیت سلولی از خود نشان می‌دهند. به طور خاص، فیبروبلاست‌های مربوط به زخم‌های پای دیابتی نشان داده اند که پتانسیل تکثیری کمتری دارند و تولید فاکتورهای رشد در آن‌ها نسبت به فیبروبلاست‌های ناشی از بافت‌های سالم کاهش یافته است. علاوه بر این، افزایش متالوپروتئینازها و کاهش مهارکننده‌های متالوپروتئینازها بافتی مشاهده می‌شود. این شرایط می‌تواند منجر به تجزیه فاکتورهای رشد و اجزای ECM مانند فیبرونکتین شود. علاقه زیادی نسبت به درمان زخم‌های دیابتی با پیوندهای کراتینوسیت‌ها و/یا فیبروبلاست‌های کشت شده وجود دارد. این فناوری‌ها، که برخی از آن‌ها به صورت تجاری در دسترس هستند، قادر اند محیط زخم را تنظیم کنند و فاکتورهای رشد مطلوب و سایر موادی که ممکن است در زخم‌های دیابتی کمبود داشته باشند را تأمین کنند. بنابراین، این پیشرفت‌ها نمایانگر یک توسعه هیجان انگیز و یک پیشرفت عمده هستند. با این حال، اثرات آن‌ها معمولاً چندان چشمگیر نبوده است. یکی از دلایل احتمالی برای اثر محدود این محصولات این است که اکثر محصولات سلول درمانی از سلول‌های آلوژنیک منجمد تشکیل شده اند. بازیابی، کلونیزه شدن و ماندگاری سلول‌های منجمد پیوندی در بسترهای زخم مزمن که در اکسیژن و مواد مغذی دچار کمبود هستند، دشوار است. علاوه بر این، فعالیت‌های سلولی به علت منجمد سازی مختل می‌شود. به طور کلی، سلول‌های موجود در کشت‌های منجمد نسبت به سلول‌های غیر منجمد حدود ۵۰ درصد زنده مانی نشان می‌دهند و سنتز پروتئین ۷۰ تا ۹۸ درصد مهار می‌شود. از نظر بیان فاکتورهای رشد و رگ زایی، میزان بازیابی حتی کمتر است. برای غلبه بر محدودیت‌های تکنیک‌های پیوند سلولی آلوگرفت منجمد، مؤلف یک روش پیوند فیبروبلاست آلوگرفت تازه غیر منجمد توسعه داد و نتایج امیدوارکننده‌ای گزارش کرد. آلوگرفت‌های فیبروبلاست کشت شده می‌توانند محیط کلی زخم‌های مشکل دار را بهبود ببخشند. فیبروبلاست‌های پیوندی به زخم‌ها، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مختلفی ترشح می‌کنند که کنترل تکثیر سلولی، القاء رگ‌زایی و تغییر در فرآیند التهابی را برعهده دارند. آن‌ها همچنین ماتریکس‌های خارج سلولی سه بعدی شامل کلاژن، پروتئوگلیکان‌ها و پروتئین‌های دیگر را تولید می‌کنند.

روش کاربرد

کشت فیبروبلاست درمی آلوژنیک

بافت‌های پوست سالم و تازه جدا شده از اهداکنندگان سالم، اپیتلیال زدایی شده و به قطعاتی به ابعاد ۲ mm × ۱ خرد می‌شوند. نمونه‌های خون تمام اهداکنندگان برای بیماری‌های عفونی از جمله هپاتیت، HIV و سیفلیس آزمایش می‌شوند. بافت‌ها به طور یکنواخت روی سطح پلیت‌های کشت بافت ۱۰۰ میلی‌متری پخش می‌شوند و با ۳ میلی لیتر DMEM/F-12[1] که حاوی ۵۰ درصد سرم اتولوگ پوشش داده می‌شوند. پلیت‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۴ ساعت برای تسهیل چسبندگی بافت به پلیت‌ها انکوبه می‌شوند. پس از انکوباسیون، ۱۲ میلی لیتر DMEM/F-12 که حاوی ۱۰٪ سرم اتولوگ و ۲۵ میکروگرم در میلی لیتر جنتامایسین است، اضافه می‌شود و پلیت‌ها دوباره به انکوباتور بازگردانده می‌شوند. همه کشت‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در ۵ درصد CO_2 و ۹۵ درصد اتمسفر هوا رشد می‌کنند. فیبروبلاست‌های کشت شده تریپسینه می‌شوند و سپس از طریق یک مِش نایلونی فیلتر می‌گردند. سلول‌های جدا شده تا ۲/۷ برابر با محلول بافر نمکی فسفاتِ دولبیکو[2] بدون Mg^{+2} و Ca^{+2} (DPBS) رقیق می‌شوند و با سانتریفیوژ در g × ۴۵۰ به مدت ۱۷ دقیقه جمع آوری می‌شوند. سلول‌ها دو مرتبه در ۴۰ میلی لیتر DPBS شسته می‌شوند. تراکم سلولی با استفاده از یک هماتوسیتومتر تعیین می‌شود و قابلیت زنده مانی با استفاده از تست تریپان بلو ارزیابی می‌گردد. کشت پاساژ دوم یا سوم برای آلوگرفت‌ها استفاده می‌شود. تهیه ماده آلوگرفت فیبروبلاست از ماده پیوند پوستی تقریباً ۳ هفته زمان نیاز دارد.

تکنیک

بیماران پیش از آلوگرافت فیبروبلاست برای واجد شرایط بودن معاینه می‌شوند. در دوره معاینه، بیماران طبق ضرورت تحت دبریدمان قرار می‌گیرند تا بافت غیر زنده حذف شود. سطح زخم دبرید شده با استفاده از سیستم اندازه گیری دیجیتال زخم تعیین می‌شود. پس از آنکه فیبروبلاست‌های تازه کشت شده در ۰/۳ تا ۰/۷ میلی لیتر فیبرینوژن تجاری موجود در یک لوله سانتریفیوژ ۵۰ میلی لیتری سوسپانسیون شدند، آن‌ها به یک سرنگ پلاستیکی منتقل شده و بر روی زخم دبرید شده پخش می‌شوند. سپس آلوگرافت فیبروبلاست مایع با استفاده از ۰/۲ تا ۱ میلی لیتر ترومبین تجاری موجود بسته به اندازه زخم بسته می‌شود (شکل ۵-۱۲). پانسمان فیلم بر روی محل پیوند قرار می‌گیرد و پس ۵ روز بعد تعویض می‌شود. بیماران هر ۳ تا ۷ روز برای معاینه زخم و تعویض پانسمان مراجعه می‌کنند. پانسمان تا زمانی که زخم به طور کامل بسته شود، مرطوب نگه داشته می‌شود. تمامی بیماران با زخم‌هایی در نواحی تحت فشار وزن، یا در نواحی که در حین پوشیدن کفش تحت فشار قرار می‌گیرند، باید از پانسمان‌های فوم که دارای سوراخ در محل زخم هستند و کفش‌های دارای کفی‌های نرم استفاده کنند تا فشار کاسته شود. در صورتی که از نظر بالینی مناسب باشد، می‌توان از سایر وسایل کاهنده فشار وزن مانند عصا، نیم کفش یا نیم صندل و ویلچر استفاده شود.

مطالعه بالینی

در مجموع ۵۵ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی در تحقیق مؤلف گنجانده شدند. از میان آن‌ها، ۳۷ بیمار با آلوگرافت‌های فیبروبلاست درمان شدند. میانگین سن بیماران ۸/۲ ± ۶۳/۹ سال بود و اندازه زخم بین ۲/۰ تا

1. Dulbecco's Modified Eagle Medium/Ham's F-12

2. Dulbecco

۷/۲ سانتی‌متر مربع (میانگین مساحت ۱/۷ ± ۴/۶ سانتی‌متر مربع) با مدت زمان ۳۰-۶ هفته (میانگین ۵/۵ ± ۱۳/۲ هفته) متغیر بود. بیست بیمار زخم هایی با استخوان‌های در معرض دید داشتند. نوزده بیمار زخم روی پا در قسمت جلویی پا (۸)، پاشنه (۲)، یا انگشت پا (۹) و ۱۸ بیمار زخم‌های کف پایی در ناحیه‌ی جلوی پا (۹)، پاشنه (۵)، یا انگشت پا (۴) داشتند.

برای ۱۸ بیمار گروه کنترل، فقط فیبرینوژن و ترومبین، بدون سلول، به صورت موضعی بر روی سطح زخم استفاده شد. تمامی شرایط درمان، از جمله مدیریت زخم، به گونه‌ای تنظیم شد که مشابه شرایط گروه درمان با فیبروبلاست تازه باشد. میانگین سنی گروه کنترل ۵/۸ ± ۵۹/۸ سال بود و اندازه زخم‌ها بین ۱/۵ تا ۷/۰ سانتی‌متر مربع (میانگین، ۱/۹ ± ۴/۳ سانتی‌متر مربع) با مدت زمان ۶ تا ۲۴ هفته (میانگین، ۵/۱ ± ۱۲/۴ هفته) متغیر بود. هشت بیمار، زخم‌هایی با استخوان‌های در معرض دید داشتند. نه بیمار زخم‌های روی پا در ناحیه جلوی پا (۵) یا انگشت پا (۴) داشتند و نه بیمار دیگر زخم‌های کف پایی در ناحیه جلوی پا (۵)، پاشنه (۱) یا انگشت پا (۳) داشتند.

اثربخشی، ایمنی و تحمل پذیری درمان با آلوگرافت فیبروبلاست قابل توجه بود. پس از ۸ هفته، بسته شدن کامل زخم در ۳۱ بیمار (۸۳/۸ درصد) در گروه درمان و ۹ بیمار (۵۰ درصد) در گروه کنترل حاصل شد ($p < ۰/۰۵$). زمان لازم برای بهبودی کامل از ۱۷ تا ۵۶ روز پس از درمان (میانگین، ۱۰/۱ ± ۳۰/۹ روز) در گروه آلوگرافت و از ۳۳ تا ۵۶ روز (میانگین، ۷/۸ ± ۴۷/۲ روز) در گروه کنترل متغیر بود ($p<۰/۰۵$). رضایت بیماران نیز بسیار مثبت بود. بیماران نتایج بهتری در کاربرد فیبروبلاست تازه نسبت به روش متداول نشان دادند (میانگین نمرات به ترتیب ۱/۰ ± ۸/۰ و ۱/۴ ± ۴/۹، $p<۰/۰۵$).

ایمنی و پذیرش نیز عالی بود. هیچ عارضه‌ای مرتبط با درمان آلوگرافت فیبروبلاست مشاهده نشد. نواحی پیوند شده هیچ نشانه بالینی از رد پیوند نشان ندادند و در هیچ یک از بیماران تغییر بالینی معناداری در مقادیر پایه پارامترهای آزمایشگاهی بالینی (شامل شیمی سرم، هماتولوژی و آنالیز ادرار) یا علائم حیاتی رخ نداد (شکل‌های ۶-۱۲، ۷-۱۲، ۸-۱۲ و ۹-۱۲).



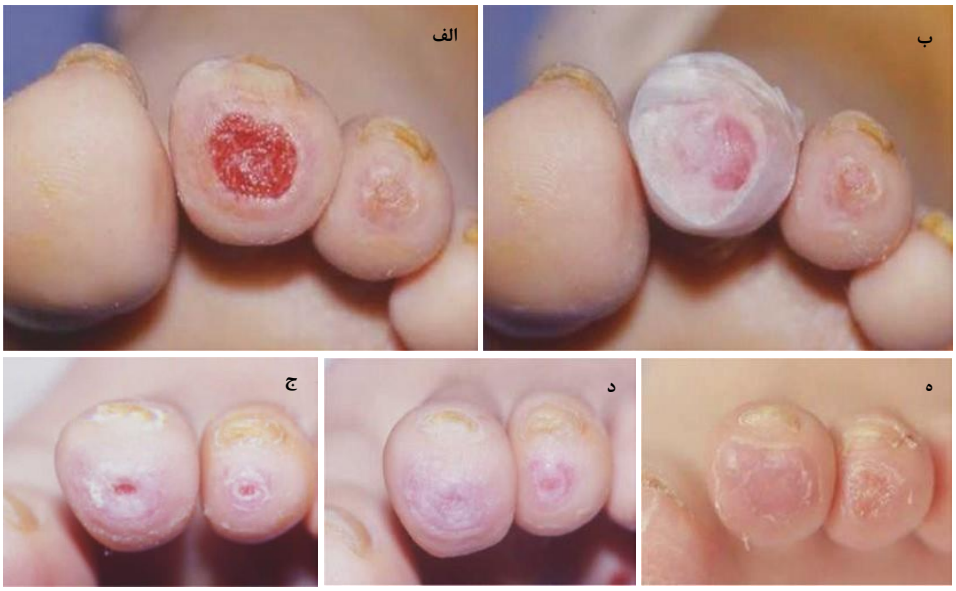
شکل ۵-۱۲. بدست آوردن فیبروبلاست‌های آلوژنیک تازه. (الف-ج) بافت پوست سالم و تازه جدا شده از یک اهداکننده سالم، اپیتلیال زدایی و به قطعاتی به ابعاد ۱×۲ میلی‌متر خرد شد. بافت درمی به طور یکنواخت روی سطح پلیت‌های کشت بافت ۱۰۰ میلی‌متری پخش شد. (د) فیبروبلاست‌های درمی روی یک پلیت کشت (۱۰۰×). (ه) فیبروبلاست‌های درمی جمع آوری شده در فیبرینوژن در یک لوله سانتریفیوژ ۵۰ میلی لیتری سوسپانسیون شده اند (و) فیبروبلاست‌های تازه روی بستر زخم پخش می‌شوند.



شکل ۶-۱۲. یک زن (۵۴ ساله) با یک زخم دیابتی مزمن و بهبود نیافته بالای ۱۰ هفته در سمت داخلی انگشت چهارم پای چپ. (الف) نمای زخم ۲/۵ سانتی‌متر مربعی با استخوان در معرض دید قبل از عمل. پس از دبریدمان، بستر زخم با خون دهی تازه ایجاد شد. (ب) استفاده از فیبروبلاست‌های آلوژنیک تازه (ج) ده روز پس از درمان (د) هفده روز پس از درمان، اپیتلیالیزه شدن کامل شد.



شکل ۷-۱۲. (الف) مخلوط فیبروبلاست-فیبرینوژن و ترومبین با استفاده از یک سرنگ پلاستیکی روی زخم دبرید شده پخش شد. (ب) بیست و دو روز پس از درمان، اپیتلیالیزه شدن کامل شد.



شکل ۸-۱۲. زنی (۵۰ ساله) با زخم دیابتی مزمن ۶ هفته‌ای در نوک انگشت دوم و سوم انگشتان پای چپ. انگشت دوم با زخم بزرگتر با آلوگرافت فیبروبلاست درمان شد و انگشت سوم با زخم کوچکتر به صورت متداول درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) بلافاصله پس از درمان (ج) دو هفته پس از درمان (د) بیست روز پس از درمان، اپیتلیالیزه شدن زخم انگشت دوم کامل شد، اما زخم انگشت سوم (شاهد) اپیتلیالیزه شدن کامل نیست (ه) سه ماه پس از درمان، انگشت دوم بافت سالمی داشت، اما اپیتلیال انگشت سوم هنوز کامل نشده بود.



شکل ۹-۱۲. (الف) نمای قبل از عمل (ب) بلافاصله پس از دبریدمان (ج) بلافاصله پس از استفاده از آلوگرافت فیبروبلاست تازه (د) سی روز پس از درمان، بسته شدن کامل زخم حاصل شد (ه) در پیگیری ۴۰ ماهه، محل آسیب دیده بافت سالمی داشت.

کراتینوسیت‌ها

اتوگرافت کراتینوسیت

گرین و همکاران[1] در سال ۱۹۷۵ موفق به کشت کراتینوسیت‌ها شدند. درمان با کراتینوسیت‌های اتولوگ کشت شده برای اولین بار در سال ۱۹۸۱ برای یک بیمار سوختگی استفاده شد. در سه دهه گذشته، کراتینوسیت‌های کشت شده به عنوان اتوگرافت یا آلوگرافت برای پوشش زخم‌های مختلف استفاده شده اند. کراتینوسیت‌های اتولوگ باید بخشی جدایی ناپذیر از مدیریت بیماران با زخم‌های بزرگ سوختگی و بیمارانی با دسترسی محدود به ناحیه اهدا کننده شوند. این درمان می‌تواند عوارض ناحیه اهداکننده را به حداقل برساند، زیرا امکان کشت یک ورق بزرگ از اپیدرم بیمار تنها از یک قطعه کوچک پوست وجود دارد. به عنوان مثال، یک محصول تجاری (هولودرم، تگو ساینس، سئول، کره)[2] شامل تقریباً ۱ میلیارد کراتینوسیت است. یک بیوپسی پوست به اندازه ۱ تا ۳ سانتی‌متر مربع می‌تواند در حدود ۱۴ تا ۱۸ روز به ۱۰۰۰۰ برابر گسترش یابد تا تمام بدن یک بزرگسال را پوشش دهد.

با این حال، لازم است که از بیمار بیوپسی پوست گرفته شود و بیماران باید منتظر بمانند تا سلول‌ها برای این استراتژی پردازش شوند. بنابراین، آلوگرافت کراتینوسیت می‌تواند برای درمان زخم‌های مزمن مفیدتر باشد.

آلوگرافت کراتینوسیت

اخیراً یک ماده پانسمان بیولوژیکی مشتق از کراتینوسیت‌های کشت شده از پوست ختنه یک نوزاد کره‌ای (کالودرم، تگو ساینس)[3] تولید شده است. یک ورق از کراتینوسیت‌های آلوژنیک کشت شده شامل بیش از ۲×۱۰^۷ سلول می‌باشد که با گاز وازلین پشتیبانی می‌شوند.

کراتینوسیت‌ها به خاطر ترشح و سنتز بسیاری از فاکتورهای رشد و اجزای اصلی غشای پایه، ترمیم زخم را تسهیل می‌کنند. کراتینوسیت‌های آلوژنیک به طور دائمی به زخم متصل نمی‌شوند و آن را پوشش نمی‌دهند و به زودی توسط کراتینوسیت‌های میزبان جایگزین می‌شوند. با این حال، کراتینوسیت‌های آلوژنیک مهاجرت و تکثیر کراتینوسیت‌های میزبان را از لبه‌های زخم یا فولیکول‌های موی باقی مانده تحریک می‌کنند، زیرا کراتینوسیت‌های آلوژنیک نه تنها فاکتورهای رشد (TGF-α، PDGF، bFGF، VEGF و TGF-β) و سیتوکین‌ها (IL-1، IL-6، IL-8 و IL-10) بلکه همچنین ECM (فیبرونکتین و لامینین) و اجزای غشای پایه را نیز ترشح می‌کنند. در نهایت، نقش کراتینوسیت‌های آلوژنیک در فرآیند بهبود، تسریع اپیتلیالیزاسیون از لبه‌های زخم و تحریک تشکیل بافت جوانه‌ای است.

استفاده از کراتینوسیت‌های آلوژنیک کشت شده برای درمان زخم‌های پای دیابتی دارای مزایای زیر است. اول، کراتینوسیت‌های کشت شده از یک اهداکننده آلوژنیک غیر مرتبط به دست می‌آیند و می‌توان آن‌ها را ذخیره کرد. بانک سلولی امکان تولید در مقیاس بزرگ را فراهم می‌کند و ورق‌های کراتینوسیت می‌توانند در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شوند و به مدت ۲۴ ماه پایدار باشند. این امر ورق‌های کراتینوسیت را به طور فوری و راحت برای پزشکان و بیماران در دسترس

1. Green et al.
2. Holoderm®; Tego Science, Seoul, Korea
3. Kaloderm®; Tego Science

قرار می‌دهد. بر خلاف سلول‌های اتولوگ، بیوپسی ضروری نیست و بیماران نیازی به انتظار برای پردازش سلول‌ها ندارند. این ورقه‌های کراتینوسیت می‌توانند تقریباً با ورود بیمار به کلینیک آماده استفاده باشند. دوم، کراتینوسیت‌های انسانی کشت شده دارای اثر ضد میکروبی مستقیم هستند. مایر و همکاران[1] گزارش دادند که کراتینوسیت‌ها که معمولاً حساس به آلودگی باکتریایی در نظر گرفته می‌شوند، قادر به مهار کلونیزاسیون باکتریایی زخم‌های تازه برداشته شده سوختگی و زخم‌های مزمن هستند. در نهایت، کراتینوسیت‌های آلوژنیک کشت شده، پاسخ ایمونولوژیک قابل توجهی از میزبان ایجاد نمی‌کنند.

این عدم رد ممکن است به دلیل از دست دادن خواص ایمونولوژیک کراتینوسیت‌های کشت شده باشد. به طور تجربی، نشان داده است که کراتینوسیت‌های آلوژنیک کشت شده پاسخ به آلو آنتی ژن را برای هر دو نوع سلول‌های Tذاتی و سلول‌های T فعال شده ضد CD3 مهار می‌کنند. این مهار به احتمال زیاد به دلیل عوامل محلول ترشح شده توسط کراتینوسیت‌ها می‌باشد.

بهبود درک مکانیسم‌های ترمیم زخم و زمینه مهندسی زیستی منجر به توسعه محصولات پیشرفته مختلفی مانند فاکتورهای رشد و معادل‌های پوست زنده شده است. ورقه کراتینوسیت آلوژنیک کشت شده، که یکی از این درمان‌های جدید است، ممکن است گزینه‌ای ایمن و مؤثر برای درمان زخم‌های پای دیابتی غیرایسکمیک بدون عفونت باشد. در این بخش، تجربیات مؤلف از کاربرد ورقه کراتینوسیت آلوژنیک کشت شده جدید در مدیریت زخم‌های پای دیابتی مزمن گزارش شده است.

روش‌های کاربردی

بر اساس اطلاعات ارائه شده توسط تولید کننده، کراتینوسیت‌های اپیدرمی انسانی، از پوست ختنه نوزاد کره‌ای جدا شده و بر اساس روش گرین و راینوالد[2] کشت داده می‌شوند. سلول‌های پاساژ اولیه برای تشکیل یک ورقه به مدت ۱۰ روز در یک مخلوط ۱:۳ از DMEM/F-12 با سرم جنین گاوی و مکمل هایی که در جاهای دیگر توصیف شده اند، کشت داده می‌شوند. ورقه‌های اپیدرمی به طور شیمیایی از ظرف کشت جدا شده با گاز وازلین پشتیبانی می‌شوند و طبق پروتکل‌های نامشخص تولید کننده، در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد ذخیره می‌شوند.

قبل از استفاده از ورقه کراتینوسیت، زخم با محلول ۳ درصد پراکسید هیدروژن و محلول نمکی تمیز می‌شود تا کثیفی و سایر مواد زائد از بین برود. ورقه کراتینوسیت که در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شده است، به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه در دمای اتاق ذوب شده و به اندازه زخم برش داده می‌شود و به طور مستقیم بر روی بستر زخم به عنوان پانسمان اولیه اعمال می‌شود و سپس با یک پانسمان ثانویه مانند یک پانسمان ثانویه فوم پلی اورتان پوشش داده می‌شود. (شکل ۱۰-۱۲).

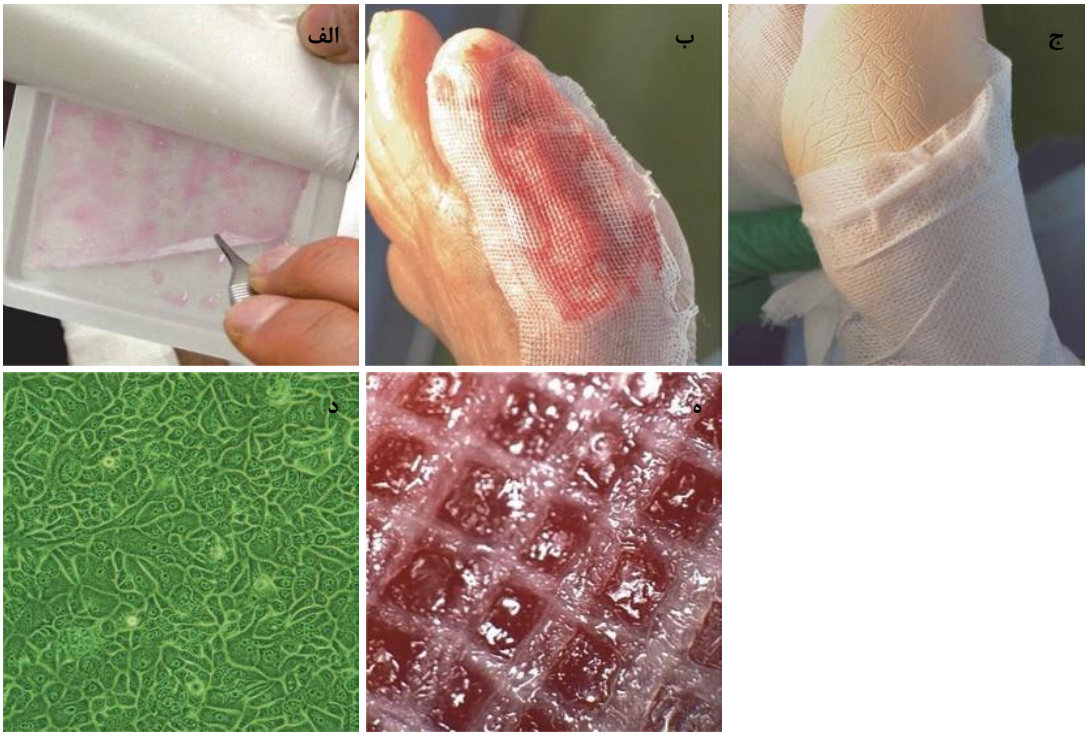
تعویض پانسمان و اعمال ورقه کراتینوسیت معمولاً در فواصل هفتگی برنامه ریزی می‌شود. در صورت لزوم، بیمار ۲ تا ۳ بار در هفته به بیمارستان برای معاینه زخم و تعویض پانسمان ثانویه مراجعه می‌کند. در همه‌ی بیماران با زخم در محل‌های تحت فشار یا نواحی دیگر

1. Maier et al.

2. Green and Rheinwald method

که در هنگام پوشیدن کفش تحت فشار قرار می‌گیرند، فشار با استفاده از کفش با کفی نرم یا پانسمان فوم که دارای سوراخی در محل زخم است، برداشته می‌شود.

اگر از نظر بالینی مناسب باشد، سایر وسایل کاهنده‌ی فشار مانند عصا، نیم کفش، نیم صندل و ویلچر نیز به کار گرفته می‌شود.



شکل ۱۰-۱۲. (الف) نمای ورقه کراتینوسیت آلوژنیک کشت شده. (ب) درمان زخم دیابتی با استفاده از ورقه کراتینوسیت. (ج) پانسمان فوم پلی اورتان روی زخم‌های تیمار شده اعمال می‌شود. (د) نمای میکروسکوپی از کراتینوسیت‌های کشت شده (ه) نمای نزدیک از ورقه کراتینوسیت روی بستر زخم.

مطالعه بالینی

یک مطالعه چند مرکزی، تصادفی، تک‌کور، کنترل‌شده و طبقه‌بندی شده انجام شد که شامل بیمارانی با زخم‌های پای دیابتی بود که به طور متوالی از سه مرکز در کره جذب شدند.

پنجاه و نه بیمار در این کارآزمایی بالینی وارد شدند. از این ۵۹ بیمار، ۲۷ نفر به گروه درمان و ۳۲ نفر به گروه کنترل اختصاص یافتند. در گروه کنترل، گاز وازلین به عنوان پانسمان اولیه بر روی زخم اعمال شد.

ویزیت‌های گروه کنترل و تعویض پانسمان به گونه‌ای برنامه ریزی شد که مشابه گروه درمان باشد. زخم‌ها به صورت هفتگی تا بسته شدن کامل زخم یا در صورت عدم بهبود کامل تا ویزیت هفته دوازدهم ارزیابی شدند.

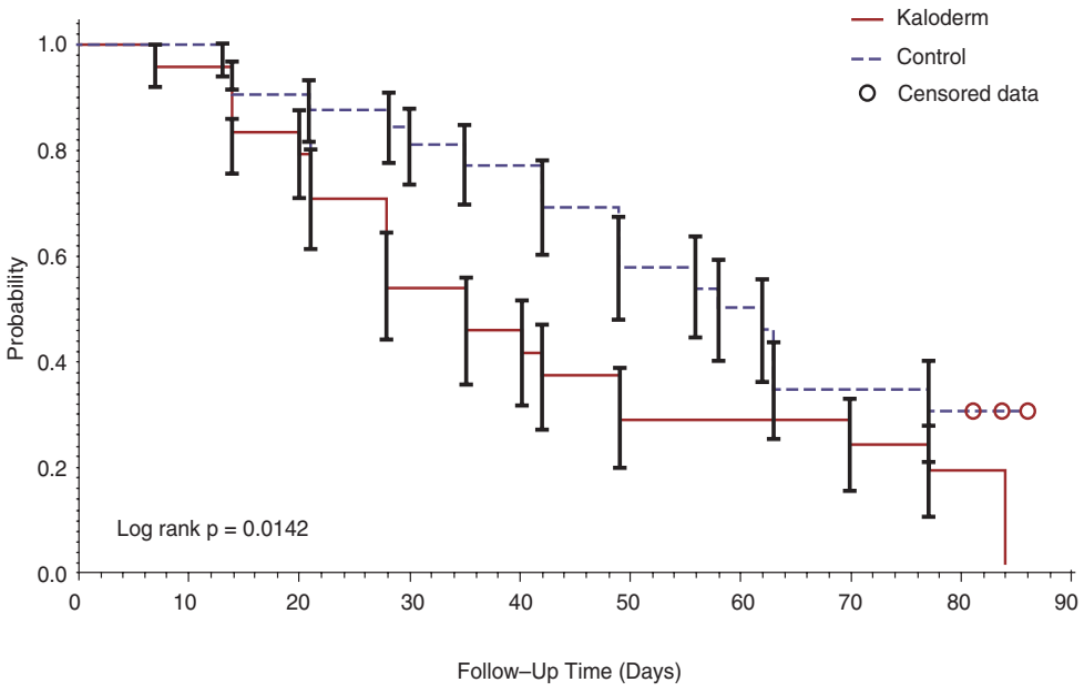
نتایج تجزیه و تحلیل بر اساس پروتکل نشان داد که بهبود کامل زخم در همه بیماران (۱۰۰ درصد) در گروه تحت درمان با کراتینوسیت و ۶۹ درصد در گروه کنترل پس از ۱۲ هفته رخ داد ($P<0/05$، آزمون کای اسکوئر و آزمون دقیق فیشر[1]).

1. Chi-square test and Fisher's exact test

میانگین درصد کاهش سطح زخم در گروه درمان و کنترل به ترتیب ۰ ± ۱۰۰ و ۶۵ ± ۸۵ درصد بود ($P<۰/۰۵$، آزمون ویلکاکسون جمعی رتبه‌ای[1]). زمان لازم برای بهبودی کامل در گروه تحت درمان با کراتینوسیت و کنترل به ترتیب ۲۵/۴ ± ۴۱/۵ روز و ۱۹/۴ ± ۴۲/۶ روز بود ($P=۰/۹۰$، آزمون تی جفت نشده[2]). میانگین زمان تا بهبودی کامل زخم بر اساس کاپلان مایر برای گروه درمان ۳۵ روز و برای گروه کنترل ۵۷ روز بود.

تجزیه و تحلیل با هدف درمانی (ITT)[3] نتایج مشابهی را نشان داد. بهبود کامل زخم در ۸۵ درصد از گروه تحت درمان با کراتینوسیت و ۵۹ درصد از گروه کنترل رخ داد ($P<۰/۰۵$، آزمون کای اسکوئر و آزمون دقیق فیشر). میانگین درصد کاهش سطح زخم در گروه‌های درمان و کنترل به ترتیب ۴۹ ± ۸۷ درصد و ۶۷ ± ۷۴ درصد بود ($P<۰/۰۵$، آزمون ویلکاکسون جمعی رتبه‌ای). زمان لازم برای بهبودی کامل در گروه تحت درمان با کراتینوسیت و گروه کنترل به ترتیب ۲۶/۱ ± ۴۱/۶ و ۱۹/۴ ± ۴۳/۶ روز بود ($P=۰/۷۸$، آزمون تی جفت نشده).

هیچ رویداد نامطلوبی که به پانسمان‌های مورد مطالعه مرتبط باشد، مشاهده نشد و هیچ تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P=۰/۶۷$، آزمون پیرسون مربع کای[4]) در هیچ یک از بیماران تغییر بالینی معنا داری در پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی پایه شامل شیمی سرم، هماتولوژی، آنالیز ادرار و علائم حیاتی رخ نداد (شکل‌های ۱۱-۱۲، ۱۲،۱۲، ۱۳-۱۲، ۱۴-۱۲، و ۱۵-۱۲).



شکل ۱۱-۱۲. یک نمودار کاپلان مایر که نتایج زمان تا بسته شدن زخم را نشان می‌دهد.

1. Wilcoxon rank-sum test
2. Unpaired t-test
3. Intention-to-treat analysis
4. Pearson's chi-square test



شکل ۱۲–۱۲ یک زخم گروه کنترل که با گاز وازلین درمان شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب–ه) تصاویر از ظاهر زخم به صورت هفتگی گرفته می‌شد (ی) زخم حتی در هفته دوازدهم پس از درمان بهبود نیافت.



شکل ۱۳–۱۲. یک زخم تحت درمان با کراتینوسیت که ویژگی‌های بیمار و زخم مشابه زخم شکل ۱۲,۱۲ در ابتدا داشت. (الف) نمای قبل از عمل (ب–ه) تصاویر از ظاهر زخم به صورت هفتگی گرفته می‌شد (ی) زخم پس از ۵ هفته به طور کامل بهبود یافت.



شکل ۱۴-۱۲. زخم گروه کنترل که با گاز وازلین درمان شد. الف) نمای قبل از عمل (ب–ه) تصاویر از ظاهر زخم به صورت هفتگی گرفته می‌شد (ی) زخم حتی در هفته دوازدهم پس از درمان بهبود نیافت.



شکل ۱۵-۱۲. یک زخم درمان شده با کراتینوسیت که ویژگی‌های بیمار و زخم مشابه با زخم شکل ۱۴,۱۲ در ابتدا داشت. (الف) نمای قبل از عمل (ب–د) تصاویر از ظاهر زخم به صورت هفتگی گرفته می‌شد. زخم پس از ۳ هفته به طور کامل بهبود یافت.

سلول‌های SVF مشتق از چربی

برای استفاده از سلول‌های کشت شده به منظور اهداف بالینی، امکانات و تکنیک‌های مورد تایید سازمان غذا و دارو (FDA) ضروری است. این می‌تواند برای پزشکان که سلول‌ها را در یک آزمایشگاه تحقیقاتی اختصاص کشت می‌کنند، موانعی ایجاد کند. علاوه بر این، یک

دوره کشت طولانی برای کاربرد نیاز است. خوشبختانه، سلول‌های SVF که از بافت چربی به دست می‌آیند، نسبتاً به راحتی در مقادیر زیاد بدون نیاز به کشت سلولی برداشت می‌شوند.

سلول‌های SVF مشتق از چربی شامل جمعیت‌های سلولی ناهمگن هستند، از جمله فیبروبلاست‌ها، سلول‌های بنیادی، سلول‌های اندوتلیال، ماست سل‌ها، پری سیت‌ها[1]، پیش آدیپوسیت‌ها[2]، سلول‌های عضلانی صاف[3] و سلول‌های پیش ساز[4] که به خوبی شناخته شده اند که به تسریع بهبود زخم کمک می‌کنند. بر اساس نتایج مطالعه سوگا و همکاران[5]، سلول‌های SVF حاوی سلول‌های مشتق از خون[6] (۳۷ درصد)، سلول‌های بنیادی/استرومایی مشتق شده از چربی (۳۷ درصد)، سلول‌های اندوتلیال (۱۵ درصد) و سایر سلول‌ها (۱۱ درصد) هستند. تمام این سلول‌های SVF پیوند شده بر روی بستر زخم نه تنها می‌توانند سلول‌های میزبان در اطراف زخم را تحریک کنند، بلکه به دلیل ماهیت اتولوگ، سلول‌ها می‌توانند روی بستر زخم قرار گیرند و با فراهم کردن فاکتورهای رشد و ماتریکس‌های خارج سلولی به طور مستقل عمل کنند. در این بخش، روش استفاده از سلول‌های SVF بدون کشت برای درمان زخم‌های دیابتی توصیف شده است.

اتوگرافت سلول‌های SVF مشتق از چربی

مطالعه برون تنی (In vitro)

مؤلف یک مطالعه آزمایشگاهی انجام داد تا تأثیر درمان سلولی با استفاده از سلول‌های SVF بدون کشت، روی تکثیر سلولی و سنتز کلاژن فیبروبلاست‌های دیابتی را که عوامل اصلی در بهبود زخم هستند، تعیین کند. به طور خلاصه، فیبروبلاست‌های دیابتی انسانی کشت شده بر روی پلیت‌های کشت قرار داده شدند و به مدت ۲۴ ساعت زمان داده شدند تا آن‌ها به پلیت کشت بچسبند. پس از آن، یک اینسرت[7] پلیت کشت پلی کربنات با اندازه منافذ ۳ میکرومتر در پلیت کشت قرار داده شد. بر اساس نتایج یک مطالعه مرتبط، اندازه بهینه منافذ غشای پلیمری ریز متخلخل که به عنوان مانعی برای جلوگیری از تماس مستقیم بین سلول‌های داخل اینسرت و فیبروبلاست‌های دیابتی در کشت تک لایه‌ای خارج از اینسرت عمل می‌کند، اما به ماتریکس‌های خارج سلولی و سایتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های داخل اینسرت اجازه می‌دهد تا با موفقیت به فیبروبلاست‌های دیابتی منتقل شوند و آن‌ها را تحریک کنند، ۳ میکرومتر بود. سلول‌های SVF کشت نشده در داخل اینسرت پلیت کشت قرار داده شدند. پس از سه روز انکوباسیون، اینسرت‌ها و سلول‌های داخل آن خارج شدند. تکثیر سلولی و تولید کلاژن به ترتیب با استفاده از روش MTT[8] و ایمونواسی پروپپتید کربوکسی ترمینال کلاژن نوع I[9] اندازه گیری شد.

نتایج نشان داد که تکثیر سلولی و سنتز کلاژن در گروه درمان سلولی SVF به ترتیب ۲۸ و ۴۴ درصد بیشتر از گروه کنترل بود (فصل ۷، شکل ۲۲-۷). علاوه بر این، یک اثر سینرژیک اتوگرفت سلولی SVF هم احتمالاً به دلیل تحریک متقابل فیبروبلاست‌های دیابتی و

1. Pericytes
2. Preadipocytes
3. Smooth muscle cells
4. Progenitor cells
5. Suga et al.
6. Blood-derived cells
7. A polycarbonate culture plate insert
8. MTT assay (or 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide assay)
9. Collagen type I carboxy-terminal propeptide (P1CP) enzyme immunoassay

سلول‌های SVF توسط فاکتورهای رشد ترشح شده از آن‌ها مشاهده شد.

روش کاربرد

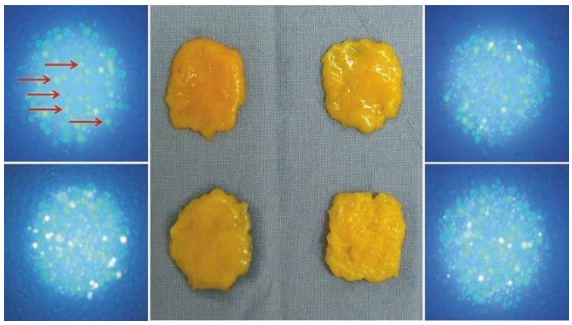
جداسازی سلول‌های SVF

سلول‌های SVF مشتق از چربی را می‌توان به صورت دستی یا با استفاده از یک سیستم دستگاه خودکار جداسازی سلول SVF جدا کرد. در اینجا روش دستی شرح داده شده و روش استفاده از دستگاه در مبحث بعدی (تزریق سلول‌های SVF مشتق از چربی) ارائه خواهد شد.

بافت‌های چربی شکم از بیمار با لیپوساکشن با استفاده از یک کانولا[1] با قطر داخلی ۳ میلی‌متر به منظور جداسازی سلول‌های SVF اتوژن گرفته می‌شود. نمونه‌های به دست آمده با محلول بافر نمکی فسفاتِ دولبیکو بدون Mg^{+2} و Ca^{+2} (DPBS) شستشو داده می‌شوند و سپس در DMEM/F-12 حاوی ۰/۰۷۵ درصد کلاژناز نوع I به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه می‌شوند. نمونه در g × ۳۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ می‌شود (شکل ۱۶-۱۲). پلت[2] به دست آمده با ۱۶۰ میلی مولار آمونیوم کلراید (NH_4Cl) به مدت ۱۰ دقیقه همراه می‌شود تا گلبول‌های قرمز لیز شوند. سلول‌های باقی مانده دو بار در ۴۰ میلی‌لیتر DPBS شسته می‌شوند، مجدداً در ۵ میلی‌لیتر DPBS سوسپانسیون می‌شوند و از طریق یک مِش نایلونی ۱۰۰ میکرومتری فیلتر می‌گردند. تراکم سلولی با شمارش توسط هموسیتومتر تعیین می‌شود و زنده مانی سلولی با استفاده از روش‌های حذفی تریپان بلو ارزیابی می‌گردد. طبق تجربه مؤلف $۱۰^۴ \times ۶/۳$ تا $۱۰^۵ \times ۲/۲$ سلول SVF زنده می‌تواند از هر میلی لیتر بافت چربی آسپیره شده جدا شود (شکل ۱۷-۱۲).



شکل ۱۶-۱۲. (الف) لیپوساکشن بافت چربی (ب) لایه سلول SVF جدا شده (پیکان ها).



شکل ۱۷-۱۲. رنگ آمیزی کلسئین[3] سلول‌های SVF جدا شده. پیکان‌ها (سلول‌های گرد به رنگ آبی آسمانی) سلول‌های SVFزنده را نشان می‌دهند. طبق تجربه مؤلف $۱۰^۴ \times ۶/۳$ تا $۱۰^۵ \times ۲/۲$ سلول SVF زنده را می‌توان در هر میلی لیتر بافت چربی آسپیره شده جدا کرد.

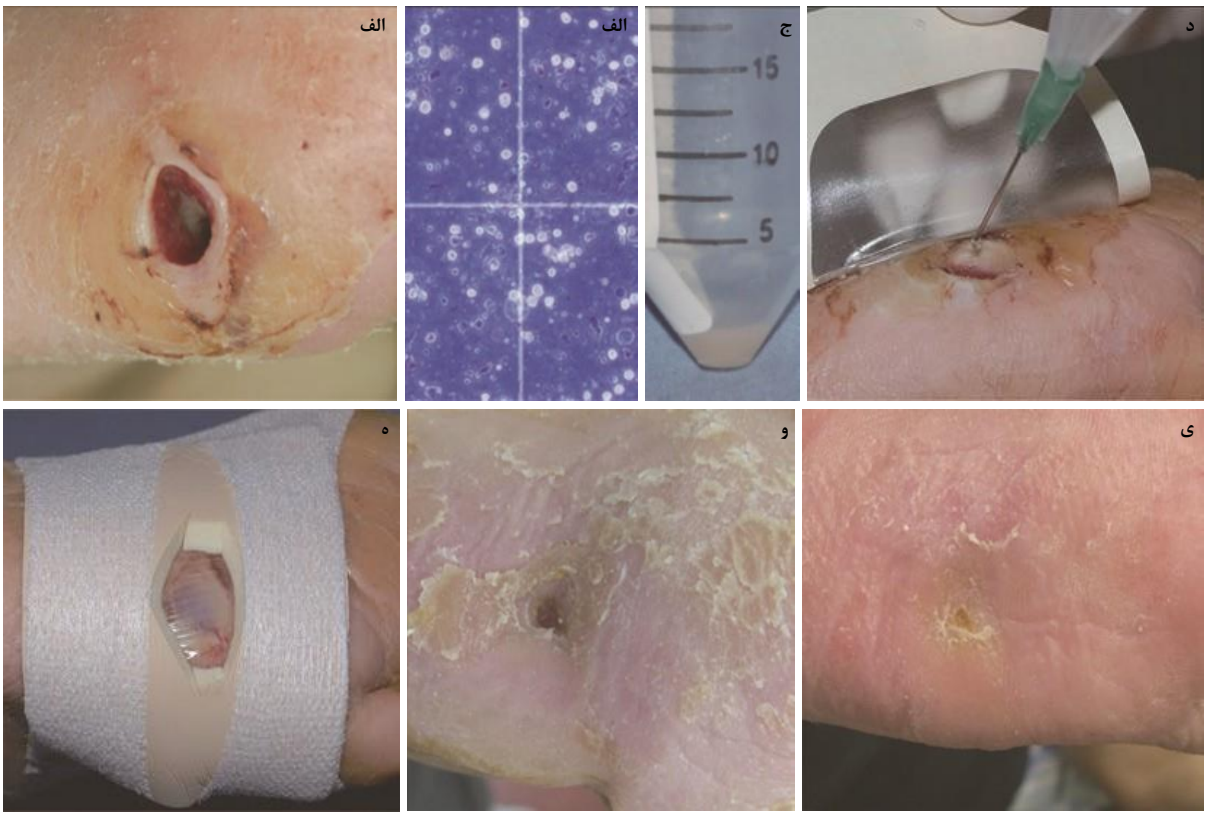
تکنیک

بیماران قبل از قرار دادن اتوگرافت سلولی SVF از نظر واجد شرایط بودن، غربالگری می‌شوند. در طول دوره غربالگری، به طور مداوم تحت دبریدمان قرار می‌گیرند تا بافت‌های غیر زنده برداشته شود. در روز پیوند سلول،

1. Cannula
2. Pellet
3. Calcein

بافت چربی شکم بیمار در اتاق عمل برداشت می‌شود. این فرآیند در صبح انجام می‌شود و بیمار از اتاق عمل مرخص می‌شود. پس از آن، بافت چربی آسپیره شده برای جداسازی سلول‌های SVF اتوژن به همان روشی که در بالا توضیح داده شد، پردازش می‌شود. پس از آماده شدن سلول‌های SVF برای پیوند، بیمار به اتاق عمل برمی گردد و زخم دبرید می‌شود.

سلول‌های SVF پس از سوسپانسیون در فیبرینوژن تجاری آماده در یک لوله سانتریفیوژ ۵۰ میلی لیتری، به یک سرنگ پلاستیکی منتقل شده و روی زخم دبریدمان شده ریخته می‌شوند. سپس اتوگرافت سلولی SVF بسته به اندازه‌ی زخم، توسط ترومبین تجاری آماده پوشش داده می‌شود. استفاده از فیبرینوژن و ترومبین به عنوان یک حامل سلولی، سلول‌های SVF پیوند شده را قادر می‌سازد تا به طور مؤثرتری روی زخم باقی بمانند. پانسمان فیلم روی محل پیوند قرار داده می‌شود و ۵ تا ۷ روز بعد تعویض می‌شود. بیمار هر ۳ تا ۷ روز یکبار مراجعه می‌کند تا زخم معاینه شود و پانسمان تعویض گردد. پانسمان تا زمانی که زخم کامل بسته شود مرطوب نگه داشته می‌شود. همه بیماران مبتلا به زخم در محل‌های تحت فشار وزن، یا محل‌هایی که هنگام پوشیدن کفش تحت فشار قرار می‌گیرند، تحت رفع فشار[1] مناسب قرار می‌گیرند (شکل ۱۸-۱۲).



شکل ۱۸-۱۲. (الف) زخم کف پا (ب) رنگ آمیزی تریپان بلو سلول‌های SVF جدا شده (ج) پلت سلولی SVF (د) استفاده از سلول‌های SVF (ه) پانسمان با استفاده از فیلم پلی اورتان و فوم (و) سه هفته پس از درمان زخم با موفقیت بسته شد (ی) سه ماه پس از درمان.

1. Off-loading

مطالعه بالینی

پنجاه و چهار بیمار با زخم‌های پای دیابتی در مطالعه بالینی مؤلف وارد شدند. از ۵۴ بیمار، ۲۸ بیمار با استفاده از سلول‌های SVF اتولوگ کشت نشده درمان شدند. اندازه زخم گروه درمان با سلولSVF بین ۱/۲ و ۷/۶ سانتی‌متر مربع (متوسط سطح، ۲/۱ ± ۴/۳ سانتی‌متر مربع) با مدت زمان زخم ۶-۳۰ هفته (میانگین، ۵/۶ ± ۱۲/۵ هفته) بود. شانزده بیمار زخم‌هایی با استخوان در معرض دید داشتند. درمان کنترل بر روی ۲۶ بیمار انجام شد. برای درمان کنترل، فقط از فیبرینوژن و ترومبین، بدون سلول، به صورت موضعی روی زخم‌های دبرید شده استفاده شد. اندازه زخم گروه کنترل از ۱/۴ تا ۱۰/۰ سانتی‌متر مربع (میانگین ۲/۱ ± ۴/۰ سانتی‌متر مربع) با مدت زمان زخم ۶-۲۴ هفته (میانگین ۵/۵ ± ۱۲/۵ هفته) متغیر بود. دوازده بیمار زخم هایی با استخوان در معرض دید داشتند.

پس از ۸ هفته، بهبود کامل زخم در همه بیماران (۱۰۰ درصد) در گروه درمان با سلول SVF و در ۱۶ بیمار (۶۲ درصد) در گروه کنترل رخ داد ($p<۰/۰۵$). زمان لازم برای بهبودی کامل از ۱۷ تا ۵۶ روز (میانگین، ۱۱/۶ ± ۳۳/۸ روز) در گروه درمان با سلول‌های SVF و از ۲۸ تا ۵۶ روز (میانگین، ۹/۵ ± ۴۲/۱ روز) در گروه کنترل متغیر بود ($p <۰/۰۵$، شکل‌های ۱۹-۱۲، ۲۰-۱۲ و ۲۱-۱۲).

ایمنی و پذیرش نیز عالی بود. هیچ عارضه جانبی مربوط به درمان اتوگرافت سلولی SVF وجود نداشت. در هیچ یک از بیماران تغییر معناداری از نظر بالینی در مقادیر پایه پارامترهای آزمایشگاهی بالینی، از جمله شیمی سرم، هماتولوژی و آنالیز ادرار، یا علائم حیاتی رخ نداد.



شکل ۱۹-۱۲. یک زن (۷۰ ساله) با یک زخم دیابتی مزمن غیر التیام پذیر در کف پا سمت انگشت شست پای چپ به مدت ۱۰ هفته. (الف) نمای قبل از مداخله (ب) استفاده از سلول‌های SVF (ج) دو هفته پس از درمان (د) زخم پس از ۳ هفته پس از درمان با اتوگرافت SVF بهبود یافت.



شکل ۲۰-۱۲. مردی (۶۷ ساله) با زخم دیابتی مزمن غیر التیام پذیر در قسمت روی پا به مدت ۱۲ هفته. (الف) نمای قبل از مداخله، پیکان نمایانگر استخوان متاتارس در معرض دید است (ب) پانسمان بعد از اتوگرافت سلولی SVF (ج-ی) یک، ۳، ۵ و ۶ هفته پس از پیوند سلولی SVF.



شکل ۲۱-۱۲. (الف) زخم غیر التیام ناپذیر روی انگشت شست یک زن ۸۰ ساله به مدت ۳۰ هفته (ب) پس از دبریدمان (ج) سه هفته پس از اتوگرافت سلولی SVF (د) پنج هفته پس از درمان، زخم بسته شد.

تزریق سلول‌های SVF مشتق از چربی

اهمیت جریان خون و تأمین اکسیژن به بستر زخم را نمی‌توان برای بهبود موفقیت آمیز زخم در بیماران دیابتی نادیده گرفت. از این رو، روش‌های استاندارد بازسازی عروق مانند آنژیوپلاستی ترانس لومینال پوستی (PTA) و بای پس عروقی برای بهبود جریان خون و اکسیژن رسانی به بافت‌ها در پاهای دیابتی انجام شده است. با این حال، بیماران دیابتی ممکن است واجد شرایط استفاده از این روش‌ها به دلیل وجود همزمان بیماری‌های پرخطر نباشند. علاوه بر این، اثر درمانی روش‌های استاندارد بازسازی عروقی ممکن است برای بهبود در انسدادهای عروقی دیستال در پای دیابتی کافی نباشد.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)[1] ممکن است نوید بخش بهبود میکروسیرکولاسیون در ایسکمی بحرانی اندام باشد. استرومای مغز استخوان یک منبع اصلی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بوده است (جزئیات در بخش سلول‌های بنیادی مزانشیمی توضیح داده خواهد شد). علاوه بر این، آن‌ها فعالیت بیشتری از نظر آنژیوژنز درون تنی نشان دادند، که نشان دهنده استفاده بالقوه آن‌ها برای تسریع میکروسیرکولاسیون است. هرچند، به دست آوردن آن‌ها نسبتاً تهاجمی است و ممکن است خطر عفونت را افزایش دهد. همچنین، به دلیل مسائل مربوط به تایید FDA، برای پزشکان استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان کشت شده دشوار شده است.

در عین حال، نشان داده شده است که سلول‌های SVF مشتق از چربی انسانی به عنوان یکی از منابع سلول‌های بنیادی مزانشیمی هستند. سلول های SVF که می‌توانند در مقادیر زیاد بدون نیاز به کشت سلولی به دست آیند، شامل جمعیت‌های سلولی ناهمگن، از جمله سلول‌های بنیادی و سلول‌های اندوتلیال می‌باشند که به تسریع آنژیوژنز کمک می‌کنند. مکانیسم دقیق درگیر در تأثیر تزریق سلول‌های SVF بر تسریع میکروسیرکولاسیون، ناشناخته باقی مانده است. تزریق مستقیم سلول‌های SVF مشتق از چربی به بافت دیابتی ایسکمیک ممکن است از شکل گیری عروق خونی جدید در بافت هدف حمایت کند. مطالعات اخیر نشان داده اند که عملکرد سلول‌های SVF، شکل گیری عروق خونی جدید را از عروق قبلی موجود تحریک می‌کند. بنابراین، سلول‌های SVF ممکن است منبعی از فاکتورهای پاراکرین باشند. سلول‌های SVF ممکن است بتوانند با آزاد کردن فاکتورهای رشد مختلف مانند VEGF، فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF)[2]، آنژیوپویتین-۱[3]، اینترلوکین-۸[4]، PDGF و IGF اثرات خود را برای تحریک آنژیوژنز اعمال کنند.

علاوه بر این، سلول‌های پیش ساز اندوتلیالی در سلول‌های SVF و به تبع آن PDGF-BB تولید شده توسط سلول‌های پیش ساز اندوتلیالی ممکن است سلول‌های SVF را قادر سازند تا ساختارهای عروقی مشابه را افزایش دهند. اثرات مفید تزریق سلول SVF بر میکروسیرکولاسیون در مطالعات برون تنی و درون تنی گزارش شده است. آنژیوژنز جزء حیاتی تسریع میکروسیرکولاسیون در پاهای دیابتی ایسکمیک است. آنژیوژنز، یک مکانیسم بیولوژیکی برای تشکیل مویرگ‌های جدید است که برای حفظ بافت‌های

1. Mesenchymal stem cell (MSC)
2. Hepatocyte growth factor (HGF)
3. Angiopoietin-1
4. Interleukin-8

جوانه‌ای جدید و برای بقای کراتینوسیت‌ها ضروری می‌باشد. سلول‌های SVF ممکن است سلول‌های اندوتلیال را برای افزایش آنژیوژنز در اطراف محل‌های تزریق تحریک کنند و میزان افزایش آنژیوژنز ممکن است بسته به محل تزریق و تعداد تزریق‌ها متفاوت باشد. بستر زخم یا حاشیه زخم در پاهای دیابتی ایسکمیک ممکن است به دلیل رشد باکتری‌ها و محیط التهابی مزمن، سلول‌های اندوتلیال کافی برای تسریع میکروسیرکولاسیون را نداشته باشند. مطالعه‌ی قبلی مؤلف نشان داده است که ساختارهای عروقی جدید پس از تزریق سلول‌های SVF در داخل بدن شکل می‌گیرند (جزئیات در فصل ۱۴). کاستا و همکاران[1] همچنین گزارش دادند که سلول‌های SVF ممکن است عروقی شدن عملکردی[2] را تحریک کنند. جین و همکاران[3] خواص آنژیوژنز سلول‌های SVF را با سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (ASCها)[4] در شرایط درون تنی مقایسه کردند و دریافتند که سلول‌های SVF اثرات درمانی بیشتری بر ایسکمی خلفی اندام نسبت به ASCها به دلیل فعالیت قوی آنژیوژنز[5] دارند. با این حال، هیچ مطالعه بالینی اثر تزریق سلول SVF بر میکروسیرکولاسیون در بیماران دیابتی را گزارش نکرده است. اخیراً، گروه مؤلف امکان تزریق سلول‌های SVF را برای تسریع میکروسیرکولاسیون پوستی در پاهای دیابتی ایسکمیک در شرایطی که پرفیوژن بافتی حتی پس از بازسازی عروقی به حد کافی برای ترمیم زخم بهبود نیافته است؛ گزارش کردند.

روش کاربرد

جداسازی سلول‌های SVF

بافت چربی شکم از بیماران با استفاده از لیپوساکشن[6] تحت بی حسی موضعی به دست می‌آید. پس از ایجاد یک برش کوچک در ناحیه ناف، محلول بی حس کننده موضعی با استفاده از یک کانولای نفوذی لامیس بلانت[7] تزریق می‌شود. محلول بی حسی موضعی شامل ۲ درصد لیدوکائین با اپی نفرین ۱:۲۰۰۰۰۰ است. حجم محلول تزریق شده معمولاً دو برابر مقدار بافت چربی پیش بینی شده برای برداشت در این روش است. بافت‌های چربی با استفاده از یک سرنگ ۵۰ میلی لیتری متصل به یک کانولا با قطر داخلی ۳ میلی‌متر، که به قدر کافی، بزرگ طراحی شده است تا بتواند تکه‌های سالم بافت چربی را برداشت کند، آسپیره می‌شوند. عقب کشیدن پیستون سرنگ ۵۰ میلی لیتری در حین آسپیراسیون باید به گونه‌ای باشد که فشار منفی در حد پارگی بافت چربی ایجاد نشود. پس از برداشت بافت‌های چربی، برش با نخ‌های نایلونی منقطع پنج صفر بخیه می‌شود.

بافت چربی برای جداسازی سلول‌های SVF اتولوگ با استفاده از سیستم دستگاه خودکار جداسازیSVF[8] پردازش می‌شود. اگرچه ساختارها و اصول دستگاه‌های جداسازی سلول SVF ممکن است بسته به سازنده‌های مختلف متفاوت باشد، این سیستم معمولاً شامل یک دستگاه، کارتریج‌های استریل یکبار مصرف[9] برای هضم بافت، شستشو و جمع آوری ضایعات است. به طور خلاصه، نمونه‌های به دست آمده به صورت

1. Costa et al.
2. Functional vascularization
3. Jin et al.
4. Adipose-derived stem cells (ASCs)
5. Angiogenic and vasculogenic activity
6. Liposuction
7. Blunt Lamis infiltration cannula
8. Automated SVF isolation device system
9. Sterile disposable cartridges

آنزیمی با کلاژناز ۰/۱ درصد در یک محفظه پردازش[1] هضم می‌شوند. این نمونه‌ها با سالین برای حذف کلاژناز شسته می‌شوند و برای به دست آوردن سلول‌های SVF سانتریفیوژ می‌گردند. سلول‌های SVF جمع آوری شده بلافاصله قبل از تزریق از داخل کنیستر پردازشگر[2] آسپیره می‌شوند (شکل ۲۲-۱۲). تعداد کل سلول و سلول‌های SVF هسته دار با استفاده از شمارنده سلولی خودکار تعیین می‌شود.



شکل ۲۲-۱۲. جداسازی سلول هایSVF و تزریق (الف) بافت چربی آسپیره شده آماده شده و به یک محفظه پردازشگر با یک مجموعه استریل یکبار مصرف وارد می‌شود (ب) سلول‌های SVFدر یک کنیستر پردازشگر جمع آوری می‌شوند (ج) سلول‌های SVFدر کنیستر با استفاده از یک سرنگ ۱۰ سی سی بلافاصله قبل از تزریق آسپیره می‌شوند (د) سلول‌ها با استفاده از یک نیدل ۲۳ گیج به لایه‌های زیر جلدی اطراف زخم تزریق می‌شوند.

تکنیک

درمان می‌تواند به عنوان یک روش مراقبت سرپایی با بی حسی موضعی انجام شود. پس از آماده سازی پوست اطراف زخم با یک ضد عفونی کننده، سوسپانسیون سلولی SVF به لایه‌های زیر جلدی اطراف زخم، تقریباً ۲ سانتی‌متر از حاشیه زخم به روش رزوه‌زنی معکوس[3] تزریق می‌شود (شکل ۲۲-۱۲). از آن جایی که تعداد سلول‌های به دست آمده محدود است و پزشکان می‌خواهند تا حد امکان سلول‌های بیشتری را پیوند بزنند، تمام سلول‌های SVF بدون استانداردسازی دوز تزریق می‌شوند. اگرچه تعداد تزریق‌ها تا حد زیادی به اندازه زخم بستگی دارد، سلول‌های SVF به طور کلی در شش تا ده نقطه در اطراف زخم تزریق می‌شوند. سلول‌ها در یک جلسه تزریق می‌شوند. بر اساس تجربه مؤلف، حجم کل متوسط سلول‌های SVF برای تزریق ۰/۴ ± ۲/۱ میلی

1. Processing chamber
2. Processing canister
3. Retrograde threading technique

لیتـر (محـدوده، ۱/۸ تـا ۲/۷ میلـی لیتـر) بـود. دوز تزریـق شده سوسپانسیون سـلولی SVF تقریبـاً ۰/۳ میلـی لیتـر بـه ازای هر تزریق بود. زخم و نقـاط تزریـق بـا یـک فـوم پلـی اورتان پوشانده شد.

مسـیر تزریـق ممکـن اسـت عامـل مهمـی بـرای افـزایش میکروسیرکولاسـیون باشـد. چنـد مطالعـه بـالینی نشـان دادهاند که ASCهـا کـه از طریـق داخـل شـریانی و داخـل عضـلانی بـه بیمـاران مبـتلا بـه ایسـکمی بحرانـی انـدام تزریـق شـده انـد، میتواننـد خـون رسـانی میکروواسـکولار را افـزایش دهنـد. بـا ایـن حـال، تزریـق داخـل شـریانی سـلولهای SVF ممکـن اسـت باعـث ایجـاد میکروآمبـولی[1] شـود. باریـک شـدن یـا انسـداد مجـرای شریانچههای انتهایی بـه علـت میکروآمبـولی ممکـن اسـت باعث وضـعیت عـدم جریـان در مویرگهـای مـرتبط شـود. تزریـق داخـل شـریانی سـلولهای SVF ممکـن اسـت همچنـین حبـاب ایجـاد کنـد. لـذا تزریـق زیـر جلـدی سـلولهای SVF ممکـن اسـت راه مناسـب تـری بـرای زخمهای ایسکمیک پای دیابتی باشد.

مطالعه بالینی

بیماران بـا زخمهـای پـای دیـابتی و ایسـکمی قابـل توجـه اندام تحتـانی، کـه بـا تعریـف $TcPO_2$ کمتـر از۴۰ میلیمتـر جیـوه حتـی پـس از PTA مشـخص شـده بودنـد، در ایـن مطالعـه وارد شـدند. عـلاوه بـر ایـن، بیمـارانی کـه دارای ایسـکمی قابـل توجـه انـدام تحتـانی هسـتند امـا بـه دلیـل وجـود همزمـان بیماریهـای پرخطـر واجـد شـرایط PTA نیسـتند، وارد شـدند. بافـت چربـی بـرای جداسـازی سـلول SVFاتولوگ بـا اسـتفاده از یـک سیسـتم دسـتگاه خودکـار جداسـازی SVF پـردازش شـد (Cellunit; CGBio Inc., Seongnam, Gyeonggi-do).

روشها

$TcPO_2$ پـا قبـل و هـر ۴ هفتـه بعـد از تزریـق سـلول تـا هفته دوازدهـم ویزیـت انـدازه گیـری شـد. مقـادیر $TcPO_2$ بـا اسـتفاده از یـک PF 5040 $TcPO_2$ unit (PeriFlux System 5040; Perimed AB, Stockholm, Sweden) و نـرم افـزار PeriSoft (PeriSoft for Windows 2.50; Perimed AB) اندازه گیری شد.

یـک حسـگر $TcPO_2$ روی هـر پـا در ناحیـه تارسوماتارسال[2] اولـین فضـای بـین متاتارسـال ثابـت شـد. یـک سـاعت پـس از انـدازه گیـری $TcPO_2$، در همـان مکـان و محـیط انـدازه گیـری $TcPO_2$، جریـان خـون میکروواسـکولار پوسـتی توسـط فلـومتری داپلـر لیـزر (LDF; PeriFlux System 5010, Perimed AB) انـدازه گیـری شـد. پـروب LDF بـا اسـتفاده از یـک پـد چسـبنده بـه آرامـی بـه محـل آزمـایش متصـل شـد تـا از فشـرده شـدن عـروق جلـوگیری شـود. احتیـاط لازم بـرای کـاهش اخـتلالات و حرکتهـای خـارجی بـه عمـل آمـد. انـدازه گیریهـای مـداوم بـه مـدت ۵ دقیقـه در هـر محـل اندازه گیری انجام شـد. دادههـای میـانگین بـه دسـت آمـده در ۱ دقیقه آخر ثبت گردید.

اثربخشی با اسـتفاده از معیارهـای اثربخشـی اولیـه و ثانویـه ارزیابی شد. معیـار اثربخشـی اولیـه تغییـر مقـدار $TcPO_2$ از سـطح پایـه تـا مقـدار آن در ویزیـت هفتـه دوازدهـم بـود. معیارهـای اثربخشـی ثانویـه، تغییـرات مقـدار $TcPO_2$ پایـه تـا مقـدار آن در ویزیتهـای هفتـه چهـارم و هشـتم و معیارهـای تغییـرات سـطح جریـان خـون میکروواسـکولار پوسـتی از سـطح پایـه تـا در ویزیتهـای هفتـه چهـارم، هشـتم و دوازدهـم بـود. ایمنـی بـا ارزیـابی یافتـههای آزمایشـگاهی و علائـم حیـاتی و همچنـین عـوارض جـانبی

1. Microembolism
2. Tarsometatarsal

مانند اریتم و واکنش آلرژیک بررسی گردید.

نتایج

میانگین مقدار بافت چربی آسپیره شده ۴/۹ ± ۳۸/۵ میلی لیتر (محدوده ۳۰ تا ۴۶ میلی لیتر) بود. مقدار کل سوسپانسیون سلولی SVF تزریق شده ۱۰^۷ ×۳/۶±۰/۲ سلول (محدوده، ۱/۷ تا ۱۰^۷ × ۶/۷ سلول) در غلظت نهایی۱۰^۵ × ۴/۲ ± ۹/۶ سلول در میلی لیتر (محدوده، ۴/۸ تا ۱۰^۵ × ۱۶/۸ سلول در میلی لیتر) بود. زنده مانی سلول‌های SVF جدا شده ۳/۶ ± ۸۹/۴ درصد (محدوده، ۸۰/۹ تا ۹۴/۳ درصد) بود.

قبل از تزریق سلول SVF، میزان میانگین $TcPO_2$ ۷/۴ ± ۳۱/۳ میلی‌متر جیوه بود. مقادیر $TcPO_2$ در هفته ۱۲ پس از تزریق سلول SVF به ۸/۲ ± ۴۶/۴ میلی‌متر جیوه افزایش یافت (p=۰/۰۱۲). در نتایج معیارهای اثربخشی ثانویه، مقادیر $TcPO_2$ در هفته‌های چهارم و هشتم پس از تزریق سلولی SVF به ترتیب ۶/۱ ± ۴۷/۰ میلی‌متر جیوه و ۷/۲ ± ۴۳/۷ میلی‌متر جیوه بود (p=۰/۰۰۴ و p=۰/۰۰۸). تمامی $TcPO_2$ اندازه گیری شده پس از تزریق سلول‌های SVF در مقایسه با $TcPO_2$ پایه به طور قابل توجهی بالاتر بود (شکل ۲۳-۱۲).

زمانی که $TcPO_2$ کمتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه باشد، ترمیم زخم معمولاً غیرممکن است و زمانی که سطح آن زیر ۴۰ میلی‌متر جیوه باشد، مختل می‌شود. پس از تزریق سلول‌های SVF، مقدار $TcPO_2$ به بیش از ۴۰ میلی‌متر جیوه افزایش یافت که برای ترمیم زخم کافی است. قبل از تزریق سلولSVF، میانگین سطح جریان خون میکروواسکولار پوستی اندازه‌گیری شده توسط LDF۲۱/۱ ± ۳۴/۰ واحد پرفیوژن (PU) بود. این سطوح در هفته‌های چهارم، هشتم و دوازدهم پس از تزریق سلولی SVF به ترتیب PU ۵۴/۷ ± ۴۷/۸، PU ۲۹/۰ ± ۴۴/۴ و PU ۳۲/۵ ± ۷۶/۱ بود. بالاترین سطح جریان خون میکروواسکولار اندازه گیری شده در هفته ۱۲ پس از تزریق سلول SVF مشاهده شد. (p=۰/۰۰۴). ۱۰۰ درصد بیماران در هفته دوازدهم به سطح بالاتر جریان خون میکروواسکولار پوستی دست یافتند. با این حال، هیچ تفاوت آماری معناداری بین سطح پایه و سطوح هفته چهارم یا هشتم پس از تزریق سلول SVF وجود نداشت (شکل ۲۴-۱۲).

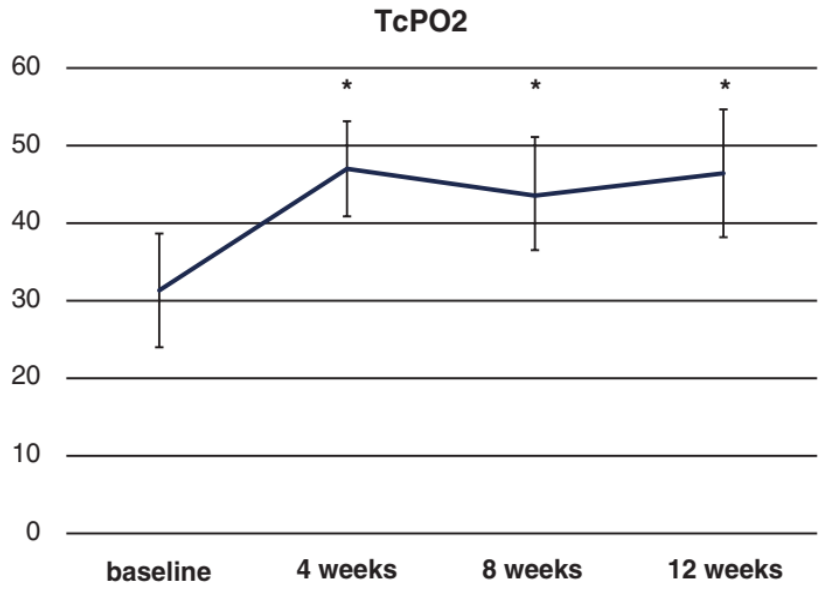
نکته جالب این است که حداکثر مقدار $TcPO_2$ در هفته چهارم پس از تزریق سلول SVF مشاهده شد و تا هفته دوازدهم حفظ شد. سطح جریان خون میکروواسکولار پوستی نیز در هفته چهارم پس از تزریق سلول افزایش یافت، اگرچه سطح اوج آن در هفته دوازدهم مشاهده شد. دلیل این تأخیر در بهبود حداکثری جریان خون میکروواسکولار پوست هنوز به خوبی شناخته نشده است. در یک مطالعه، آنژیوژنز در مراحل بسیار اولیه پس از پیوند سلولی SVF مشاهده شد. جین و همکاران[1] نشان داده اند که پلاگ‌های ماتریژل[2] حاوی سلول‌های SVF پس از دو هفته با سلول‌های خونی پر شده اند. بنابراین، مقدار $TcPO_2$ ممکن است در ۴ هفته پس از تزریق سلول SVF همراه با آنژیوژنز افزایش یابد. با این حال، نتایج LDF از ضرب سرعت خون در غلظت گلبول‌های قرمز به دست می‌آید. اگرچه افزایش فیزیولوژیکی در پرفیوژن وجود دارد، تأخیر در اتساع اسفنکترهای پیش مویرگی برای ورود آزادانه گلبول‌های قرمز ممکن است اختلاف

1. Jin et al.

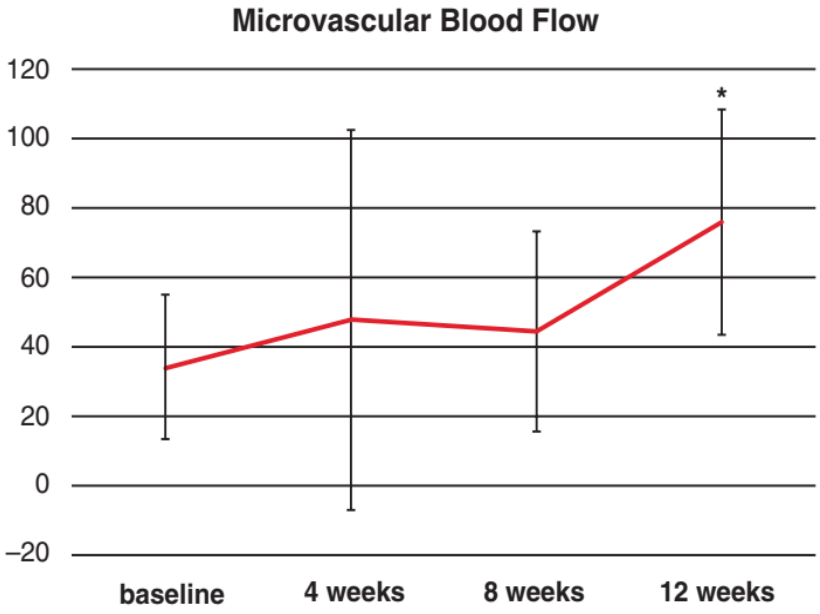
2. Matrigel plugs

بین نتایج مقدار $TcPO_2$ و سطح جریان خون میکروواسکولار پوستی را نشان دهد.

هیچ عارضه جانبی یا واکنش جانبی دارویی مربوط به سلول‌های SVF وجود نداشت. در مقایسه با داده‌های پایه، تغییرات بالینی معناداری برای پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی از جمله شیمی سرم، هماتولوژی، آنالیز ادرار و علائم حیاتی مشاهده نشد.



شکل ۱۲-۲۳. مقادیر متوالی $TcPO_2$ ($*p<0/05$).



شکل ۱۲-۲۵. مقادیر متوالی جریان خون میکروواسکولار پوستی ($*p<0/05$).

مزایا

در مقایسه با سایر روش‌های سلول درمانی، اتوگرافت سلول‌های SVF کشت نشده دارای مزایای زیر است. اولاً، بافت چربی فراوان است، به راحتی در مقادیر زیاد به دست می‌آید و تهیه‌ی آن ایمن است. بافت چربی بزرگترین بافت بدن است و اکثر بیماران دیابتی دارای بافت چربی اضافی هستند. دوم، سلول‌های SVF به راحتی در دسترس هستند. علی رغم پیوند سلول‌های اتولوگ، بیماران نیازی به صبر کردن برای آماده شدن سلول‌ها ندارند زیرا فرآیند کشت سلولی مورد نیاز نیست. در نهایت، سلول درمانی SVF ممکن است نیازی به تایید FDA نداشته باشد، اگرچه استفاده از کلاژناز برای اهداف بالینی در برخی کشورها قابل بحث است. در واقع، کلاژناز قبلاً به صورت بالینی برای دبریدمان، درمان گلوکوم و درمان جمع شدگی‌های دوپویترن[1] استفاده شده است. علاوه بر این، بیشتر کلاژناز در مرحله شستشو در فرآیند جداسازی سلولی حذف می‌شود.

کنسانتره پلاکت[2]

تلاش هایی برای رساندن فاکتورهای رشد به زخم‌ها با استفاده از پلاکت‌ها انجام شده است و اثر مفیدی در ترمیم زخم‌های مزمن نشان داده اند. پلاکت‌ها حاوی حداقل هفت فاکتور رشد موضعی از گرانول‌های آلفا هستند، یعنی سه ایزومر PDGF-AA، PDGF-AB و PDGF-BB، دو ایزومر TGF-β1 و TGF-β2، VEGF و EGF . پلاکت‌های استفاده شده بر روی زخم‌های دیابتی، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مختلفی که در این زخم‌ها وجود ندارند را، ترشح می‌کنند. این پلاکت‌ها می‌توانند فعالیت‌های مختل شده سلول‌های حیاتی برای ترمیم زخم را جبران کنند. بنابراین، محیط کلی زخم‌های دیابتی مشکل دار می‌تواند از طریق کنترل تکثیر سلولی، القای آنژیوژنز، تحریک تولید ECM سه بعدی و اصلاح فرآیند التهابی بهبود یابند؛ که همگی این موارد تحت تأثیر فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها تنظیم می‌شوند.

مطالعات زیادی فواید بالینی قابل توجهی برای درمان‌های پلاکتی، از جمله پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)[3]، ژل پلاکتی[4]، یا کنسانتره پلاکتی در زمینه‌ی ترمیم زخم نشان داده اند. با این وجود، اثربخشی بالینی این درمان‌ها هنوز مورد بحث است و سؤالات زیادی در مورد فرآیند تولید، روش‌های فنی و اندیکاسیون‌های آن‌ها وجود دارد. در مورد زخم‌های مزمن دیابتی، تعداد زیادی از مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی، کنترل شده، میزان قابل توجهی از ترمیم زخم را نشان دادند. در مورد زخم‌های مزمن با علل دیگر از جمله زخم‌های فشاری و زخم‌های وریدی، مطالعات برای نتیجه گیری کافی نیست.

آلوگرافت کنسانتره پلاکت بانک خون (BBPC)[5]

کارایی پلاکت‌های اتولوگ در ترمیم زخم‌های مزمن توسط بسیاری از مطالعات نشان داده شده است. با این حال، در مورد پلاکت‌های اتولوگ، خون بیمار باید آسپیره و پردازش شود تا محصولات پلاکتی مورد نیاز به دست آید. برای تهیه پلاکت‌ها، ۱۰-۱۰۰ میلی لیتر خون در لوله‌های استریل حاوی یک ضد انعقاد جمع

1. Dupuytren’s contractures
2. Platelet Concentrate
3. Platelet-rich plasma (PRP)
4. Platelet gel
5. Blood bank platelet concentrate (BBPC)

آوری شده و سانتریفیوژ می‌گردد (مدت زمان ۳۰- ۱/۵ دقیقه؛ سرعت، g × ۵۰۰۰-۶۵۰۰). علاوه بر این، بیماران با زخم‌های مزمن معمولاً کم خونی و سلامت عمومی ضعیفی دارند. به همین علت گرفتن حجم زیادی از خون برای به دست آوردن پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ یا ژل پلاکتی ممکن است تأثیرات منفی بر ثبات همودینامیکی داشته باشد. همچنین، تجهیزات و تکنیک هایی برای جداسازی پلاکت‌ها استفاده می‌شود.

برخی از محققان پلاکت‌های هومولوگ را نیز برای درمان زخم‌های مزمن بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که پلاکت‌های هومولوگ به اندازه معادل‌های اتولوگ مؤثر هستند. اگرچه ژل‌های پلاکتی هومولوگ با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته اند، اما برای تولید آن به اهداکنندگان سالم نیاز است و آزمایش نمونه‌های خون برای سابقه بیماری‌های عفونی باید انجام شود.

برای غلبه بر این محدودیت‌ها، مؤلف مطالعات سریالی برای تعیین پتانسیل یک روش ساده با استفاده از کنسانتره پلاکت بانک خون (BBPC) انجام داد. BBPC یک فرآورده خونی قابل تزریق است که برای بازیابی در تعداد پلاکت‌های پایین استفاده می‌شود. BBPC به آسانی در دسترس است و ۱ واحد آن حاوی تقریباً ۵×۱۰^{۱۰} پلاکت در ۵۰ میلی لیتر پلاسما است. نتایج نشان می‌دهد که استفاده از BBPC می‌تواند روشی ساده، ایمن و مؤثر برای درمان زخم‌های پای دیابتی فراهم کند.

مطالعه تجربی

مطالعه برون تنی یا آزمایشگاهی (In vitro)

برای تعیین میزان فاکتورهای رشد آزاد شده از BBPCهای تازه (BBPCهای تازه به عنوان فاکتورهایی که در ۲۴ ساعت اخیر تولید می‌شوند، تعریف شده اند) دو مطالعه آزمایشگاهی توسط گروه مؤلف انجام شد. اولین مطالعه برای بررسی میزان آزادسازی PDGF-BB با BBPCها در مقایسه با مدت ذخیره سازی[1] طراحی شد و مطالعه دوم برای بررسی کارایی BBPC حاوی ترومبین در آزادسازی PDGF-BB انجام گردید.

نتایج نشان دادند که BBPCها یک سطح PDGF-BB ثابت را برای ۱۱-۹ روز حفظ کردند، اگرچه کاهش خطی در محتوای PDGF-BB با زمان ذخیره‌سازی وجود داشت و ترومبین اضافه شده این آزادسازی را تحریک می‌کرد. میانگین سطح PDGF-BB در گروه BBPC مخلوط شده با ترومبین ۴/۴ ± ۳۵/۵ پیکوگرم (pg) در هر ۱ میلیون پلاکت ($۱۰^{۶}$) بود، که شش برابر بیشتر از گروه BBPC بود (شکل ۲۵-۱۲).

مطالعه حیوانی

شش بیلیون پلاکت در ۱ میلی لیتر فیبرینوژن تجاری آماده در یک تیوب سانتریفیوژ ۵۰ میلی لیتری سوسپانسیون شدند. چهار زخم پانچ ۵ میلی‌متری تمام ضخامت روی سطح پشتی موش‌های دیابتی از نظر ژنتیکی ایجاد شد. مخلوط ۰/۰۵ میلی لیتری پلاکت-فیبرینوژن (۳×۱۰^{۸} پلاکت) با استفاده از یک سرنگ پلاستیکی ۱ میلی لیتری برای آزمایش زخم‌ها استفاده

1. Storage time

شد. زخم‌های کنترل با همان مقدار فیبرینوژن بدون پلاکت تحت درمان قرار گرفتند. پس از آن، ۰/۰۵ میلی لیتر ترومبین برای همه زخم‌ها استفاده شد تا پلاکت‌های قرار داده شده فعال و ثابت شوند. ۱۰ روز پس از آسیب، زخم‌ها از نظر ظاهری و بافت شناسی بررسی شدند.

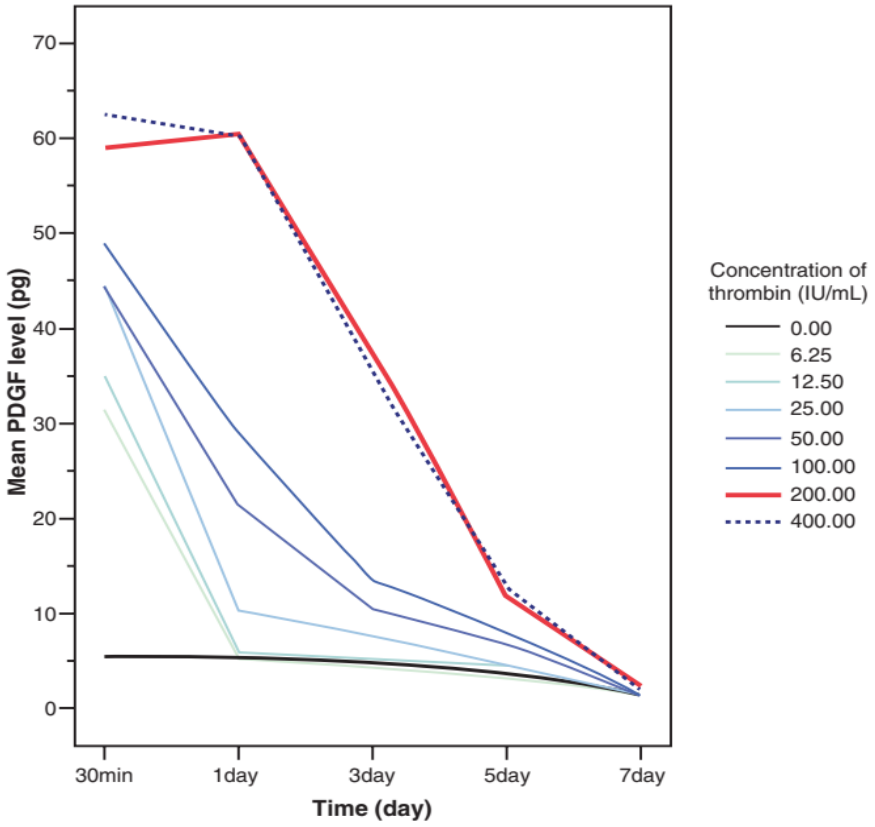
تفاوت زیادی بین گروه آزمایش و کنترل از نظر اندازه زخم آشکار بود. به نظر می‌رسد زخم‌های درمان شده با BBPC سریعتر از زخم‌های کنترل ترمیم می‌یابند (شکل ۲۶-۱۲).

روش کاربرد

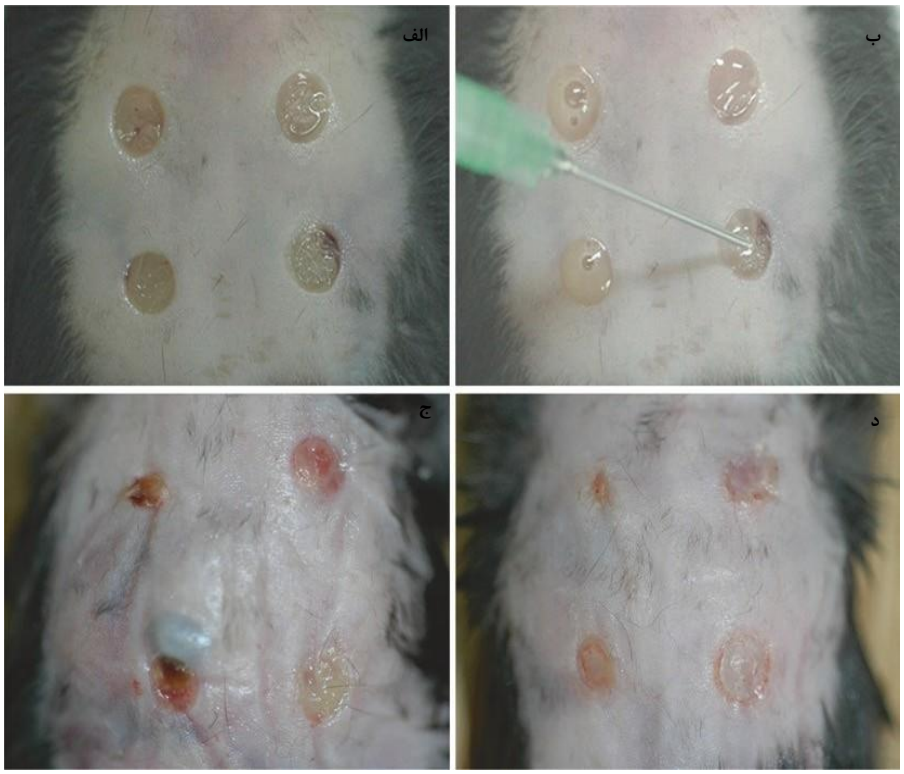
تهیه BBPC

هنگامی که بیمار برای درمان انتخاب می‌شود، BBPC سازگار از نظر ABO و Rh درخواست داده می‌شود و به آزمایشگاه در روز جراحی تحویل داده می‌شود. تمام BBPCهای مورد استفاده باید ۲۴ ساعت قبل از تحویل به آزمایشگاه تهیه شوند، جایی که BBPCها به مدت ۳۰ دقیقه در g × ۳۰۰۰ در یک تیوب سانتریفیوژ ۵۰ میلی لیتری سانتریفیوژ می‌شوند. تمام مایع رویی پلاسما دور ریخته می‌شوند و رسوب پلاکتی برای استفاده بیمار به اتاق عمل فرستاده می‌شود.

یک واحد BBPC را می‌توان برای استفاده در یک یا دو بیمار آماده نمود (در صورت امکان، مؤلف سعی می‌کند از یک واحد BBPC برای دو بیمار متوالی با انواع مشابه ABO و Rh که در یک روز تحت درمان BBPC قرار می‌گیرند، استفاده کند) و هر بیمار دو بار با همان BBPC درمان می‌شود. بنابراین، یک واحد BBPC برای دو یا چهار مورد (۱ یا ۲ بیمار) استفاده می‌گردد.



شکل ۲۵-۱۲. سطوح PDGF-BB در BBPC در مقابل زمان ذخیره سازی.



شکل ۲۶-۱۲. (الف) زخم‌های پانچ شده ایجاد شده روی پشت موش دیابتی (ب) مخلوط پلاکت-فیبرین روی زخم‌های پشتی در سمت چپ و فیبرین بدون پلاکت روی زخم‌های سمت راست ریخته شد (ج و د) نتایج در دو موش ۱۰ روز پس از درمان، زخم‌های تحت درمان با BBPC نتایج بهتری نشان دادند.

تکنیک

بیماران قبل از استفاده از BBPC از نظر واجد شرایط بودن غربالگری می‌شوند. در طول دوره غربالگری، بیماران در صورت لزوم برای حذف بافت غیر زنده، تحت دبریدمان قرار می‌گیرند. برای اولین استفاده، یک دوم (۲۵ میلی لیتر) یا یک چهارم (۱۲/۵ میلی لیتر) دوز BBPC برای آماده سازی پلاکت استفاده می‌شود. پلاکت‌های رسوب کرده در ۱/۰-۰/۵ میلی لیتر فیبرینوژن سوسپانسیون می‌شوند، سپس به یک سرنگ پلاستیکی ۲ میلی لیتری منتقل می‌شوند و روی زخم‌های دبرید شده ریخته می‌شوند. پس از این، زخم‌ها با استفاده از ۰/۲ تا ۱/۰ میلی لیتر ترومبین پوشش داده می‌شوند تا پلاکت‌ها فعال شده و با تشکیل فیبرین در جای خود ثابت شوند (شکل ۲۷-۱۲). یک فیلم پلی اورتان و پانسمان فوم روی زخم‌های تیمار شده استفاده می‌شوند. استفاده دوم با استفاده از همان روش ۳-۴ روز پس از عمل با استفاده از نصف یا یک چهارم دوز باقیمانده BBPC انجام می‌شود. BBPC باقیمانده با هم زدن ملایم در دمای ۲۲ درجه سانتی گراد تا استفاده دوم نگهداری می‌شود.

پانسمان‌ها در فواصل ۳ تا ۴ روز پس از استفاده دوم تعویض می‌شوند. پانسمان‌ها تا زمان بسته شدن کامل زخم مرطوب نگه داشته می‌شوند. برای بیماران با زخم‌های فشاری، فشار روی زخم‌ها کاهش می‌یابد.

یک نکته فنی مهم وجود دارد که مؤلف مایل است بر آن تأکید کند. BBPC باید در فیبرینوژن سوسپانسیون

شود و روی زخم ریخته شود و سپس با استفاده از ترومبین پوشش داده شود. در موارد اولیه، BBPC در ترومبین سوسپانسیون شد و روی زخم ریخته شد و سپس با استفاده از فیبرینوژن پوشش داده شد زیرا تهیه سوسپانسیون BBPC به شکل مایع با ترومبین آسان تر از ژل فیبرینوژن بود. با این حال، بیوایمپلنت‌های ترومبین–BBPC بلافاصله در طول فرآیند مخلوط شدن قبل از استفاده روی زخم‌ها پلیمریزه شدند. بنابراین، استفاده از بیوایمپلنت به طور یکنواخت روی زخم‌ها غیرممکن بود. همچنین، گاهی اوقات نگه داشتن بیو ایمپلنت به شکل مایع روی زخم‌ها دشوار بود. استفاده از فرم ژل فیبرینوژن–BBPC بر روی زخم‌ها می‌تواند مشکل را حل کند.



شکل ۲۷–۱۲. تکنیک‌های درمانی با استفاده ازBBPC . (الف) نمای قبل از استفاده روی زخم دیابتی قوزک جانبی (ب) پلاکت‌های رسوب شده حاصل از BBPC در فیبرینوژن سوسپانسیون شدند (ج) مخلوط پلاکت–فیبرینوژن با استفاده از یک سرنگ پلاستیکی ۲ میلی لیتری روی زخم دبرید شده ریخته شد (د و ه) مخلوط پلاکت–فیبرینوژن ریخته شده با استفاده از ترومبین پوشش داده شد تا پلاکت‌های پیوندی را با تشکیل فیبرین فعال و در جای خود نگه دارد (ی) چهار هفته پس از درمان، زخم با موفقیت بسته شد.

مطالعه بالینی

صد بیمار پای دیابتی در مطالعه بالینی مؤلف وارد شدند. پنجاه و دو بیمار تحت درمان با BBPC قرار گرفتند. اندازه زخم بین ۱/۰ تا ۱۸/۰ سانتی‌متر مربع (متوسط مساحت، ۳/۶ ± ۵/۷ سانتی‌متر مربع) با مدت زمان ۴ تا ۳۰ هفته (میانگین ۵/۶ ± ۱۲/۴ هفته) متغیر بود. ۳۸ بیمار زخم‌هایی با استخوان‌های در معرض دید داشتند. دو کاربرد BBPC (۱ واحد) در ۳۱ بیمار و چهار کاربرد BBPC (۲ واحد) در ۲۱ بیمار انجام شد. تعداد پلاکت‌های پیوند شده در هر کاربرد از $۷/۲ \times ۱۰^{۹}$ تا $۲/۴ \times ۱۰^{۱۰}$ (میانگین، $۳/۹ \times ۱۰^{۹} \pm ۱/۱ \times ۱۰^{۱۰}$) متغیر بود.

۴۸ بیمار گروه کنترل، فقط تحت درمان با فیبرینوژن و ترومبین موضعی قرار گرفتند. اندازه زخم از ۱/۲ تا ۱۳/۶ سانتی‌متر مربع (میانگین ۲/۲ ± ۵/۳ سانتی‌متر مربع) از ۴ تا ۱۶ هفته متغیر بود.

پس از ۱۲ هفته، بهبودی کامل زخم در ۴۱ بیمار (۷۹ درصد) در گروه تحت درمان با BBPC و در ۲۲ بیمار (۴۶ درصد) در گروه کنترل رخ داد ($p<۰/۰۵$). زمان مورد نیاز برای بهبودی کامل از ۳ تا ۱۲ هفته (میانگین، ۱/۹ ± ۷/۰ هفته) در گروه تحت درمان با BBPC و ۶ تا ۱۲ هفته (میانگین، ۲/۲ ± ۹/۱ هفته) در گروه کنترل متغیر بود ($p<۰/۰۵$). میزان جمع شدگی[1] زخم برای گروه‌های تحت درمان و کنترل به ترتیب ۷/۸ ± ۹۶/۳ و ۱۹/۷ ± ۸۱/۶ درصد بود ($p<۰/۰۵$).

بیمار رضایت کامل داشت. به طور خاص، بیماران رضایت بیشتری از درمان BBPC نسبت به روش کنترل گزارش کردند (میانگین نمرات، به ترتیب ۱/۶ ± ۷/۶ و ۱/۴ ± ۵/۳؛ $p<۰/۰۵$).

ایمنی و پذیرش بسیار عالی بود. هیچ عوارض جانبی مربوط به درمان BBPC وجود نداشت. در هیچ یک از بیماران تغییر معناداری از نظر بالینی در مقادیر پایه پارامترهای آزمایشگاهی بالینی، از جمله شیمی سرم، هماتولوژی، و آنالیز ادرار، یا علائم حیاتی رخ نداد (شکل‌های ۲۸-۱۲، ۲۹-۱۲ و ۳۰-۱۲).

مزایا

مزایای استفاده از BBPC به عنوان منبع فاکتورهای رشد در درمان زخم دیابتی به شرح زیر است. اول اینکه، بسیاری از بیماران با زخم دیابتی کم خون هستند یا از نظر همودینامیک ناپایدار هستند و نمونه گیری مکرر خون (تقریباً ۶۰ میلی لیتر در هر نوبت برای تولید ۶ میلی لیتر PRP) ممکن است به بیماران آسیب برساند. دوم اینکه پلاکت‌های تغلیظ شده را می‌توان بدون نیاز به یک سیستم جداسازی پلاکت به دست آورد. سوم، این روش زمان و تلاش لازم برای یافتن یک اهداکننده مناسب برای پیوند هملوگ را حذف می‌کند. چهارم، استفاده از BBPC هزینه کمتری نسبت به سایر محصولات بیوتکنولوژیکی برای زخم پای دیابتی غیر قابل التیام دارد. جایگزین‌های جدید پوست با مهندسی زیستی و فاکتورهای رشدی که به روش ژنتیکی به دست آمده، شامل معادل‌های پوست زنده انسان[2]، جایگزین‌های درم مشتق شده از فیبروبلاست انسانی[3] و محصولات PDGF انسانی[4] ممکن است رویکردهای نوآورانه‌ای را برای تسریع ترمیم زخم‌های پای دیابتی ارائه دهند. با این حال، آن‌ها در اکثر موارد، بسیار پرهزینه هستند. بنابراین، BBPC ممکن است به عنوان یک گزینه درمانی بالقوه جذاب برای بیماران و ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی باشد.

---

1. Shrinkage
2. Living human skin equivalents
3. Human fibroblast-derived dermal substitutes
4. Human PDGF products



شکل ۲۸-۱۲. مردی ۶۷ ساله مبتلا به دیابت در مرز جانبی پای راست خود در سطح مفصل متاتارسوفالانژیال زخمی غیرقابل التیام داشت. قبل از شرکت در مطالعه، بیمار به مدت ۱۲ هفته تحت درمان قرار گرفته بود. (الف) نمای قبل از عمل (ب) پس از دبریدمان جراحی، استخوان‌های متاتارس و فالانژال فوقانی در معرض دید قرار گرفتند (ج) سه روز پس از اولین استفاده از BBPC (بلافاصله قبل از استفاده دوم BBPC) (د) سه هفته پس از اولین استفاده از BBPC (ه) پنج هفته پس از اولین استفاده از BBPC (ی) هفت هفته پس از درمان، زخم به طور کامل اپیتلیال شد. برای این بیمار دو مرتبه استفاده شد.



شکل ۲۹-۱۲. یک زن ۷۷ ساله با یک زخم دیابتی به مدت ۲۰ هفته در قسمت جلوی روی پای خود مراجعه کرد. (الف) نمای قبل از عمل قبل از دبریدمان (ب) یک هفته پس از اولین استفاده از BBPC (۴ روز پس از استفاده دوم) (ج) سه هفته پس از اولین استفاده از BBPC (بلافاصله قبل از سومین کاربرد) (د) هشت هفته پس از اولین استفاده از BBPC بهبودی کامل حاصل شد. چهار مرتبه استفاده از BBPC برای بیمار انجام شد.



شکل ۳۰-۱۲. (الف) یک زخم دیابتی ۱۴ ماهه (ب) پس از دبریدمان، استخوان‌ها و تاندون‌ها در معرض دید قرار گرفتند. (ج) چهار هفته پس از ۴ مرتبه استفاده از BBPC (د) زخم توسط پیوند پوست بسته شد.

ریز محیط بافت چربی میکرونیزه شده (MAT)[1]

از زمان انتشار اولین گزارش درباره پیوند بافت چربی اتولوگ در اوایل قرن بیستم، این روش به طور گسترده‌ای در جراحی‌های زیبایی و بازسازی مورد استفاده قرار گرفته است. در ابتدا، پیوند بافت چربی به خاطر اثر افزایش حجم آن برای بازسازی پستان به دنبال جراحی سرطان یا حجم دهی صورت افرادی که با افزایش سن، چربی صورت خود را از دست داده بودند، به کار می‌رفت. با این حال، سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (ASCها)[2] توسط زوک و همکاران[3] در سال ۲۰۰۲ کشف شدند، که این امر منجر به تحقیقات گسترده‌ای در مورد خواص بازسازی کننده بافت چربی گردید. بنابراین، دامنه کاربرد بالینی پیوندهای بافت چربی اکنون از روش‌های افزایش حجم فراتر رفته و به روش‌های جوان سازی پوست و سایر موارد گسترش یافته است.

اخیراً، MAT به دست آمده از حل کردن مکانیکی، بر خلاف استفاده از کلاژناز، تولید شده است و اثرات مثبتی از قبیل آنژیوژنز، خواص آنتی اکسیدانی و سنتز پروتئین را در شرایط برون تنی و درون تنی نشان داده است. ثابت شده است که MAT در درمان اسکار و بهبود چین و چروک‌ها اثرات درمانی مطلوبی دارد. با توجه به پتانسیل بازسازی کنندگی MAT که شامل ۱) اجزای سلولی مانندASCها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های پیش ساز اندوتلیال و سلول‌های ایمنی، ۲) ECMها و ۳) سیتوکین‌ها است، این فرضیه مطرح شده است که پیوند MAT می‌تواند یک گزینه‌ی درمانی امیدوار کننده برای درمان زخم‌های پای دیابتی باشد.

1. Micronized adipose tissue (MAT) niche
2. Adipose-derived stem cells (ASCs)
3. Zuk et al.

اجـزای سـلولی در ریـزمحیط MAT می‌تواننـد محـیط زخـم را تنظـیم کننـد، بنـابراین بـه تسـریع فرآینـد بهبـود کمـک کننـد. بـه طـور خـاص، ASCهـا یـک فرصـت درمـانی جالـب بـرای افـزایش پتانسـیل بهبـودی ارائـه می‌دهنـد کـه در چنـدین مطالعـه‌ی قبلـی نشـان داده شـده اسـت. بـه عنـوان مثـال، ASCهـا بیـان ژن پلاریزاسـیون M1 در ماکروفاژهـا را مهـار می‌کننـد یـا ماکروفاژهـا را بـه سـلول‌های تنظـیم کننـده ایمنـی تبـدیل می‌کننـد و در نتیجـه التهـاب را در مـدل‌های مـوش کـاهش می‌دهنـد. درمان ریز محـیط MAT عـلاوه بـر تـأمین مجموعـه‌ای از سلول‌های زنده، همچنـین شـامل اجـزای ECM اسـت کـه در بهبـود زخـم نقـش دارنـد. کـلاژن ۷۰ درصـد از ECM پوست را تشـکیل می‌دهـد و بیـان، جـایگزینی و فـرم یـابی مجدد آن در ترمیم بسیار مهم است.

ECM مشـتق شـده از بافـت چربـی گـزارش شـده کـه نقـش مهمـی در فـراهم کـردن محیط‌هـای کارآمـد در طـول تکثیـر و تمـایز سـلولی دارد. در واقـع، ECMهـا در زمینـه‌های بـالینی و تجربـی بـا فـراهم کـردن بسـترهای زیسـت سـازگار یـا داربسـت‌ها و فاکتورهـای تغذیـه‌ای یـا رشـد مـورد نیـاز بـرای پـذیرش و بـه کـارگیری سـلول‌های بنیادی یا پـیش ساز اثـربخش بـوده انـد. همچنـین شـواهد زیـادی وجـود دارد کـه کـاربرد بیولـوژیکی ECMهـا یعنـی توانایی آن‌هـا در تنظـیم تکثیـر و تمـایز سـلول‌های بنیـادی سـاکن بافـت را تأییـد می‌کنـد. بـه عنـوان مثـال، گـزارش شده است کـه داربسـت سـه بعـدی ECM می‌توانـد تمـایز ASCها را به اجزای مویرگی درون تنی تسهیل کند.

سـایتوکاین‌ها و فاکتورهـای رشـد مختلـف، وارد شـده بـا ریـز محـیط MAT، همچنـین ممکـن اسـت نقـش مهمـی در مراحـل مختلـف تـرمیم زخـم داشـته باشـند و ممکـن اسـت محیطـی نزدیـک بـه یـک زخـم غیـر دیـابتی بـدون واکنش‌های ایمنی ایجاد کنند.

نئوسـنتز کـلاژن و بهبـود عروقـی کـه توسـط فاکتورهـای رشـد مختلـف تحریـک شـده‌اند، قـبلاً نشـان داده شـده اسـت. عـلاوه بـر ایـن، فاکتورهـای رشـد خاصـی کـه سـیتوکین‌های ضـد التهـابی، فاکتورهـای پروآنژیوژنیـک و پپتیـدهای مـرتبط بـا بهبـود موجـود در بافـت چربـی را تقویت می‌کنند، ممکن اسـت اثـر مثبتـی بـر فرآینـد تـرمیم زخـم داشـته باشـند. فاکتورهـای رشـد انـدوتلیال از بافـت چربی نیز می‌تواند ایسکمی بافت را بهبود بخشد.

علاوه بـر ایـن، سـیتوکین‌ها موجـود در ریـز محـیط MAT ممکـن اسـت احتمـال جلـب سـلول‌های بنیـادی بـه محـل زخـم را افـزایش دهنـد و بـدین ترتیـب فرآینـد تـرمیم را تسـریع می‌کننـد. از طـرف دیگـر، بـه روز رسـانی‌های اخیـر در مـورد درمـان بـا سـلول‌های بنیـادی بـر روی اثـرات درمـانی سـلول‌های اسـترومایی مزانشـیمی بـا واسـطه‌ی سـیگنال دهـی پـاراکرین، تأکیـد دارد. بـا اسـتفاده از ریـز محـیط MAT بـر روی زخم‌هـای دیـابتی، می‌تـوان یـک داربسـت زیسـت سـازگار بـا سـیتوکین‌های مختلـف تهیـه کرد تا نقص زخم را با سرعت بیشتری پوشش دهد.

ایـن فرضـیه وجـود دارد کـه پیونـد MAT ممکـن اسـت یـک گزینـه‌ی امیدوارکننـده بـرای درمـان زخم‌هـای پـای دیـابتی باشـد. یـک مطالعـه مقـدماتی توسـط گـروه مؤلـف انجـام شـده اسـت تـا پیونـد MAT اتولـوگ را بـا درمـان متداول مقایسه کنـد، کـه عمـدتاً بـر روی اثربخشـی بهبـود سـرعت تـرمیم زخـم در زخم‌هـای پـای دیـابتی متمرکـز است.

به طور خاص، دراین مطالعـه از فنـاوری چـاپ زیسـتی سـه بعـدی (3D) بـرای سفارشـی سـازی یـک داربسـت ریـز محـیط MAT بـا توجـه بـه سـاختار زخـم بیمـار اسـتفاده شـده اسـت. پیشـرفت‌های اخیـر در فنـاوری چـاپ زیسـتی سـه بعـدی، گـروه مؤلـف را بـه ایجـاد یـک ریـز محـیط

MAT مناسب برای زخم‌های پای دیابتی ترغیب کرد. ریز محیط MAT ممکن است یک محیط کارآمدی را در طول تکثیر و تمایز سلولی فراهم کند. این تکنیک تضمین می‌کندکه تهاجم کمتری وجود دارد و هیچ مسیر مستقیمی به درون گردش خون وجود ندارد. ساختار ریز محیط MAT همچنین ممکن است اثر جایگزینی حجم را تسهیل کند که به کوتاه تر کردن دوره بهبود از طریق القای جلب سلول‌های بنیادی یا اثرات سیگنال دهی پاراکرین کمک کند.

ریز محیط MAT با استفاده از چسب فیبرین

روش کاربرد

ایجاد ریز محیط MAT

بافت چربی شکم با لیپوساکشن و با استفاده از یک کانولا به قطر داخلی ۳ میلی‌متر و با بی حسی موضعی از بیماران گرفته می‌شود. بافت چربی آسپیره شده بلافاصله به صورت مکانیکی با فیلتر میکرونیزر[1] به ترتیب نزولی اندازه منافذ فیلتر میکرونیزه می‌شود تا اندازه ذرات بافت چربی از ۲۴۰۰ میکرومتر به ۱۲۰۰ میکرومتر و سپس به ۶۰۰ میکرون و در نهایت به ۲۰۰ میکرومتر کاهش یابد.

چربی میکرونیزه پردازش شده در یک سرنگ جمع آوری می‌شود تا با سالین مخلوط شود. سپس نرمال سالین به چربی میکرونیزه جمع آوری شده اضافه می‌شود و به آرامی سر و ته می‌گردد تا فرآیند شستشو انجام شود. چربی میکرونیزه پُر شده با محلول نرمال سالین در با چند دقیقه قرار دادن سرنگ در وضعیت عمودی به وسیله‌ی نیروی جاذبه به صورت لایه هایی جداسازی می‌شود. لایه بالایی نگهداری می‌شود و لایه زیرین که حاوی مواد روغنی و بقایای خون است، حذف می‌شود. لایه بالایی مایل به زرد نگهداری شده، محصول نهایی MAT است.

فایل‌های تصویری سه بعدی بر اساس عکس‌های زخم ایجاد شده و متناسب با زخم هر بیمار سفارش سازی می‌شوند.

همه‌ی فایل‌های استرئولیتوگرافی[2] توسط نرم افزار NewCreatorK (ROKIT Healthcare, Seoul, Korea) پردازش می‌شوند و به لایه‌هایی با ضخامت ۱ تا ۵ میلی‌متر برش داده می‌شوند تا دستورالعمل‌های G-code برای چاپگر زیستی سه بعدی (Dr. INVIVO, ROKIT Healthcare) تولید شوند.

مجموعه‌های دستورالعمل G-code از طریق NewCreatorK (ROKIT Healthcare)، یک برنامه میزبان چاپگر زیستی سه بعدی، به چاپگر ارسال می‌شود. پس از آپلود فایل G-code در چاپگر زیستی سه بعدی، ابتدا یک داربست با پلی کاپرولاکتون[3] طبی (PCL، وزن مولکولی=۴۵۰۰۰؛ Evonik Nutrition & Care GmbH، Essen، آلمان) با استفاده از ارائه گر هوای چاپگر زیستی سه بعدی در دماهای ۱۲۰-۱۰۰ درجه سانتی گراد و فشار ۵۰۰-۸۰۰ کیلو پاسکال چاپ می‌شود.

پس از چاپ داربست PCL، سرنگ پر شده از MAT (ارائه گر نوع ۱) و سرنگ پر شده از چسب فیبرین (ارائه گر نوع ۲، Tisseel؛ Baxter AG، وین، اتریش) در چاپگر زیستی سه بعدی وارد می‌شوند. متعاقباً، MAT و چسب فیبرین در داخل داربست PCL به

1. Micronizer filter
2. Stereolithography files (STL)
3. Polycaprolactone (PCL)

ترتیب با استفاده از چاپ زیستی مبتنی بر اکستروژن[1] و رویکرد لایه به لایه برای ایجاد یک ریز محیط MAT چاپ می‌شوند.

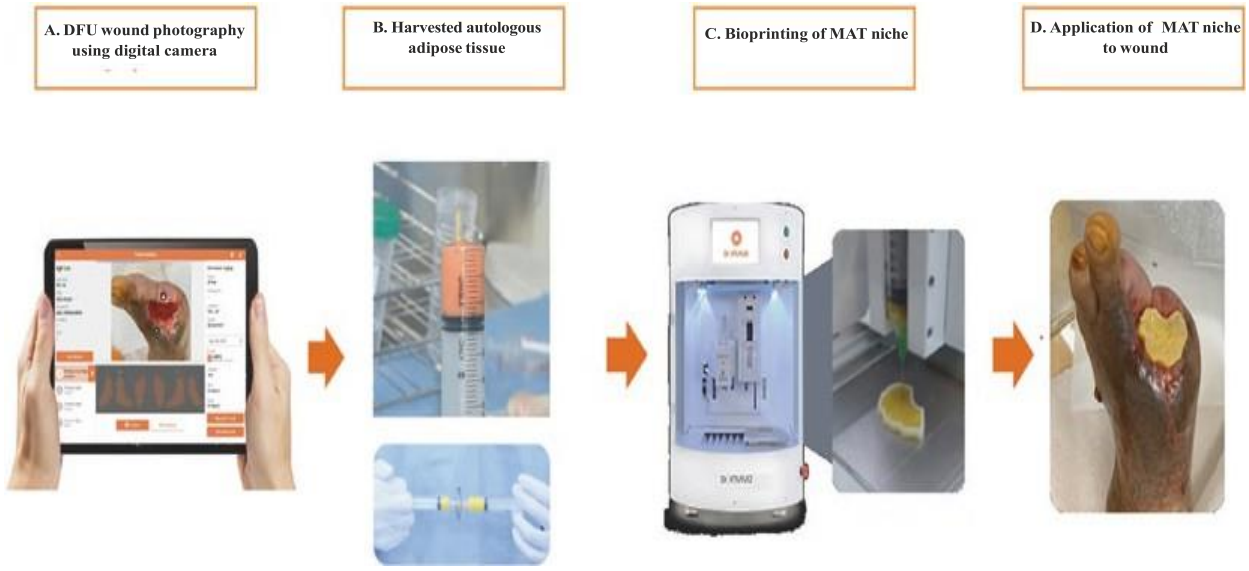
تکنیک

پس از سفت شدن MAT و چسب فیبرین چاپ شده در داخل داربست PCL، قسمت داخلی ریز محیط MAT به جز داربست PCL با استفاده از پنس برداشته می‌شود و پس از تمیز کردن زخم، روی بستر زخم قرار داده می‌شود (شکل ۳۱-۱۱). در نهایت، زخم با یک پانسمان زخم سیلیکونی استریل (®Mepitel؛ مراقبت‌های بهداشتی Mölnlycke، گوتنبرگ، سوئد) پوشانده می‌شود. بیماران با تعویض هفتگی پانسمان تحت نظر قرار می‌گیرند.

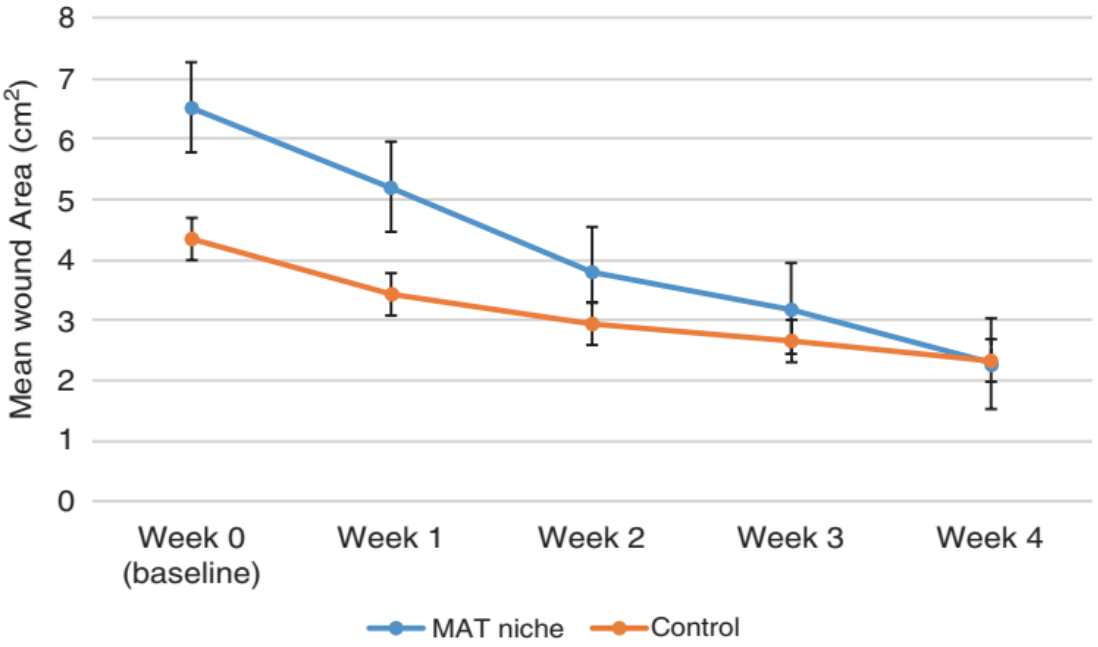
مطالعه بالینی

۲۰ بیمار وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی به یکی از گروه‌های درمان (گروه آزمون: گروه درمان با ریز محیط MAT یا گروه کنترل: مراقبت استاندارد زخم) تخصیص یافتند. برنامه‌های تصادفی سازی با استفاده از روش بلوک جایگشتی با اندازه بلوک تصادفی و سیستم تجزیه و تحلیل آماری و نسبت تخصیص درمان ۱:۱ طبقه بندی شده بودند. معیار اثربخشی اولیه، تغییر میانگین درصد در سطح زخم در هفته چهارم بود. تغییر در سطح زخم در طول دوره درمان ۴ هفته‌ای به عنوان یک شاخص بالینی برای پیش بینی بهبود به طور گسترده پذیرفته شده است. معیار اثربخشی ثانویه، درصد تغییر بیماران بود که در طول دوره مطالعه ۱۶ هفته‌ای به بسته شدن کامل زخم دست یافتند. سطح زخم در هر ویزیت با استفاده از فتومتری دیجیتال تعیین شد. ایمنی همچنین با ارزیابی گزارش‌های عوارض جانبی در طول انجام کارآزمایی مورد بررسی قرار گرفت. اندازه زخم در گروه درمان ۱/۰ ± ۴/۳ سانتی‌متر مربع و در گروه کنترل ۱/۱ ± ۲/۰ سانتی‌متر مربع کاهش یافت (p=۰/۰۴۳، آزمون یو من ویتنی[2]). میزان کاهش در گروه درمان و گروه کنترل به ترتیب ۴/۹ ± ۷۷/۱ و ۱۵/۶ ± ۴۵/۷ درصد بود (p=۰/۰۵۵، آزمون یو من ویتنی؛ شکل ۱۲-۳۲) ترمیم کامل زخم پس از ۱۶ هفته به ترتیب در ۸۰ درصد و ۵۰ درصد در گروه‌های درمان و کنترل حاصل شد (p=۰/۲۹۹، آزمون دقیق فیشر؛ شکل‌های ۱۲-۳۳، ۱۲-۳۴ و ۱۲-۳۵). زمان لازم برای دستیابی به ترمیم کامل ۱/۴ ± ۱۰/۲ هفته در گروه درمان و ۱/۹ ± ۱۳/۳ هفته در گروه کنترل بود (p=۰/۱۸۷، آزمون log rank روش کاپلان مایر؛ شکل ۱۲-۳۶). ضعف در قدرت آماری[3] در مطالعه ممکن است به این واقعیت نسبت داده شود که تعداد کل بیماران ثبت نام شده اندک بود. برای دستیابی به قدرت آماری بالا، یک مطالعه بالینی که شامل تعداد بیشتری از شرکت کنندگان باشد، مورد نیاز است. علاوه بر این، نتایج ایمنی و پذیرش قابل قبول بود. هیچ عارضه جانبی مربوط به درمان رخ نداد.

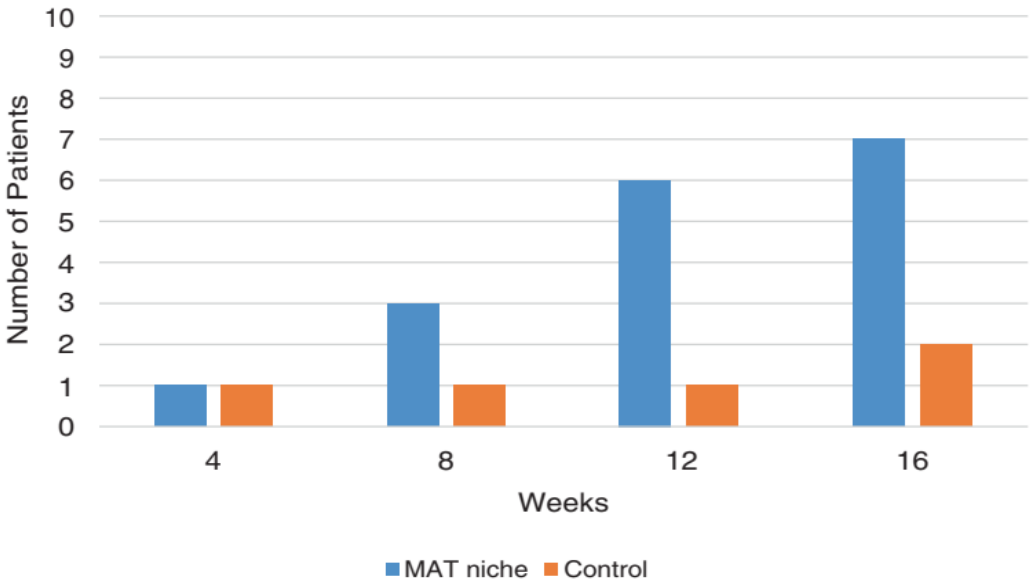
1. Extrusion-based bioprinting
2. Mann-Whitney U test
3. Statistical power



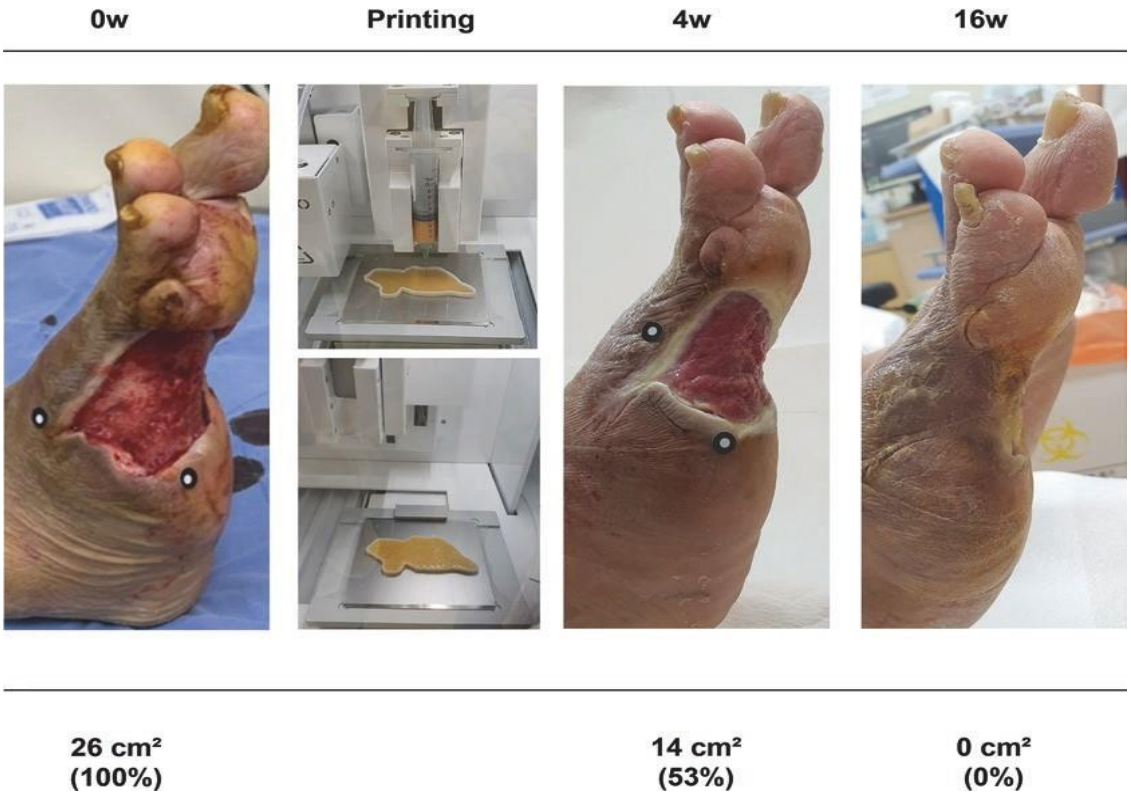
شکل ۳۱-۱۲. نموداری که مراحل درمان MAT بیماران را نشان می‌دهد. DFU: زخم پای دیابتی



شکل ۳۲-۱۲. میانگین ناحیه زخم از ابتدا تا ویزیت هفته چهارم. اندازه زخم در گروه درمان و کنترل به ترتیب ۱/۰ ± ۴/۳ سانتی‌متر مربع و ۱/۱ ± ۲/۰ سانتی‌متر مربع کاهش یافت (p=۰/۰۴۳، آزمون یو من ویتنی). میزان کاهش به ترتیب ۴/۹ ± ۷۷/۱ و در گروه کنترل ۱۵/۶ ± ۴۵/۷ درصد بود (p=۰/۰۵۵، آزمون یو من ویتنی).



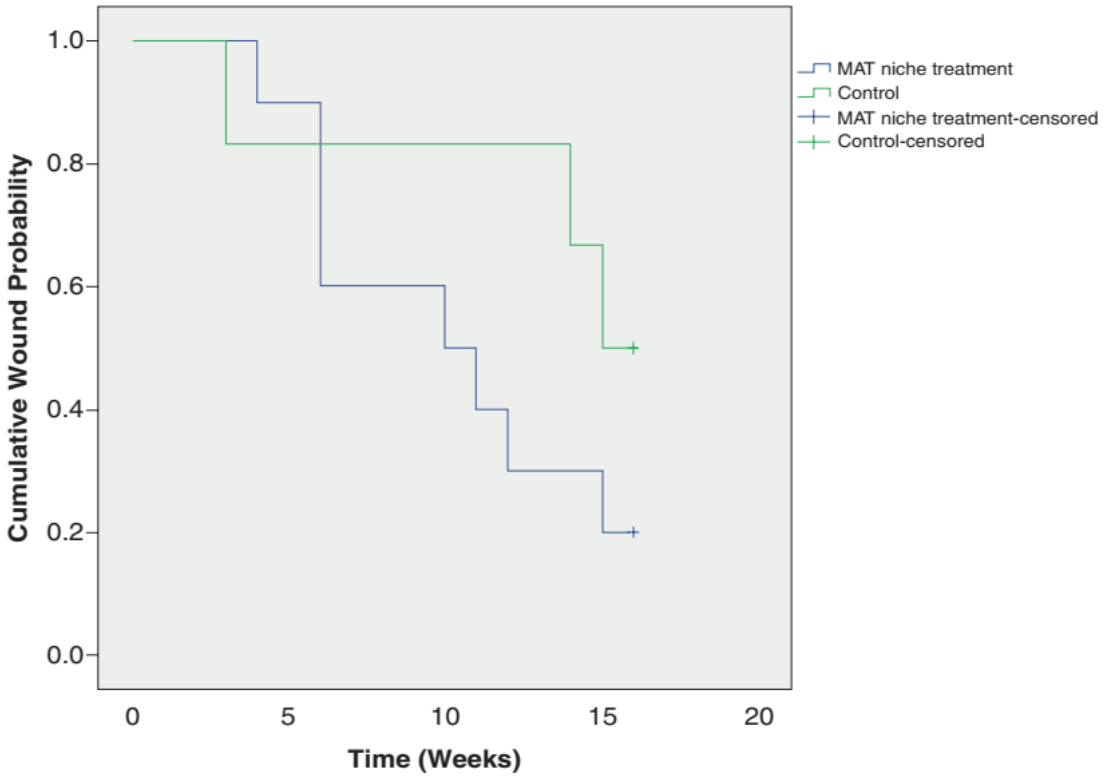
شکل ۳۳–۱۲. تعداد کل بیماران با زخم‌های کاملاً بسته در هفته‌های ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶. بسته شدن کامل زخم در ۱۰، ۴۰، ۷۰ و ۸۰ درصد از بیماران گروه درمان و در ۱۶/۷، ۱۶/۷، ۱۶/۷ و ۵۰ درصد از بیماران گروه کنترل به ترتیب در هفته‌های ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ به دست آمد.



شکل ۳۴–۱۲. یک مرد ۷۰ ساله مبتلا به دیابت به مدت ۸ هفته در پای راست خود زخمی غیرقابل التیام داشت. یک ریز محیط MAT روی زخم گذاشته شد و زخم به طور کامل ترمیم یافت.



شکل ۳۵–۱۲. سه نمونه از پیوند ریز محیط MAT زخم پای دیابتی. پایه: قبل از درمان. پایان: پس از درمان در اولین بسته شدن در هفته های ۶، ۱۰ و ۱۱ در بیماران الف، ب و ج به ترتیب.



شکل ۳۶–۱۲. نمودار کاپلان مایر که نتایج زمان بسته شدن زخم را نشان می‌دهد. میانه زمان بسته شدن کامل کاپلان مایر در گروه درمان و کنترل به ترتیب ۱/۴ ± ۱۰/۲ و ۱/۹ ± ۱۳/۳ هفته بود (p=۰/۱۸۷، آزمون log rank روش کاپلان مایر).

مزایا

اتوگرافت ریز محیط MAT محدودیت‌های پیوند SVF را ندارد زیرا هضم آنزیمی با استفاده از کلاژناز ضروری نیست. بنابراین، مسائل نظارتی قابل اجتناب است. استفاده از بافت چربی اتولوگ با حداقل دستکاری با قوانین اخلاقی مطابقت دارد. رد ایمونولوژیک بدون مواد هترولوگ و/یا آلوژنیک قابل اجتناب است.

علاوه بر این، پیوند ریز محیط MAT به محل زخم از بروز مشکلات احتمالی مرتبط با تحویل درون عروقی به گردش خون سیستماتیک جلوگیری می‌کند. مطالعات قبلی تأیید کرده اند که نقش اصلی بافت چربی در تحریک جوانسازی توسط ASCها در سلول‌های SVF ایفا می‌شود. چندین روش پردازش مکانیکی از جمله سانتریفیوژ، ریز ریز کردن مکانیکی[1]، باریک بریدن[2]، پوره کردن[3] و آسیاب کردن[4] برای به دست آوردن ASC از بافت چربی بدون هضم با واسطه کلاژناز به کار می‌روند. این روش‌ها گمان می‌روند که با ایجاد آسیب مکانیکی در آدیپوسیت‌های بالغ و وزیکول‌های حاوی روغن آن‌ها، بافت و ASCها را متراکم می‌کنند. همچنین، این آماده‌سازی‌ها که شامل دانسیته‌ی بالایی از ASCها هستند، پتانسیل درمانی قابل توجهی را به عنوان پزشکی بازساختی نشان می‌دهند. در سال ۲۰۱۶، سزرانی و همکاران[5] گزارش

1. Mechanical chopping
2. Shredding
3. Pureeing
4. Mincing
5. Ceserani et al.

دادند که MAT حاصل شده به صورت مکانیکی، خواص ضد التهابی و آنژیوژنز را حتی بهتر از محتوای سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از چربی کشت شده در شرایط آزمایشگاهی حفظ می‌کند. ناوا و همکاران[1] نیز فعالیت ضد التهابی طولانی مدت MAT انسانی را در داخل بدن در سال ۲۰۱۹ نشان دادند.

علاوه بر این، کاربرد MAT در شرایط درون تنی برخی از اثرات مفید ناشی از آزادسازی مولکول‌های آنژیوژنز و ضد التهابی را نشان داده است. با توجه به اثرات مفید فوق، MAT می‌تواند به عنوان گزینه‌ای امیدوارکننده و ایمن برای غلبه بر مسائل پیچیده نظارتی ذکر شده مرتبط با درمان آنزیمی یا گسترش سلولی در نظر گرفته شود.

با افزودن چسب فیبرین به ریز محیط MAT که با استفاده از فناوری چاپ زیستی سه بعدی ساخته شده است، می‌توان آن را به صورت بهینه‌ای روی زخم استفاده، نگهداری و ثابت کرد که با شکل و عمق زخم و پیچیدگی بستر زخم تناسب دارد. علاوه بر این، اثر بازسازی ترومبین یا فیبرینوژن، که اجزای تشکیل دهنده‌ی چسب فیبرین هستند، ممکن است به پتانسیل ترمیمی درمان ریز محیط MAT کمک کنند.

در مجموع، تمام مواد زیر، از جمله ۱) اجزای مختلف سلولی مانندASCهاها، ۲) ECM، ۳) سیتوکین‌های مختلف یا پپتیدهای مرتبط با ترمیم موجود در چربی اتولوگ و ۴) چسب فیبرین، ممکن است تأثیر مثبتی بر روی فرآیند ترمیم زخم داشته باشند.

ریز محیط MAT با دمای پایین

به عنوان جایگزینی برای ریز محیط MAT با استفاده از چسب فیبرین، ریز محیط MAT را می‌توان در دمای پایین نیز ایجاد کرد.

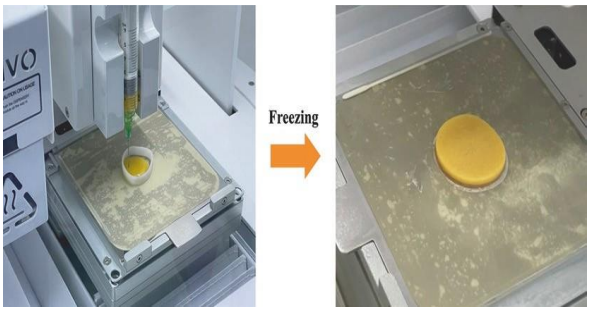
روش کاربرد

ایجاد ریز محیط MAT

بافت چربی بیمار به روشی مشابه که قبلاً توضیح داده شد "موضوع ریز محیط MAT با استفاده از چسب فیبرین" به دست می‌آید و پردازش می‌شود. جوهر زیستی مشتق از بافت چربی بیمار (MAT) که در یک سرنگ تهیه شده است، در یک چاپگر زیستی سه بعدی بارگذاری می‌شود. فایل‌های تصویری سه بعدی نیز بر اساس عکس‌های زخم ایجاد می‌شوند. برای ایجاد تکه سه بعدی، یک داربست مطابق با ابعاد زخم، با ارائه گر نوع ۱ با استفاده از PCL چاپ می‌شود.

در مرحله بعد، جوهر زیستی بیمار با استفاده از ارائه گر نوع ۲ در یک تکه مطابق با ابعاد زخم توزیع می‌شود. بسته به اندازه و پیچیدگی تکه، تمام چاپ‌ها در اتاقی با دمای کنترل شده با دمای ۲ ± ۲۵ درجه سانتی گراد در مدت حداکثر ۱۰ دقیقه تکمیل می‌شود. ساختار نهایی یک تکه است که با جوهر زیستی بیمار در قسمت داخلی و PCL در لبه بیرونی ساخته شده است. با استفاده از سیستم خنک‌کننده بستر داخلی Dr. INVIVO، به تکه که روی بستر چاپی قرار دارد، اجازه داده می‌شود تا دمای تقریباً منهای ۱۰ تا منهای ۱۵ درجه سانتی گراد خنک شود تا به تدریج تکه منجمد شود. پس از ۱۰ دقیقه، هنگامی که تکه منجمد شد، با استفاده از فورسپس برداشته شده و روی زخم استفاده می‌شود (شکل ۳۷-۱۲).

1. Nava et al.



شکل ۳۷-۱۲. ریز محیط MAT اتولوگ با چاپ زیستی سه بعدی پس از انجماد.

تکنیک

پس از سفت شدن ریز محیط MAT در دمای پایین، قسمت داخلی ریز محیط MAT به جز داربست PCL با استفاده از فورسپس برداشته می‌شود و پس از تمیز کردن زخم روی بستر زخم به کاربرده می‌شود. زخم با یک پانسمان زخم سیلیکونی استریل پوشانده می‌شود.

مطالعه بالینی

یک مطالعه مقدماتی توسط گروه مؤلف برای بررسی اثربخشی و ایمنی ریز محیط MAT با دمای پایین برای درمان زخم پای دیابتی انجام شد.

۲۰ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی در این مطالعه وارد شدند. از بین ۲۰ بیمار، ۱۰ نفر در گروه درمان و ۱۰ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. تفاوت معناداری در هیچ یک از ویژگی‌های بالینی بین دو گروه مشاهده نشد. همه بیماران از ابتدا تا ویزیت هفته چهارم مورد ارزیابی قرار گرفتند. در هر ویزیت، بیماران مورد ارزیابی بالینی قرار گرفتند و سطح زخم اندازه‌گیری شد. اندازه زخم با استفاده از فتومتری دیجیتال تعیین شد.

میانگین درصد کاهش سطح زخم از شروع مطالعه تا ویزیت هفته چهارم به ترتیب ۱۶/۹ ± ۷۵/۷ درصد و در گروه کنترل ۱۹/۰ ± ۳۳/۵ درصد بود (p=۰/۰۰۱، آزمون یو من ویتنی).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCها)[1]

MSCها به عنوان پیش سازهای طولانی مدت (long-lasting precursors)[2] برای استخوان‌ها، غضروف‌ها، ماهیچه‌ها و بافت‌های همبند عمل می‌کنند. MSCها می‌توانند نویدبخش درمان زخم‌های دیابتی باشند زیرا مزایای سلول‌های آلوژنیک و اتولوگ را دارند. MSCها سطوح پایینی از رد شدن با سیستم ایمنی را نشان می‌دهند. حتی پس از ۲۰ یا ۳۰ چرخه دو برابر شدن سلول‌ها در کشت، آن‌ها هنوز خواص اولیه سلول‌های بنیادی خود را حفظ می‌کنند. همچنین آن‌ها می‌توانند طیف وسیعی از فاکتورهای محلول مانند VEGF، HGF، TGF-β1، IGF-1، EGF و فاکتور رشد کراتینوسیت (KGF)[3] را برای تحریک آنژیوژنز، سنتز کلاژن و اپیتلیالیزه شدن ترشح کنند. MSCها ممکن است پروتئین‌های ECM را تولید کنند، تکثیر فیبروبلاست‌های ذاتی را القاء کنند، سلول‌ها را از محیط‌های مضر محافظت کرده تا به ترمیم زخم کمک کنند و بازسازی بافت جدید را تقویت کنند. علاوه بر این، MSCها با مهار فعال سازی سلول‌های T، اثر ضد التهابی دارند، که به نوبه‌ی خود مسیر سیگنال دهی سلولی سلول‌های ایمنی را مهار کرده و منجر به کاهش مولکول‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترفرون گاما می‌شوند. احتمالاً ترکیبی از این

---

1. Mesenchymal stem cells (MSCs)

۲- اشاره دارد به اینکه پیش سازهای MSCها می‌توانند برای مدت طولانی زنده و عملکردی باقی بمانند و توانایی خود را برای تکثیر و تمایز به انواع سلول‌های مختلف در طول زمان حفظ کنند.

3. Keratinocyte growth factor (KGF)

فرآیندها در مکانیسم‌های عمل آن‌ها نقش دارد. بر این اساس، MSCها توجه زیادی را در زمینه مهندسی زیستی به خود جلب کرده اند و می‌توانند نویدبخش درمان زخم‌های مزمن باشند، زیرا مزایای هر دو نوع سلول‌های آلوژنیک و اتولوگ را دارند.

MSCهای مشتق از چربی[1]

سلول‌های بنیادی مشتق شده از چربی (ASCها) به عنوان یکی از منابع اصلی MSCها شناخته شده اند. کاتو و همکاران[2] نشان داده‌اند که پیوند آلوژنیک ASC همراه با پوست مصنوعی می‌تواند به تسریع ترمیم زخم در موش‌های صحرایی چاق دیابتی زوکر[3] در شرایط درون تنی کمک کند. علاوه بر این، ASCها از نظر اپیتلیالیزه شدن، آنژیوژنز و ترشح فاکتورهای رشد مانند VEGF، HGF، TGF-β1، IGF-1، EGF و KGF فعالیت بیشتری نشان داده اند. اخیراً ASCهای آلوژنیک در داربست هیدروژلی برای کمک به ترمیم زخم‌های دیابتی تجاری شده‌اند. فاز اول کارآزمایی برای ارزیابی ایمن بودن اولیه درمان با ورق کمپلکس ASC آلوژنیک-هیدروژل انجام شد. پنج نفر برای مرحله اول کارآزمایی ثبت نام کردند. هیچ رویداد نامطلوبی گزارش نشد. بسته شدن کامل زخم برای همه شرکت کنندگان در مدت ۸ هفته حاصل شد (داده‌های منتشر نشده). همچنین کارآزمایی بالینی تصادفی فاز دوم برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی پیوند ASC آلوژنیک مبتنی بر هیدروژل برای درمان زخم‌های پای دیابتی انجام شده است و نتایج امیدوارکننده‌ای گزارش شده است.

روش‌های کاربردی

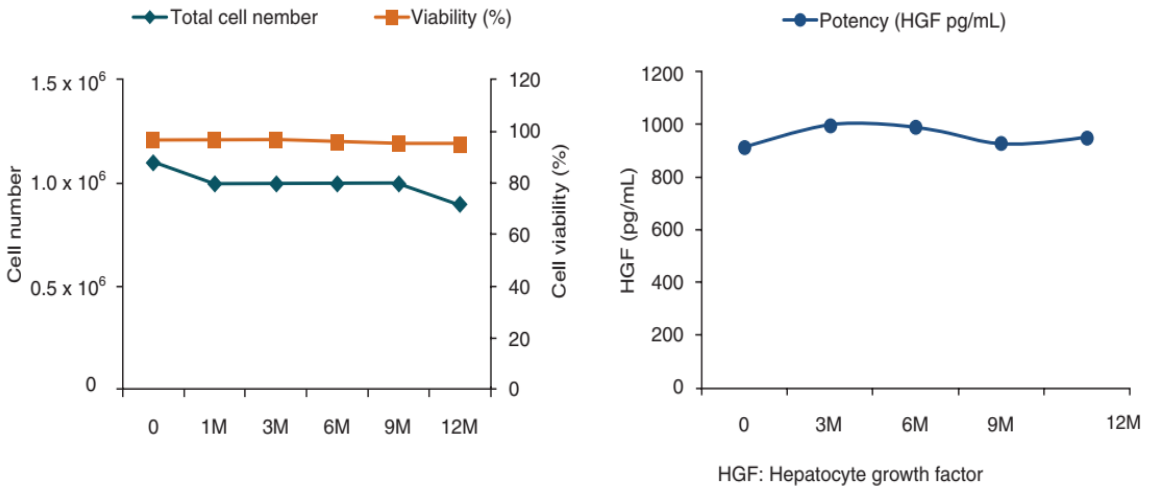
آماده سازی ورق ASC آلوژنیک

ورق ASC آلوژنیک (ALLO-ASC-DFU, Anterogen, Seoul, Korea) یک ورق هیدروژل ۵×۵ سانتی متری حاوی ASCهای آلوژنیک است. به طور خلاصه، ASCها از بافت چربی زیر جلدی از طریق لیپوساکشن از اهداکنندگان سالم که رضایت آگاهانه داشتند، به دست آمده است. بافت‌های چربی به دست آمده با سالین بافر فسفات (Hyclone, Logan, UT, USA) در DMEM (Hyclone) شامل ۰/۰۲۵ درصد کلاژناز نوع I به مدت ۸۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد طبق پروتکل سازنده شستشو داده شدند. لایه چربی بالایی برداشته شده و قسمت مایع باقی مانده در $g \times ۳۰۰$ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ گردید. بخش عروقی استرومای جمع آوری و در DMEM کشت داده شد تا تعدادASCهای مورد نیاز به دست آید. ASCهای قرار داده شده بر روی ماتریکس هیدروژل تا زمانی که تعداد ASC به حدود ۱×۱۰^۶ سلول در صفحه برسند، کشت داده شدند. آن‌ها طبق پروتکل‌های ابراز نشده سازنده در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد منجمد و نگهداری شدند.

ASCها با بیان نشانگرهای مرتبط با سلول‌های استرومایی مانند CD10، CD13، CD29، CD44 و CD90 مشخص شدند. این سلول‌ها برای بیان نشانگرهای مرتبط با سلول‌های بنیادی خونساز منفی بودند (CD34 و CD45). پایداری ژنومیASC ها با آنالیز کاریوتایپینگ ارزیابی شد. آزمایشات دیگری از جمله تأیید تعداد سلول‌ها و ارزیابی زنده مانی سلول‌ها

1. Adipose-derived MSCS
2. Kato et al.
3. Zucker diabetic fatty rats

برای ارزیابی کارایی محصول نهایی انجام شد. ASCهـا تحت یک سری کنترل‌های کیفی قرار گرفتند تا از خلوص، ایمنی و قدرت اثر آن‌ها که توسط FDA کره تایید شده است؛ تضمین شود (شکل ۳۸-۱۲).



شکل ۳۸-۱۲. مجموعه‌ای از آزمایش‌های اثربخشی برای محصول نهایی کمپلکس ASC-هیدروژل شامل تأیید تعداد سلول‌ها، زنده ماندن و قدرت اثر.

تکنیک‌ها

زخم به منظور حذف آلودگی‌ها و دیگر دبری‌ها با استفاده از پراکسید هیدروژن ۳ درصد تمیز می‌شود و سپس با محلول سالین شستشو داده می‌شود. ورق ASC آلوژنیک که در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری می‌شود، در دمای اتاق به مدت ۲-۱ دقیقه ذوب شده و بر اساس اندازه و شکل زخم تنظیم می‌شود و سپس به طور مستقیم به عنوان پانسمان اولیه روی بستر زخم قرار داده می‌شود (شکل ۳۹-۱۲). سپس با فوم پلی اورتان به عنوان پانسمان ثانویه پوشانده می‌شود. پیوند و فوم پلی اورتان به مدت ۷ روز روی زخم باقی می‌مانند. تعویض پانسمان بسته به شرایط هر زخم برنامه ریزی می‌شود. همه بیماران مبتلا به زخم در محل‌های تحت فشار وزن، یا محل‌هایی که هنگام پوشیدن کفش تحت فشار قرار می‌گیرند، با استفاده از پانسمان‌های فوم با سوراخ روی محل زخم و کفش‌های دارای کفی مناسب تحت رفع فشار مناسب قرار می‌گیرند در صورت مناسب بودن بالینی، استفاده از دیگر وسایل رفع فشار مانند عصا، نیم کفش، نیم صندل و ویلچر در نظر گرفته می‌شود.

مطالعه بالینی

کارآزمایی بالینی فاز دوم یک مطالعه تصادفی، کنترل شده، تک سوکور، موازی، چند مرکزی بود که در آن ۵۹ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی به طور متوالی از چهار مرکز در کره انتخاب شدند. تجزیه و تحلیل بر اساس ساختار هدف درمانی اصلاح شده (mITT)[1] و ساختار پیش پروتکل اصلاح شده (mPPS)[2] به ترتیب بر روی داده‌های موجود از ۵۴ و ۳۹ مورد انجام شد.

1. Modified intent-to-treat set (mITT)

2. Modified per-protocol set (mPPS)



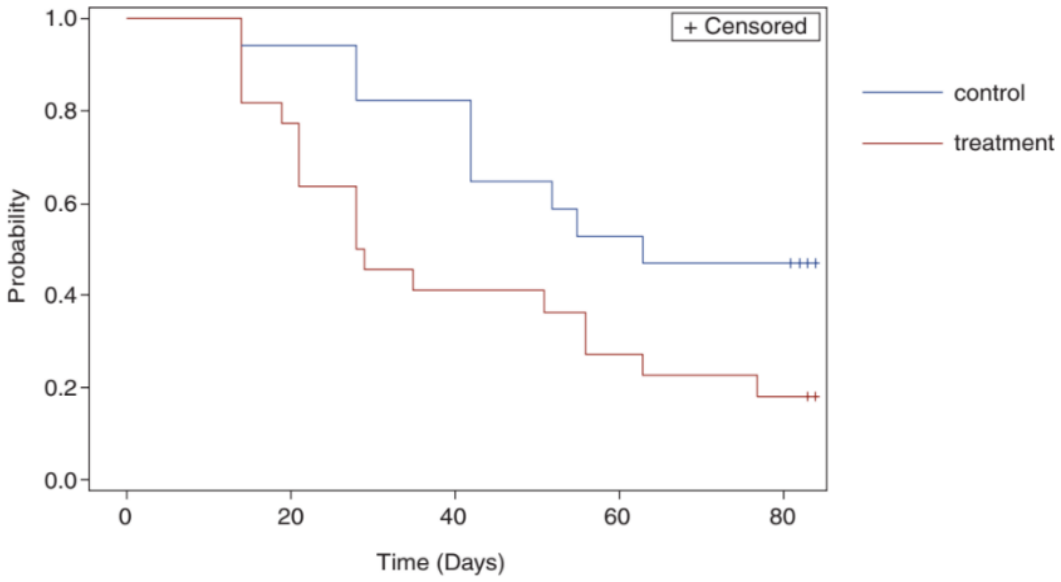
شکل ۳۹-۱۲. کاربرد ورق ASC آلوژنیک. (الف و ب) صفحه در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری می‌شود و به مدت ۱ تا ۲ دقیقه در دمای اتاق ذوب می‌شود. (ج و د) با توجه به اندازه و شکل زخم طراحی شده و مستقیماً به عنوان پانسمان اولیه روی بستر زخم استفاده می‌شود.

در گروه درمان، ورق ASC آلوژنیک استفاده شد و تعویض پانسمان در فواصل هفتگی برنامه ریزی شد. در گروه کنترل، یک فیلم پلی اورتان مشبک با چسب سیلیکونی (Mepitel, Mölnlycke Health Care) به عنوان پانسمان اولیه روی زخم استفاده شد. زخم‌ها به صورت هفتگی تا ویزیت هفته دوازدهم بررسی شدند. اثربخشی با استفاده از معیارهای اثربخشی اولیه و ثانویه ارزیابی گردید. معیار اثربخشی اولیه، درصد افرادی بود که در دوره مطالعه ۸ هفته‌ای به بسته شدن کامل زخم دست یافتند. معیارهای اثربخشی ثانویه عبارت بودند از نسبت افرادی که در طی یک دوره مطالعه ۱۲ هفته‌ای به بسته شدن کامل زخم دست یافتند، زمان مورد نیاز برای بسته شدن کامل زخم در بیمارانی که در عرض ۱۲ هفته به بهبودی کامل دست یافتند، میزان کاهش اندازه زخم از حالت پایه و نسبت افراد بر اساس درجه واگنر در هر هفته. علاوه بر این، آنالیزهای post hoc برای ارزیابی اثربخشی درمان و عوامل پیش آگهی مانند عمق و محل زخم انجام شد. اندازه زخم با استفاده از سیستم اندازه گیری زخم پلانیمتری دیجیتال Visitrak (Smith & Nephew, Hull, UK) تعیین شد. همچنین ایمنی در مقاطع زمانی مشخص شده با ارزیابی گزارش‌های عوارض جانبی، ارزیابی‌های آزمایشگاهی و علائم حیاتی کنترل شد. میزان افراد مبتلا که به بسته شدن کامل زخم در هفته ۸ دست یافتند، در گروه درمان ۷۳ درصد (۱۶/۲۲) و در گروه شاهد ۴۷ درصد (۸/۱۷) بود (p=۰/۱۰۲۳). برای نتایج معیارهای اثربخشی ثانویه، نسبت افراد مبتلا به بسته شدن کامل زخم در هفته ۱۲

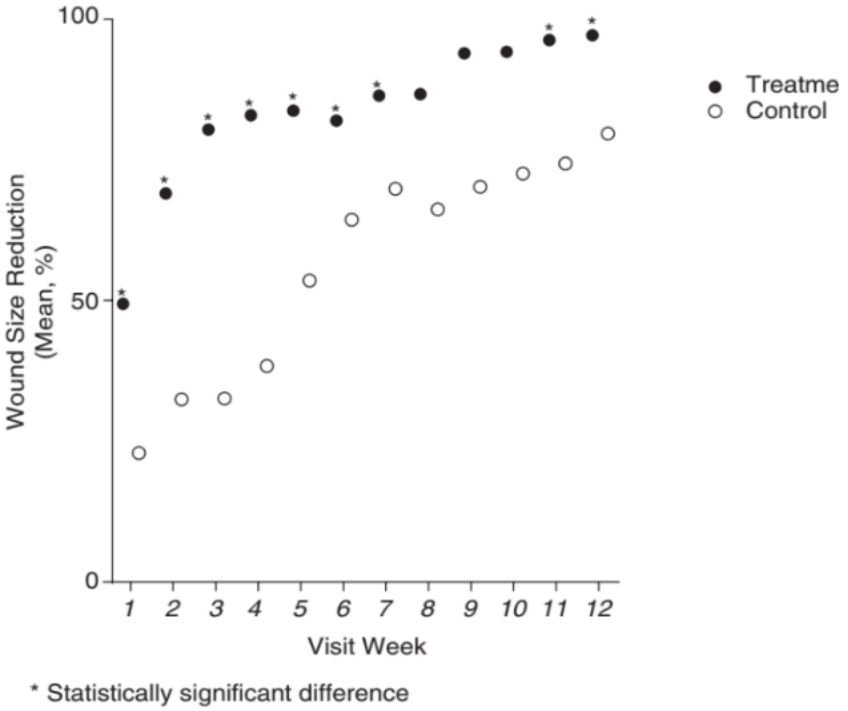
در گروه درمان ۸۲ درصد (۱۸/۲۲) و ۵۳ درصد (۹/۱۷) در گروه کنترل بود (p=۰/۰۵۲۷). میانگین زمان لازم برای بسته شدن کامل زخم در گروه درمان ۵/۳ ± ۴۰/۸ روز و در گروه شاهد ۳/۹ ± ۵۱/۲ روز بود (p<۰/۰۵). زمان متوسط تا ترمیم کامل زخم طبق کاپلان مایر برای گروه درمان ۲۸/۵ روز و برای گروه شاهد ۶۳ روز بود (p<۰/۰۵، شکل ۴۰-۱۲). میزان کاهش اندازه زخم در هفته ۱ در گروه درمان ۲۵/۷ ± ۴۹/۶ درصد و در گروه کنترل ۳۲/۲ ± ۲۳/۰ درصد بود (p<۰/۰۵). میزان کاهش اندازه زخم نیز در ۹ هفته از ۱۲ هفته مطالعه بین دو گروه از نظر آماری معنادار بود (شکل ۴۱-۱۲). آنالیزهای post hoc برای بررسی بیشتر سایر عوامل پیش آگهی مانند عمق زخم پایه و محل که ممکن است بر اثربخشی درمان تأثیر بگذارد، انجام شد (شکل ۴۲-۱۲).

مزایا

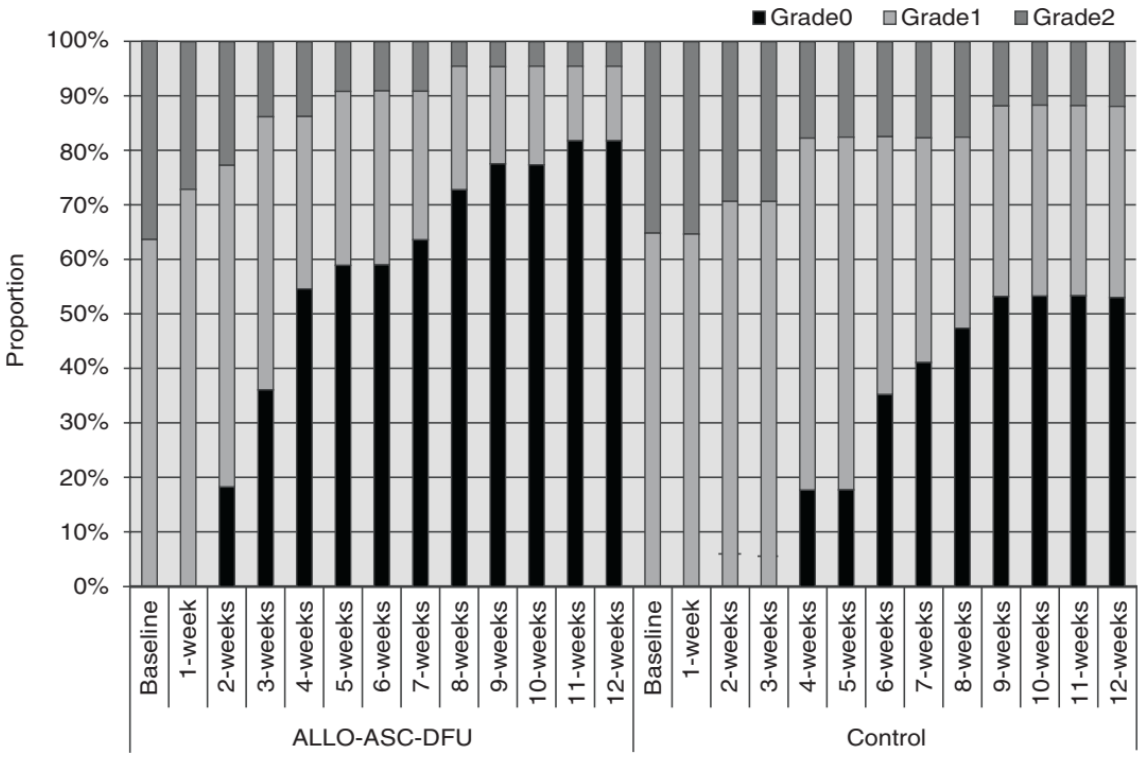
ASCهای کشت شده از یک اهداکننده‌ی آلوژنیک غیر مرتبط به دست می‌آیند. می‌توان آن‌ها را ذخیره کرد. بانک سلولی امکان تولید در مقیاس بزرگ را فراهم می‌کند و ورقه‌های ASC می‌توانند در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد ذخیره شوند. این ورقه‌ها برای مدت ۱۲ ماه پایدار است. ورق ASC آلوژنیک می‌تواند تا یکسال زنده مانی و قدرت اثر سلولی خود را حفظ کند و نیز ویژگی‌های خود را در طول حمل و نقل و ذخیره سازی حفظ کند. ورق، بلافاصله در دسترس است و استفاده از آن برای پزشکان و بیماران آسان است. برخلاف ASCهای اتولوگ، نیاز به بیوپسی وجود ندارد. بیماران نیازی به انتظار برای آماده سازی سلول‌ها ندارند. وقتی بیمار به کلینیک می‌رسد ورق ASC تقریباً آماده استفاده است.



شکل ۴۰-۱۲. نمودار کاپلان مایر که نتایج را در زمان بسته شدن زخم نشان می‌دهد.



شکل ۴۱-۱۲. میزان کاهش اندازه زخم از ابتدا در طول زمان.



شکل ۴۲-۱۲. نسبت درجه واگنر در هر هفته ویزیت.

MSCهای مشتق از مغز استخوان

MSCها به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و تعداد زیادی مقاله تحقیقاتی با استفاده از MSCهای مشتق شده از مغز استخوان (BM-MSCها)[1] برای بازسازی استخوان‌ها یا غضروف‌ها ارائه شده است. با این حال، بیشتر این مطالعات با سلول‌هایی که تحت شرایط کشت تمایزی نگهداری می‌شوند، انجام شده اند و تحقیقات کمی در مورد تأثیر پیوندBM-MSCها بر ترمیم زخم انجام شده است.

جداسازیBM-MSCها از دیگر سلول‌های مغز استخوان به دلیل تمایل آن‌ها به چسبیدن به پلاستیک ظرف کشت بافت نسبتاً آسان است. این سلول‌ها بسیاری از ویژگی‌های سلول‌های بنیادی برای بافت‌ها را دارند و می‌توان آن‌ها را تقریباً به عنوان مزانشیمی تعریف کرد، زیرا می‌توان آن‌ها را با کشت به استئوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها، آدیپوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و حتی میوبلاست‌ها تمایز داد. علاوه بر این، نشان داده شد که حتی پس از ۲۰ یا ۳۰ چرخه دو برابر شدن سلول‌ها در کشت، همچنان خواص سلول‌های بنیادی را حفظ می‌کنند. بنابراین، BM-MSCها یک مدل جذاب برای بررسی تمایز سلول‌های بنیادی ارائه می‌دهند، و BM-MSCها به طور بالقوه برای تعدادی از سلول درمانی‌ها مفید هستند.

BM-MSCهای کشت داده شده، ECMهایی را که شامل کلاژن نوع I، فیبرونکتین، کلاژن نوع IV و لامینین هستند، سنتز می‌کنند. سلول‌ها همچنین چندین سیتوکین ترشح می‌کنند. با این حال، مشخص نیست که این سیتوکین‌ها تا چه حد تولید می‌شوند، و هنوز بررسی نشده است که آیا این سیتوکین‌ها دارای ویژگی‌های برتری در ارتقای فرآیند ترمیم زخم نسبت به فیبروبلاست هایی که برای این منظور استفاده شده‌اند دارند یا خیر.

مؤلف این فرضیه را مطرح کرد که BM-MSCها و فیبروبلاست‌ها در توانایی شان برای تحریک ترمیم زخم متفاوت هستند و BM-MSCها باید فعالیت بیشتری نسبت به فیبروبلاست‌ها داشته باشند. اگر چنین باشد، روش سلول درمانی با استفاده از فیبروبلاست‌ها برای تحریک ترمیم زخم‌های مزمن می‌تواند با روش درمانی دیگری با اثر برتر جایگزین شود، که به طور بالقوه می‌تواند شامل استفاده ازBSCها در آینده باشد.

در این بخش، پتانسیل استفاده از BM-MSCها در درمان زخم‌های دیابتی نشان داده شده است. علاوه بر این، تجربیات بالینی مؤلف با BM-MSCها به طور خلاصه ارائه شده است.

مطالعه تجربی

مؤلف مطالعات پایه‌ای را برای مقایسه فعالیت ترمیم زخم BM-MSCها با فیبروبلاست‌ها در شرایط بیرون تنی و درون تنی انجام داد. در این تحقیق، کشت‌های BM-MSC در غیاب محرک‌های تمایز نگهداری شدند و تحت این شرایط، باید خواص سلول‌های بنیادی مزانشیمی را حفظ کنند.

فعالیت ترمیم زخم BM-MSCها در شرایط آزمایشگاهی

BM-MSCها کشت‌شده انسانی و فیبروبلاست‌های

1. Bone marrow derived MSCs (BM-MSCs)

درمـی گرفتـه شـده از همـان بیمـاران مـورد آزمـایش قـرار گرفتند. ایـن مطالعـه آزمایشـگاهی بـر روی تکثیـر سـلولی، سـنتز کـلاژن و تولیـد سـه فـاکتور رشـد bFGF، VEGF و TGF-β که در تـرمیم زخـم مـزمن مهـم در نظـر گرفتـه می‌شوند، متمرکز بود.

نتـایج مطالعـه آزمایشـگاهی تفـاوت زیـادی در تکثیـر سـلولی و ترشـح TFG-β نشـان نـداد. در مقابـل، میـزان سـنتز کـلاژن و سـطوح bFGF و VEGF در گـروه BM-MSC بسـیار بیشـتر از گـروه فیبروبلاسـت بـود. بـه طـور خـاص، سـطح VEGF در گـروه BM-MSC ۱۲ برابر بیشتر از گروه فیبروبلاست بود.

درمان BM-MSC برای فیبروبلاست‌های دیابتی در شرایط آزمایشگاهی

مطالعـه‌ای بـرای مقایسـه اثـر یـک آلوگرفـت BM-MSCهـا طبیعـی بـا فیبروبلاسـت‌های طبیعـی بـر فعالیـت فیبروبلاسـت‌های مشـتق شـده از بیمـاران دیـابتی در شـرایط آزمایشـگاهی طراحـی شـد. فیبروبلاسـت‌های دیابتی انسانی کشت داده شـدند و سـه گـروه مـورد بررسـی قـرار گرفتنـد: گـروه I، فقـط فیبروبلاسـت‌های دیـابتی. گـروه II، فیبروبلاسـت‌های دیـابتی کـه بـا فیبروبلاسـت‌های افـراد سـالم کشـت شـدند و گـروه III، فیبروبلاسـت‌های دیـابتی کـه بـا BM-MSCهـا طبیعـی کشـت شـدند. پـس از ۳ روز از دوره انکوباسـیون، تکثیـر سلولی و سنتز کـلاژن، کـه عوامـل اصـلی کمـک کننـده در تـرمیم زخـم هسـتند، انـدازه گیـری شـدند. گـروه III بالاترین سـطح تکثیـر سـلولی و سـنتز کـلاژن را نشـان داد و بـه دنبـال آن گروه‌هـای II و I قـرار گرفتنـد. ایـن نتـایج نشـان می‌دهـد کـه BM-MSCهـا در تحریـک فیبروبلاسـت‌های دیـابتی نسـبت بـه فیبروبلاسـت‌ها برتری دارند.

مطالعه آزمایشگاهی

یـک مطالعـه آزمایشـگاهی بـرای مقایسـه سـنتز کـلاژن، اپیتلیـالیزه شـدن و فعالیـت آنژیـوژنزBM-MSCهـا بـا فیبروبلاسـت‌ها و کنتـرل بـدون سـلول بـا اسـتفاده از مـدل‌های زخـم مـوش صـحرایی انجـام شـد. در مطالعـه آزمایشـگاهی، تفاوت‌هـای زیـادی در سـنتز کـلاژن، اپیتلیالیزه شدن و آنژیـوژنزدر بـین سـه گـروه مشـاهده شـد. گـروه BM-MSC بهتـرین نتـایج را نشـان داد و پـس از آن گـروه فیبروبلاسـت و سـپس گـروه بـدون سـلول قـرار گرفتند.

ایـن نتـایج نشـان می‌دهـد کـه پتانسـیل BM-MSC در تسریع ترمیم زخم ممکـن اسـت نسـبت بـه فیبروبلاسـت‌ها برتـر باشـد و احتمـالاً BM-MSCهـا ممکـن اسـت بـه عنوان جایگزینی بـرای فیبروبلاسـت‌ها کـه در حـال حاضـر برای ترمیم زخم استفاده می‌شوند، به کار روند.

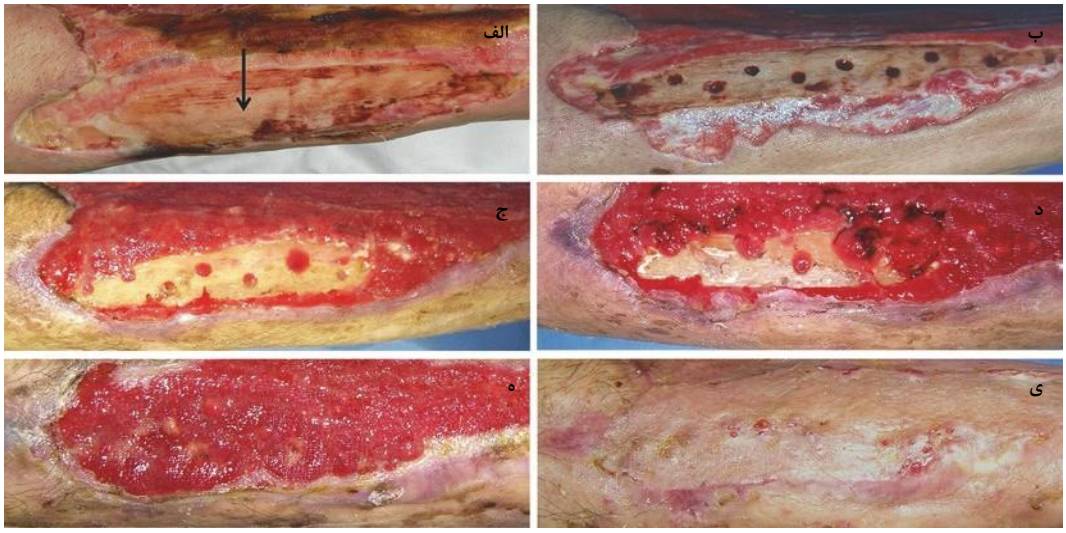
تجربه بالینی

در حـال حاضـر، بـه دلیـل مشـکلات مربـوط بـه تأییـد FDA، اسـتفاده از BM-MSCهـای کشـت شـده بـه منظـور تـرمیم زخـم بـرای پزشـک دشـوار اسـت. مؤلـف از درمـان BM-MSC بـا BM-MSCهـای کشـت نشـده در مـوارد منتخـب بـا اسـتخوان در معـرض دیـد روی بسـتر زخـم، بـه ویـژه در ناحیـه تیبیـا اسـتفاده کـرد. BSCهـا در اسـتخوان درشـت نـی را می‌تـوان بـا سـوراخ کـردن اسـتخوان خـارج کـرد و سـپس روی بسـتر زخـم ناحیـه اسـتخوانی در معـرض دیـد قـرار داد. نتـایج مطلـوب بـود (شکل‌های ۴۳-۱۲، ۴۴-۱۲، و ۴۵-۱۲).

MSCهای مشتق از خون بند ناف

همـانطور کـه توضـیح داده شـد، BM-MSCهـای انسـانی پتانسـیل زیـادی بـرای تـرمیم زخـم دارنـد. بـا ایـن حـال،

تعداد MSCها در مغـز اسـتخوان بـا افـزایش سـن کـاهش می‌یابد و تهیه آن‌هـا یـک روش تهـاجمی اسـت. عـلاوه بـر ایـن، در حـال حاضـر، بـه دلیـل مسـائل مربـوط بـه تأییـد FDA، اسـتفاده از BM-MSCهـای کشـت شـده بـرای ترمیم زخم برای پزشکان دشوار است.



شکل ۴۳-۱۲. (الف) یک زخم بزرگ روی ساق پا با استخوان تیبیا در معرض دید (پیکان) (ب) سوراخ کردن استخوان برای خارج کردن BM-MSCها (ج-ه) ۲، ۳ و ۴ هفته پس از شکافتن. بافت جوانه‌ای از محل‌های سوراخ تشکیل شد (و) زخم توسط پیوند پوست بسته شد.



شکل ۴۴-۱۲. (الف و ب) نماهای قبل از عمل (ج و د) نماهای پس از درمان BM-MSC



شکل ۴۵-۱۲. (الف) نمای قبل از عمل (ب) پس از دبریدمان و سوراخ کردن استخوان تیبیا (ج و د) ۳ و ۵ هفته پس از درمان BSC (ه) زخم با پیوند پوست با موفقیت ترمیم یافت.

در همین حال، یک داروی تجاری جدید با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف انسان (hUCB-MSCها)[1] توسط FDA کره ساخته و تایید شده است تا به بازسازی غضروف زانو کمک کند. ترکیبی از hUCB-MSCها و هیالورونات سدیم (CARTISTEM®, Medipost, Seoul, Korea) برای استفاده به عنوان یک داروی سلولی تک دوز برای بازسازی غضروف در افراد مبتلا به نقص غضروف زانو ناشی از پیری، تروما یا بیماری‌های دژنراتیو در نظر گرفته شده است. با تایید FDA کره، CARTISTEM® به اولین داروی آلوژنیک آماده‌ی مصرف سلول‌های بنیادی در جهان تبدیل شده است و اکنون در کره در دسترس است.

UCB-MSCهای انسانی را می‌توان بدون مشکل اخلاقی مهم در مقادیر انبوه به دست آورد. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی خون بند ناف نسبت به MSCها بالغ، نابالغ تر هستند و به راحتی در شرایط آزمایشگاهی تکثیر می‌شوند. از آن جایی که سیستم ایمنی تمایز نیافته است، پیوند موفقیت آمیز بدون رد گزارش شده است. بنابراین، اگر hUCB-MSCها پتانسیل ترمیم زخم بالاتری نسبت به فیبروبلاست‌ها داشته باشند، جایگزین‌های درمی با مهندسی زیستی مبتنی بر فیبروبلاست‌های آلوژنیک یا اتولوگ، که منابع اصلی سلولی در محصولات سلول درمانی تجاری آماده برای درمان زخم‌های دیابتی هستند، می‌توانند با UCB-MSCها که درمان برتر هستند، جایگزین شوند.

برخی از محققان گزارش کرده اند که UCB-MSCها می‌توانند ترمیم زخم را بهبود بخشند. ژائو و همکاران[2] نشان دادند که hUCB-MSCها به طور اختصاصی در بافت زخم هدف قرار می‌گیرد و ممکن است باعث اپیتلیالیزه شدن زخم پای دیابتی در موش صحرایی شوند. لو و همکاران[3] نشان دادند که استفاده موضعی hUCB-MSCها نه تنها می‌تواند سرعت بهبود زخم را

1. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells (hUCB-MSCs)

2. Zhao et al.
3. Luo et al.

تسریع کند، بلکه کیفیت ترمیم زخم در موش‌ها را نیز بهبود می‌بخشد. تارک و همکاران[1] از موش دیابتی به عنوان مدلی برای تأخیر در ترمیم زخم استفاده کردند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که hUCB-MSCها بر اساس سطوح TGF-β تأثیر مثبتی بر ترمیم زخم دارند. هر چند، اکثر مطالعات hUCB-MSCها مطالعات حیوانی هستند و مکانیسم‌های زمینه‌ای هنوز مشخص نشده اند. علاوه بر این، هیچ تحلیل مقایسه‌ای برای ارزیابی فعالیت ترمیم زخم hUCB-MSCها و فیبروبلاست‌ها انجام نشده است.

مطالعه تجربی

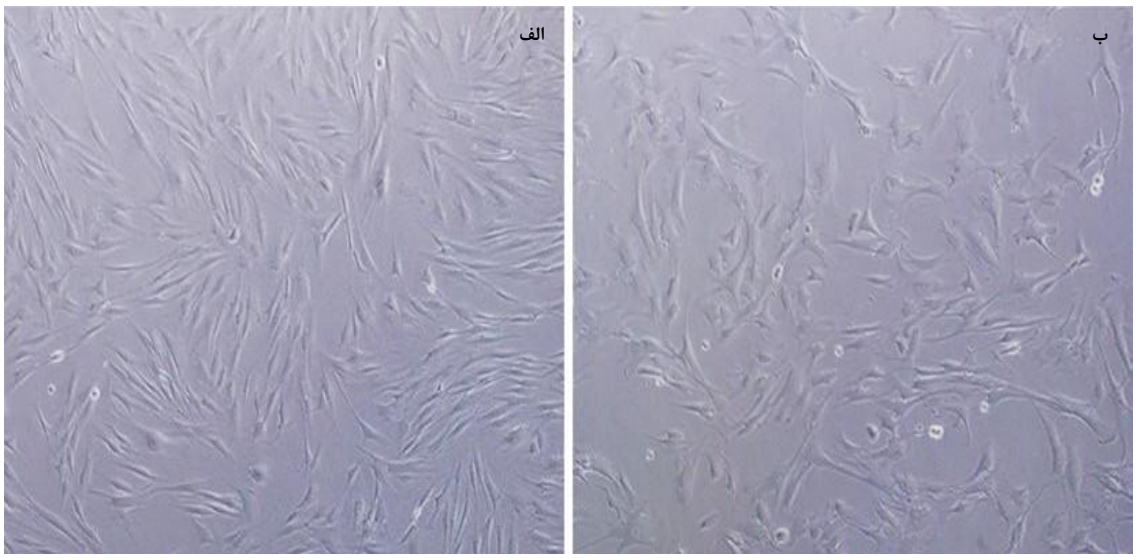
گروه مؤلف یک مطالعه آزمایشگاهی را برای مقایسه فعالیت ترمیم زخم hUCB-MSCها با فیبروبلاست‌های سالم و دیابتی انجام دادند. فیبروبلاست‌های سالم و دیابتی به ترتیب به عنوان نماینده منابع سلولی برای فیبروبلاست‌های آلوژنیک و اتولوگ در بیماران دیابتی استفاده شدند. بیشترین تفاوت در ترشح VEGF و bFGF نشان داده شد. hUCB-MSCها مقادیر قابل توجه بالاتری از VEGF و bFGF را در مقایسه با هر دو فیبروبلاست سالم و دیابتی تولید کردند.

به ویژه سطوح VEGF مشاهده شده قابل توجه بود. FGF پایه، یک فاکتور رشد آنژیوژنز است که تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند، یک واسطه کارآمد برای فعالیت VEGF است. VEGF، خانواده‌ای از فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت، آنژیوژنز و تکثیر سلول‌های اندوتلیال را القا می‌کند و در عین حال نفوذپذیری عروق را تحریک می‌کند. علاوه بر این، VEGF می‌تواند باعث اتساع عروق شود. همچنین می‌تواند مهاجرت سلولی را تحریک کرده و آپوپتوز را مهار کند. VEGF و bFGF فاکتورهای آنژیوژنز قوی هستند. آنژیوژنز یک مرحله اساسی در روند ترمیم زخم، به ویژه در ترمیم زخم‌های مزمن است. نئوواسکولاریزاسیون، تشکیل رگ‌های خونی جدید، برای حفظ بافت‌های جوانه‌ای تازه تشکیل شده و بقای کراتینوسیت‌ها ضروری است. این مطالعه نشان داد که انتظارات موجهی برای استفاده از hUCB-MSCها در ترمیم زخم وجود دارد، زیرا این سلول‌ها پتانسیل لازم برای القاء نئوواسکولاریزاسیون و آزادسازی فاکتورهای رشد لازم و سیتوکین‌ها مورد نیاز را دارند. hUCB-MSCها نسبت به فیبروبلاست‌های دیابتی در سنتز کلاژن برتری داشتند، اما نسبت به فیبروبلاست‌های سالم نه. تکثیر سلولی و تولید TGF-β تفاوت معناداری نداشتند. این نتایج نشان داد که سلول درمانی با استفاده از hUCB-MSCها ممکن است نسبت به درمان فیبروبلاست‌های آلوژنیک یا اتولوگ برای ترمیم زخم دیابت، به ویژه در آنژیوژنز، برتر باشد.

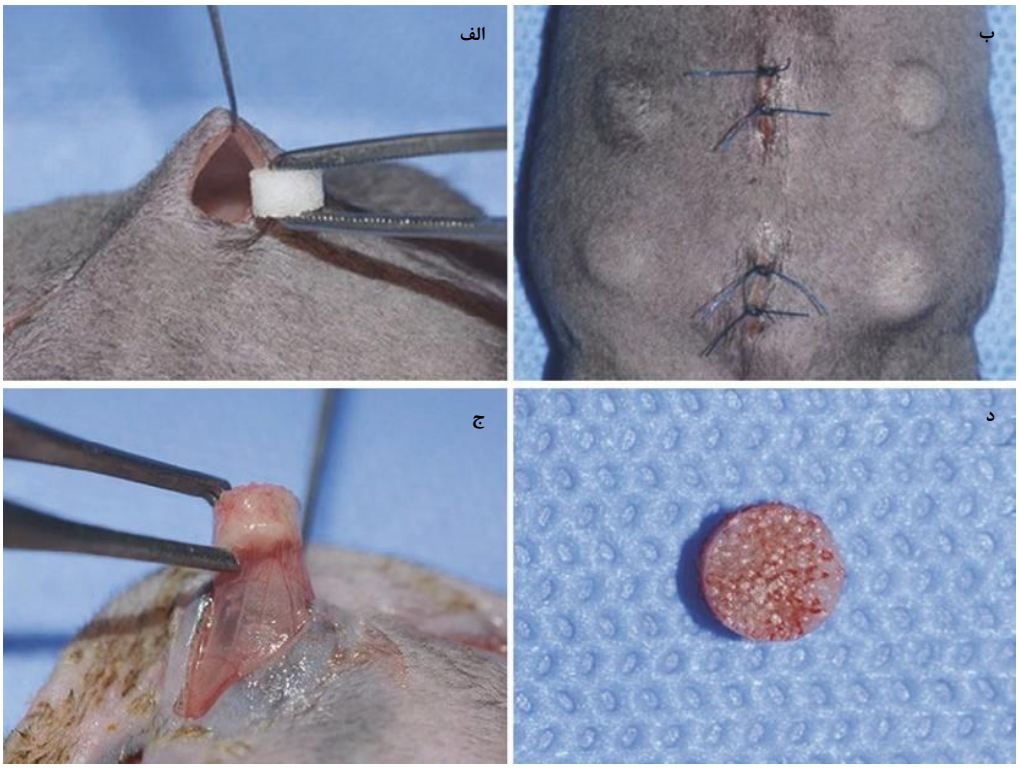
بر اساس نتایج مطالعه، مطالعه آزمایشگاهی دیگری برای مقایسه اثر درمانی hUCB-MSCها با فیبروبلاست‌ها بر ترمیم زخم دیابتی طراحی شده است. فیبروبلاست‌های دیابتی همراه با فیبروبلاست‌های سالم یا hUCB-MSCها کشت داده شدند. پنج گروه مورد بررسی قرار گرفتند: گروه I، فیبروبلاست‌های دیابتی بدون کشت مشترک. گروه‌های IIو III فیبروبلاست‌های دیابتی که همراه با فیبروبلاست‌های سالم یا hUCB-MSCها کشت داده شدند و گروه‌های IV وV که هیچ سلولی با فیبروبلاست‌های سالم یا hUCB-MSCها کشت داده نشد. پس از انکوباسیون

1. Tark et al.

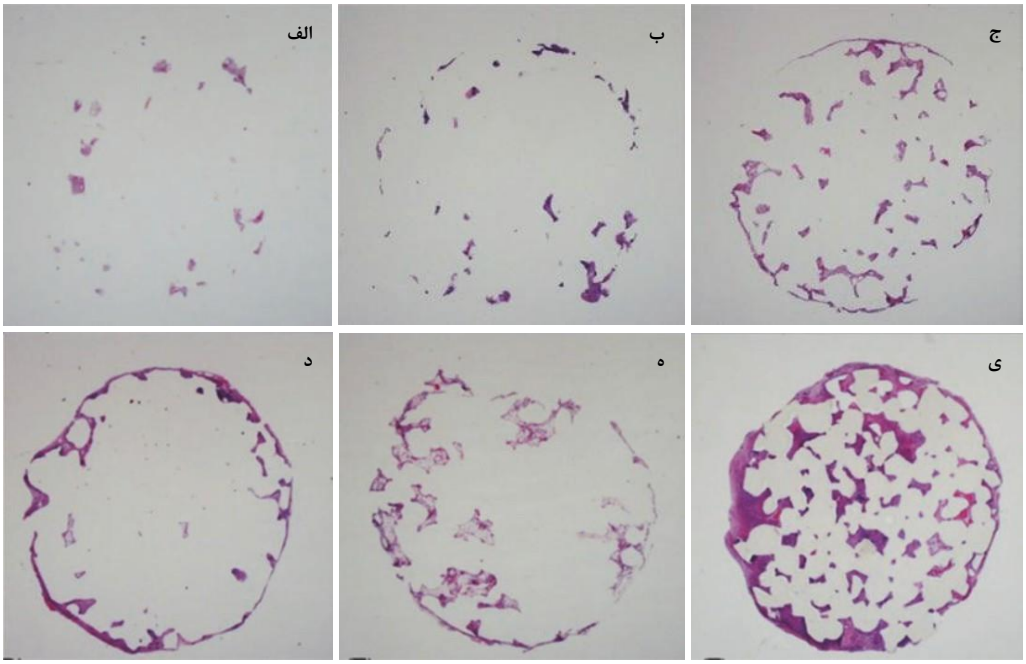
۳ روزه، تکثیر سلولی، سطح سنتز کلاژن و سطوح گلیکوزآمینوگلیکان که عوامل اصلی در ترمیم زخم هستند، اندازه‌گیری شدند. به عنوان نتایج، گروه تحت درمان با hUCB-MSCها تکثیر سلولی، سنتز کلاژن و سطح گلیکوزآمینوگلیکان بالاتر از گروه تحت درمان با فیبروبلاست را نشان داد. به طور خاص، تفاوت‌های آماری قابل توجهی در سنتز کلاژن و سطوح گلیکوزامینوگلیکان وجود داشت (به ترتیب P=۰/۰۲۹ و P=۰/۰۱۹). با این حال، ترمیم زخم در داخل بدن یک فرآیند پیچیده است که شامل عوامل متعددی است. بنابراین، یک مطالعه حیوانی برای مقایسه اثرات hUCB-MSCها و فیبروبلاست‌ها بر ترمیم زخم دیابتی انجام شد (شکل ۴۶-۱۲). این مطالعه به ویژه بر روی سنتز کلاژن و آنژیوژنز که از عوامل مهم مؤثر بر ترمیم زخم دیابتی در نظر گرفته می‌شوند، تمرکز داشت. روی دیسک‌های پلی اتیلن متخلخل، فیبروبلاست‌ها یاhUCB-MSC ها بارگذاری شد و در گروه سوم که به عنوان کنترل عمل می‌کرد، سلولی بارگذاری نشد. دیسک‌ها سپس در پشت موش‌های دیابتی ایمپلنت شدند. در طول هفته اول و دوم پس از ایمپلنت، دیسک‌ها برداشت شدند و سطح کلاژن و تراکم میکروواسکولار مقایسه شدند (شکل ۴۷-۱۲). به عنوان نتایج، هفته دوم پس از ایمپلنت، گروه hUCB-MSC بالاترین سطح کلاژن (۸/۹ ± ۱۱۷/۷ نانوگرم در میلی لیتر) را نشان داد، و پس از آن گروه فیبروبلاست (۵/۲ ± ۸۳/۲ نانوگرم در میلی لیتر) و گروه بدون سلول (۴/۷ ± ۶۰ نانوگرم در میلی لیتر) قرار گرفتند (شکل ۴۸-۱۲). در دوره‌های آنژیوژنز، در هفته دوم ایمپلنت تراکم میکروواسکولار در گروه hUCB-MSC ۵۶/۸±۱۶/۴ نسبت به گروه فیبروبلاست (۴/۰ ± ۱۴/۳) و پس از آن نسبت به گروه بدون سلول (۲/۱ ± ۵/۷) بیشتر بود (شکل ۴۹-۱۲). hUCB-MSCهای انسانی از نظر اثرشان بر ترمیم زخم‌های دیابتی در شرایط دورن تنی نسبت به فیبروبلاست‌ها برتری دارند.



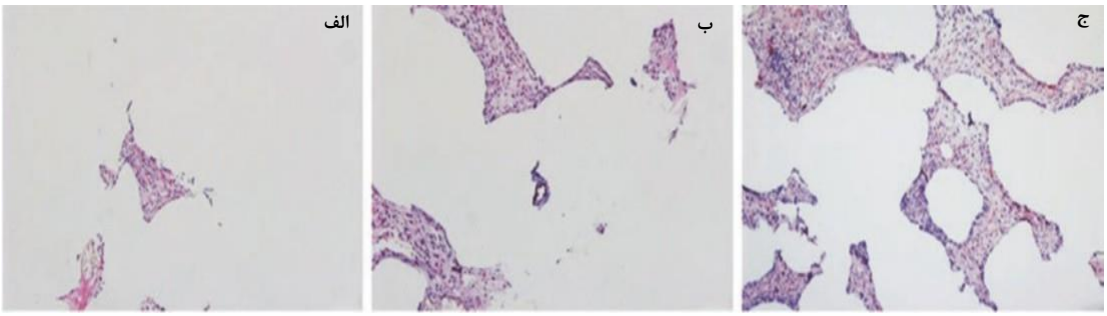
شکل ۴۶-۱۲. مورفولوژی سلولی فیبروبلاست‌های درمی و hUCB-MSCها انسانی (۲۰۰ × میدان بزرگنمایی). الف) فیبروبلاست‌ها (ب) hUCB-MSCها.



شکل ۴۷-۱۲. (الف) دیسک‌های پلی اتیلن در پشت موش‌های دیابتی ایمپلنت شدند (ب) زخم‌ها ترمیم شدند (ج) در هفته دوم پس از ایمپلنت، دیسک‌های ایمپلنت شده برداشته شدند. رشد بافت همبند و نئوواسکولاریزاسیون در منافذ دیسک پلی اتیلن مشاهده شد (د) دیسک پس از حذف بافت نرم اطراف.



شکل ۴۸-۱۲. بافت شناسی (۴۰ × میدان بزرگنمایی) برای سنتز کلاژن. بافت‌های فیبری حاوی الیاف کلاژن به صورت مواد صورتی در این تصویر دیده می‌شوند. بالا: در هفته اول پس از ایمپلنت. (الف) گروه کنترل (ب) گروه فیبروبلاست (ج) گروه UCB-MSC انسانی. زیر: در هفته دوم پس از ایمپلنت (د) گروه کنترل (ه) گروه فیبروبلاست (ی) گروه UCB-MSC انسانی.



شکل ۴۹-۱۲. تراکم میکروواسکولار در هفته دوم پس از ایمپلنت تحت ۱۰۰ × میدان بزرگنمایی (الف) گروه کنترل (ب) گروه فیبروبلاست (ج) گروه UCB-MSC انسانی.

مزایا

MSCها جداشده از خون بند ناف انسانی به راحتی قابل دسترس و خالص سازی هستند. زیرا hUCB-MSCها غنی هستند، به راحتی جمع آوری می‌شوند و در شرایط کشت آزمایشگاهی مناسب تا چهار برابر تعداد سلول‌ها در عرض ۳ تا ۵ روز تکثیر می‌شوند، آن‌ها می‌توانند در مقیاس بزرگتر تولید شوند. مهمترین مزیت hUCB-MSCها ایمنوژسیتی بسیار پایین آن هاست که مزایای بالینی بالقوه‌ای را برای بیماران فراهم می‌کند. پتانسیل رد پیوند به دلیل مانع ایمونولوژیکی تحمیل شده توسط عدم تطابق HLA، ممکن است مانع کاربرد بالینی hUCB-MSCها شود. با این حال، ویژگی‌های تعدیل کنندگی ایمنی hUCB-MSCها، به یک منبع سلولی آلوژنیک اجازه درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی را می‌دهد. اوه و همکاران[1] نشان دادند که hUCB-MSCها می‌توانند پاسخ آلوژنیک لنفوسیت‌های انسانی را سرکوب کنند، زیرا تکثیر آن‌ها را سرکوب کرده و تولید سیتوکین‌های تحریک کننده ایمنی را کاهش می‌دهند. لی و همکاران[2] از یک مدل موش انسانی شده برای ارائه شواهدی مبنی بر ایمنوژسیتی پایین hUCB-MSCهای آلوژنیک و حفظ آن‌ها در شرایط درون تنی استفاده کردند. داده‌های آن‌ها نشان داد که hUCB-MSCها برای استفاده در درمان‌های سلولی آلوژنیک از نظر ایمونولوژیکی ایمن هستند.

معایب بالقوه سلول‌های اتولوگ می‌تواند در بیماران با زخم‌های مزمن، به دلیل کاهش فعالیت سلولی، به خوبی نمایان شود. به عنوان مثال، حتی BM-MSCها در بیماران با زخم‌های مزمن رشد کمتری در کشت نشان می‌دهند. مزایای درمانی استفاده از MSCهای آلوژنیک از اهداکنندگان سالم ممکن است از مزایای درمانی MSCهای اتولوگ حاصل از بیماران با زخم مزمن بیشتر باشد. بنابراین، UCB-MSCهای انسانی، نسبت به BM-MSCها یا سایر سلول‌های سوماتیک، ممکن است انتخاب ترجیحی در محصولات مهندسی زیستی مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای ترمیم زخم بدون در نظر گرفتن وضعیت سلامت کلی گیرنده باشند.

محدودیت‌ها

برای اثبات اثر سلول درمانی با قطعیت بیشتر، ممکن است مطالعات بیشتری با نمونه بزرگتری از بیماران

1. Oh et al.
2. Lee et al.

مورد نیاز باشد. علاوه بر این، برای ایجاد روش سلول درمانی به عنوان یک درمان استاندارد، تحقیقات بیشتری لازم است. ابتدا، مطالعات بیشتری برای تعیین تعداد سلول‌های پیوندی مورد نیاز برای ترمیم مؤثر زخم مورد نیاز است. دوم، برای تعیین سرنوشت سلول‌های پیوندی روی سطح زخم مطالعات بیشترضروری است. سوم، اطلاعات بیشتری در مورد فراوانی کاربرد سلول مورد نیاز است. همچنین برای تعیین فاصله بهینه برای کاربرد سلولی مطالعات بیشتری ضروری است. کاربرد بیشتر ممکن است مزیت تحریک دوره‌ای سلول‌ها را که در داخل زخم قرار دارند به همراه داشته باشد. هنوز مشخص نیست که کدام گزینه از نظر ترمیم زخم بهتر است، به طور مثال استفاده مکرر از تعداد کمی سلول یا یک بار استفاده از تعداد زیادی سلول. چهارم، مطالعات بیشتر در مورد مدت زمان نگهداری سلول‌ها پس از برداشت و حفظ زنده ماندن آن‌ها مورد نیاز است. پنجم، برخی از سلول درمانی‌ها باید توسط FDA تایید شوند. در آخر، باید تاکید کرد که سلول درمانی باید در کنار سایر اصول استاندارد مدیریت زخم، از جمله دبریدمان، کنترل عفونت، رفع فشار، و بازسازی مجدد عروق استفاده شود.

مطالعه بیشتر

Alon T, Hemo I, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. Nat Med. 1995;1: 1024–8.

Altman RD, Moskowitz R. A randomized clinical trial of intra-articular sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee: a summary. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 1999;28:3–4.

Argibay B, Trekker J, Himmelreich U, et al. Intraarterial route increases the risk of cerebral lesions after mesenchymal cell administration in animal model of ischemia. Sci Rep. 2017; 7:40758.

Atit RP, Crowe MJ, Greenhalgh DG, et al. The Nf1 tumor suppressor regulates mouse skin wound healing, fibro- blast proliferation, and collagen deposited by fibroblasts. J Invest Dermatol. 1999;112:835–42.

Atri SC, Misra J, Bisht D, et al. Use of homologous plate- let factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers. Surgery. 1990; 108:508–12.

Ballard JL, Eke CC, Tj B, et al. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. J Vasc Surg. 1995; 22:485–90. discussion. 490–82.

Bateman ME, Strong AL, Gimble JM, et al. Concise review: using fat to fight disease: a systematic review of nonhomologous adipose-derived stromal/stem cell therapies. Stem Cells. 2018;36(9):1311–28.

Beaulieu MJ, Li H, Bergeron J, et al. Involvement of male- specific minor histocompatibility antigen HY in epidermal equivalent allograft rejection. Cell Transplant. 1998; 7:11–23.

Belgore F, Lip GYH, Blann AD. Basic fibroblast growth factor induces the secretion of vascular endothelial growth factor by human aortic smooth muscle cells but not by endothelial cells. Eur J Clin Investig. 2003; 33:833–9.

Bell E, Sher S, Hull B, et al. The reconstitution of living skin. J Invest Dermatol. 1983; 81:2s–10s.

Bello YM, Falabella AF, Eaglstein WH, Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. Am J Clin Dermatol. 2001; 2:305–13.

Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing-when and how? J Clin Epidemiol. 2001; 54:343–9.

Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, et al. Growth fac- tors in the treatment of diabetic foot ulcers. Br J Surg. 2003; 90:133–46.

Berghaus A, Mulch G, Handrock M. Porous polyethylene and Proplast: their behavior in a bony bed. Arch Otorhinolaryngol. 1984; 240:115–23.

Bolívar Flores J, Poumian E, Marsch Moreno M, et al. Use of cultured human epidermal keratinocytes for allografting burns and conditions for temporary banking of the cultured allografts. Burns. 1990; 16:3–8.

Bolívar-Flores YJ, Kuri-Harcuch W. Frozen allogeneic human epidermal cultured sheets for the cure of com- plicated leg ulcers. Dermatol Surg. 1999; 25:610–7.

Bolton LL. Quality randomized clinical trials of topical diabetic foot ulcer healing agents. Adv Wound Care (New Rochelle). 2016; 5:137–47.

Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. Stem Cell Res Ther. 2017; 8:145.

Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005;366: 1719–24.

Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). Cytotherapy. 2013; 15:641–8.

Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, et al. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. Burns. 2009; 35:171–80.

Braye F, Pascal P, Bertin-Maghit M, et al. Advantages of using a bank of allogenic keratinocytes for the rapid coverage of extensive and deep second-degree burns. Med Biol Eng Comput. 2000; 38:248–52.

Briscoe DM, Dharnidharka VR, Isaacs C, et al. The allogeneic response to cultured human skin equivalent in the hu-PBL-SCID mouse model of skin rejection. Transplantation. 1999; 67:1590–9.

Brychta P, Suchánek I, Ríhová H, et al. Cultured epidermal allografts for the treatment of deep dermal burns. Acta Chir Plast. 1995; 37:20–4.

Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing: current biology. World J Surg. 2003; 27:54–61.

Cabrera C, Carriquiry G, Pierinelli C, et al. The role of biologically active peptides in tissue repair using umbilical cord mesenchymal stem cells. Ann N Y Acad Sci. 2012; 1270:93–7.

Cao Y, Gang X, Sun C, et al. Mesenchymal stem cells improve healing of diabetic foot ulcer. J Diabetes Res. 2017;2017:9328347.

Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers. Diabetes Care. 2003; 26:2853–9.

Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, et al. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. Wound Repair Regen. 2008; 16:19–22.

Carstens MH, Gomez A, Cortes R, et al. Non-reconstructable peripheral vascular disease of the lower extremity in ten patients treated with adipose-derived stromal vascular fraction cells. Stem Cell Res. 2017; 18:14–21.

Ceserani V, Ferri A, Berenzi A, et al. Angiogenic and anti- inflammatory properties of micro-fragmented fat tis- sue and its derived mesenchymal stromal cells. Vasc Cell. 2016; 8:3.

Chotinantakul K, Dechsukhum C, Dejjuy D, Leeanansaksiri W. Enhancement of wound closure in diabetic mice by ex vivo expanded cord blood CD34+ cells. Cell Mol Biol Lett. 2013; 18:263–83.

Cianfarani F, Toietta G, Di Rocco G, et al. Diabetes impairs adipose tissue-derived stem cell function and efficiency in promoting wound healing. Wound Repair Regen. 2013; 21:545–53.

Claudius C, Ralf H. Adult stem cell in regenerative medicine and reconstructive surgery. J Surg Res. 2005; 124:201–8. Cleveland EC, Albano NJ, Hazen A. Roll, spin, wash, or filter? Processing of lipoaspirate for autologous fat grafting: an updated, evidence-based review of the literature. Plast Reconstr Surg. 2015; 136:706–13.

Collinson DJ, Donnelly R. Therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease: can biotechnology pro- duce an effective collateral circulation? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004; 28:9–23.

Conget PA, Minguell JJ. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal pro- genitor cells. J Cell Physiol. 1999; 181:67–73.

Costa M, Cerqueira MT, Santos TC, et al. Cell sheet engineering using the stromal vascular fraction of adipose tissue as a vascularization strategy. Acta Biomater. 2017; 55:131–43.

Crovetti G, Martinelli G, Issi M, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apher Sci. 2004; 30:145–51.

De Loecker W, Koptelov VA, Grischenko VI, et al. Effects of cell concentration on viability and metabolic activity during cryopreservation. Cryobiology. 1998; 37:103–9.

De Ugarte DA, Ashjian PH, Elbarbary A, et al. Future of fat as raw material for tissue regeneration. Ann Plast Surg. 2003a; 50:215–9.

De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. Cells Tissues Organs. 2003b; 174:101–9.

Dickson MC, Martin JS, Cousins FM, et al. Defective haematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor-beta 1 knock out mice. Development. 1995; 121:1845–54.

DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, et al. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, multi-Centre clinical trial in 80 patients. Int Wound J. 2018; 15(6):950–7.

Edelman D, Hough DM, Glazebrook KN, et al. Prognostic value of the clinical examination of the diabetic foot ulcer. J Gen Intern Med. 1997; 12:537–43.

Edmonds M, European and Australian Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study Group. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Int J Low Extrem Wounds. 2009; 8:11–8.

Elabd C, Chiellini C, Massoudi A, et al. Human adipose tissue-derived multipotent stem cells differentiate in vitro and in vivo into osteocyte-like cells. Biochem Biophys Res Commun. 2007; 361:342–8.

Elsharawy MA, Naim M, Greish S. Human CD34+ stem cells promote healing of diabetic foot ulcers in rats. Interact

Cardiovasc Thorac Surg. 2012; 14:288–93.

Embil JM, Papp K, Sibbald G, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) for healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-label clinical evaluation of efficacy. Wound Repair Regen. 2000; 8:162–8.

Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. Plast Reconstr Surg. 2004; 114:1502–8.

Erdag G, Morgan JR. Allogeneic versus xenogeneic immune reaction to bioengineered skin grafts. Cell Transplant. 2004; 13:701–12.

Falanga V. Wound healing and its impairment in the dia- betic foot. Lancet. 2005; 366:1736–43.

Falanga V, Margolis D, Alvarez O, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human skin equivalent Investigators group. Arch Dermatol. 1998; 134:293–300.

Feng J, Doi K, Kuno S, et al. Micronized cellular adipose matrix as a therapeutic injectable for diabetic ulcer. Regen Med. 2015; 10:699–708.

Gibran NS, Jang YG, Isik FF, et al. Diminished neuropeptide levels contribute to the impaired cutaneous healing response associated with diabetes mellitus. J Surg Res. 2002; 108:122–8.

Gohari S, Gambla C, Healey M, et al. Evaluation of tissue-engineered skin (human skin substitute) and secondary intention healing in the treatment of full thickness wounds after Mohs micrographic or excisional surgery. Dermatol Surg. 2002; 28:1107–14.

Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus.Clin Plast Surg. 2003; 30:37–45.

Han SK, Kim WK. Revisiting fresh fibroblast allograft as a treatment for diabetic foot ulcers. Plast Reconstr Surg. 2009; 123:88e–9e.

Han SK, Choi KJ, Kim WK. Clinical application of fresh fibroblast allografts for the treatment of diabetic foot ulcers: a pilot study. Plast Reconstr Surg. 2004; 114:1783–9.

Han SK, Yoon TH, Lee DG, et al. Potential of human bone marrow stromal cells to accelerate wound healing in vitro. Ann Plast Surg. 2005; 55:414–9.

Han SK, Chun KW, Gye MS, et al. The effect of human bone marrow stromal cells and dermal fibroblasts on angiogenesis. Plast Reconstr Surg. 2006; 117:829–35. Han SK, Kim DW, Jeong SH, et al. Potential use of blood bank platelet concentrates to accelerate wound healing of diabetic ulcers. Ann Plast Surg. 2007; 59:532–7.

Han SK, Kim HS, Kim WK. Efficacy and safety of fresh fibroblast allografts in the treatment of diabetic foot ulcers. Dermatol Surg. 2009; 35:1342–8.

Han SK, Kim HR, Kim WK. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells. A pilot study. Wound Repair Regen. 2010; 18:342–8.

Hansen SL, Young DM, Boudreau NJ. HoxD3 expression and collagen synthesis in diabetic fibroblasts. Wound Repair Regen. 2003; 11:474–80.

Harrison RD, Gratzer PF. Effect of extraction protocols and epidermal growth factor on the cellular repopulation of decellularized anterior cruciate ligament allografts. J Biomed Mater Res. 2005; 15:841–54.

Hartlapp I, Abe R, Saeed RW, et al. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo. FASEB J. 2001; 15:2215–24.

Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, et al. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of 1-latate. Wound Repair Regen. 1998; 6:135–41.

Horch RE, Kopp J, Kneser U, et al. Tissue engineering of cultured skin substitutes. J Cell Mol Med. 2005; 9:592–608.

Huebner AR, Fina AD. The stochastically curtailed generalized likelihood ratio: A new termination criterion for variable-length computerized classification tests. Behav Res Methods. 2015; 47:549–61.

Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford). 1999; 38:602–7.

Jeong SH, Han SK, Kim WK. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood Bank platelet concentrate. Plast Reconstr Surg. 2010; 125:944–52.

Jin E, Chae DS, Son M, et al. Angiogenic characteristics of human stromal vascular fraction in ischemic hindlimb. Int J Cardiol. 2017; 234:38–47.

Jung JA, Yoon YD, Lee HW, et al. Comparison of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells with healthy fibroblasts on wound-healing activity of diabetic fibroblasts. Int Wound J. 2018;15(1):133–9.

Kaigler D, Krebsbach PH, Polverini PJ, et al. Role of vascular endothelial growth factor in bone marrow stromal cell modulation of endothelial cells. Tissue Eng. 2003; 9:95–103.

Kaisang L, Siyu W, Lijun F, et al. Adipose-derived stem cells seeded in Pluronic F-127 hydrogel promotes diabetic wound healing. J Surg Res. 2017; 217:63–74.

Kano M, Masuda Y, Tominaga T, et al. Collagen synthesis and collagenase activity of cryopreserved heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 122:706–11.

Kato Y, Iwata T, Morikawa S, et al. Allogeneic transplantation of an adipose-derived stem cell sheet combined with artificial skin accelerates wound healing in a rat wound model of type 2 diabetes and obesity. Diabetes. 2015; 64:2723–34.

Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. Stem Cells. 2006; 24:1294–301.

Kesavan R, Sasikumar CS, Narayanamurthy VB, et al. Management of diabetic foot ulcer with MA–ECM (minimally manipulated autologous extracellular matrix) using 3D bioprinting technology – an innovative approach. Int J Low Extrem Wounds. 2021; 12:15347346211045625.

Kim WS, Park BS, Sung JH, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cell: A critical role of secretory factors on human dermal fibroblast. J Dermatol Sci. 2007; 48:15–24.

Kim JB, Chun KW, Han SK, et al. Effect of human bone marrow stromal cell allograft on proliferation and collagen synthesis of diabetic fibroblasts in vitro. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010a; 63:1030–5.

Kim JY, Jeon HB, Yang YS, et al. Application of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in disease models. World J Stem Cells. 2010b; 2:34–8.

Kim HR, Han SK, Rha SW, et al. Effect of percutaneous transluminal angioplasty on tissue oxygenation in ischemic diabetic feet. Wound Repair Regen. 2011; 19:19–24.

Klonizakis M, Manning G, Lingam K, et al. Effect of diabetes on the cutaneous microcirculation of the feet in patients with intermittent claudication. Clin Hemorheol Microcirc. 2015; 61:439–4.

Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet- derived wound healing factors (PDWHF). Ann Surg. 1986;204:322–30.

Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, et al. Stimulation of repair in chronic, non-healing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. Surg Gynecol Obstet. 1990;170:56–60.

Krupski WC, Reilly LM, Perez S, et al. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds. J Vasc Surg. 1991; 14:526–32.

Kuroyanagi Y, Yamada N, Yamashita R, et al. Tissue- engineered product: allogenic cultured dermal substitute composed of spongy collagen with fibroblasts. Artif Organs. 2001; 25:180–6.

Lam PK, Chan ES, To EW, et al. Development and evaluation of a new composite Laser skin graft. J Trauma. 1999; 47:918–22.

Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, et al. The efficacy and safety of Grafix((R)) for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-Centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. Int Wound J. 2014; 11:554–60.

Lee CH, Han SK, Choi WI, et al. Effect of human bone marrow stromal cells and dermal fibroblasts on collagen synthesis and epithelization. Ann Plast Surg. 2007; 59:713–9.

Lee HC, An SG, Lee HW, et al. Safety and effect of adipose tissue-derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia: a pilot study. Circ J. 2012; 76:1750–60.

Lee JM, Moon KC, Han SK, et al. What tissue is formed after graft of adipose-derived stromal vascular fraction cells? J Craniofac Surg. 2013; 24:636–9.

Lee M, Jeong SY, Ha J, et al. Low immunogenicity of allogeneic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 2014a; 446:983–9.

Lee YN, Kim HS, Kang JA, et al. Can macrocirculation changes predict nonhealing diabetic foot ulcers? J Wound Ostomy Continence Nurs. 2014b; 41:430–5.

Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, et al. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. Am J Pathol. 2003; 162:303–12.

Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science. 1989; 246:1306–9.

Li XY, Zheng ZH, Li XY, et al. Treatment of foot dis- ease in patients with type 2 diabetes mellitus using human umbilical cord blood mesenchymal stem cells: response and correction of immunological anomalies. Curr Pharm Des. 2013; 19:4893–9.

Liao Y, Itoh M, Yang A, et al. Human cord blood derived unrestricted somatic stem cells promote wound healing and have therapeutic potential for patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Cell Transplant. 2014; 23:303–17.

Liu K, Yang Y, Mansbridge J. Comparison of the stress response to cryopreservation in monolayer and three-dimensional human fibroblast cultures: stress proteins, MAP kinases, and growth factor gene expression. Tissue Eng. 2000; 6:539–54.

Lowry D, Saeed M, Narendran P, et al. The difference between the healing and the nonhealing diabetic foot ulcer: A review of the role of the microcirculation. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11:914–3.

Lu G, Huang S. Bioengineered skin substitutes: key elements and novel design for biomedical applications. Int Wound J. 2013; 10:365–71.

Luo G, Cheng W, He W, et al. Promotion of cutaneous wound healing by local application of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood. Wound Repair Regen. 2010; 18:506–13.

Macrin D, Joseph JP, Pillai AA, et al. Eminent sources of adult mesenchymal stem cells and their therapeutic imminence. Stem Cell Rev. 2017; 13:741–56.

Madden MR, LaBruna AA, Hajjar DP, Staiano-Coico L. Transplantation of cryopreserved cultured epidermal allografts. J Trauma. 1996; 40:743–50.

Madonna R, Delli Pizzi S, Tartaro A, et al. Transplantation of mesenchymal cells improves peripheral limb ischemia in diabetic rats. Mol Biotechnol. 2014;56: 438–48.

Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, et al. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. Int J Clin Exp Med. 2010; 3:248–69.

Mansbridge JN, Liu K, Pinney RE, et al. Growth factors secreted by fibroblasts: role in healing diabetic foot ulcers. Diabetes Obes Metab. 1999; 1:265–79.

Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. Diabetes Care. 1999; 22:692–5.

Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, et al. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuro- pathic foot ulcers. Diabetes Care. 2001; 24:483–8.

Maria OM, Shalaby M, Syme A, et al. Adipose mesenchymal stromal cells minimize and repair radiation-induced oral mucositis. Cytotherapy. 2016; 18:1129–45.

Marino G, Moraci M, Armenia E, et al. Therapy with autologous adipose-derived regenerative cells for the care of chronic ulcer of lower limbs in patients with peripheral arterial disease. J Surg Res. 2013; 185:36–44.

Marston WA, Hanft J, Norwood P, et al. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. Diabetes Care. 2003; 26:1701–5.

Märtson M, Viljanto J, Laippala P, et al. Cranio-caudal differences in granulation tissue formation: An experimental study in the rat. Wound Repair Regen. 1999; 7:119–26.

Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg. 2004; 62:489–96.

Mashiko T, Wu SH, Feng J, et al. Mechanical micronization of lipoaspirates: squeeze and emulsification techniques. Plast Reconstr Surg. 2017; 139:79–90.

Maxson S, Lopez EA, Yoo D, et al. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. Stem Cells Transl Med. 2012; 1:142–9.

Mayrovitz HN, Larsen PB. Functional microcirculatory impairment: a possible source of reduced skin oxygen tension in human diabetes mellitus. Microvasc Res. 1996; 52:115–26.

McLaughlin MM, Marra KG. The use of adipose-derived stem cells as sheets for wound healing. Organ. 2013; 9:79–81.

Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, et al. Effect of sodium hyaluronate (0.1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. Br J Ophthalmol. 1986; 70:442–7.

Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: adipose- derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. Stem Cells. 2012; 30:804–10.

Monstrey S, Beele H, Kettler M, et al. Allogeneic cultured keratinocytes vs. cadaveric skin to cover wide-mesh autogenous split-thickness skin grafts. Ann Plast Surg. 1999; 43:268–72.

Moon KC, Lee JS, Han SK, et al. Effects of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells and dermal fibroblasts on diabetic wound healing. Cytotherapy. 2017; 19(7):821–8.

Moon KC, Chung HY, Han SK, et al. Possibility of injecting adipose-derived stromal vascular fraction cells to accelerate microcirculation in ischemic diabetic feet: A pilot study. Int J Stem Cells. 2019a; 12(1):107–13.

Moon KC, Suh HS, Kim KB, et al. Potential of allogeneic adipose-derived stem cell-hydrogel com- plex for treating diabetic foot ulcers. Diabetes. 2019b; 68(4):837–46.

Namgoong S, Yoon IJ, Han SK, et al. A pilot study comparing a micronized adipose tissue niche versus standard wound care for treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. J Clin Med. 2022; 11(19):5887.

Nava S, Sordi V, Pascucci L, et al. Long-lasting anti- inflammatory activity of human microfragmented adipose tissue. Stem Cells Int. 2019; 2019:5901479.

Neuber G. Asepsis und kunstliche Blutleere. Verhandl Dtsch Gesellsch Chir (Berl). 1910; 22:159.

Nguyen HC, Lavery LA, et al. Off-loading the diabetic foot wound. Diabetes Care. 2001; 24:1019–22.

Oh W, Kim DS, Yang, et al. Immunological properties of umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells. Cell Immunol. 2008; 251:116–23.

Oshima M, Oshima H, Taketo MM. TGF-beta receptor type II deficiency results in defects of yolk sac hematopoiesis and vasculogenesis. Dev Biol. 1996; 179:297–302.

Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, et al. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. Diabet Med. 2001; 18:133–8.

Pan X, You C, Chen G, et al. Skin perfusion pressure for the prediction of wound healing in critical limb ischemia: a meta-analysis. Arch Med Sci. 2018; 14:481–7.

Papanas N, Eleftheriadou I, Tentolouris N, et al. Advances in the topical treatment of diabetic foot ulcers. Curr Diabetes Rev. 2012; 8:209–18.

Park KH, Han SH, Hong JP, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double- blind, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 142:335–44.

Pierce GF. Inflammation in nonhealing diabetic wounds: the space-time continuum does matter. Am J Pathol. 2001; 159:399–403.

Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science. 1997; 276:71–4.

Quirici N, Soligo D, Bossolasco P, et al. Isolation of bone marrow mesenchymal stem cells by anti-nervegrowth factor receptor antibodies. Exp Hematol. 2002; 30:783–91.

Raposio E, Guida C, Baldelli I, et al. Characterization and induction of human pre-adipocytes. ToxicolIn Vitro. 2007; 21:330–4.

Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. Circulation. 2004; 109:1292–8.

Rennekampff HO, Kiessig V, Griffey S, et al. Acellular human dermis promotes cultured keratinocyte engraft- ment. J Burn Care Rehabil. 1997; 18:535–44.

Richard D, Berry MG, Harshad A. Hyaluronic acid; the scientific and clinical evidence. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007; 60:1110–9.

Ring BD, Scully S, Davis CR, et al. Systemically and topically administered leptin both accelerate wound healing in diabetic Ob/Ob mice. Endocrinology. 2000; 141:446–9.

Robson MC. Cytokine manipulation of the wound. Clin Plast Surg. 2003; 30:57–65.

Sams HH, Chen J, King LE. Graftskin treatment of difficult to heal diabetic foot ulcers: one center's experience. Dermatol Surg. 2002; 28:698–703.

Samura M, Hosoyama T, Takeuchi Y, et al. Therapeutic strategies for cell-based neovascularization in critical limb ischemia. J Transl Med. 2017; 15:49.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003;11(Suppl 1): S1–28.

Sheehan P, Jones P, Caselli A, et al. A Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. Diabetes Care. 2003; 26:1879–82.

Shin L, Peterson DA. Human mesenchymal stem cell grafts enhance normal and impaired wound healing by recruiting existing endogenous tissue stem/progenitor cells. Stem Cells Transl Med. 2013; 2:33–42.

Shin SH, Yun TK, Han SK, et al. Comparison of the matrix synthesizing abilities of human adipose-derived stromal vascular fraction cells and fibroblasts. J Craniofac Surg. 2015; 26(4):1246–50.

Shohara R, Yamamoto A, Takikawa S, et al. Mesenchymal stromal cells of human umbilical cord Wharton's jelly accelerate wound healing by paracrine mechanisms. Cytotherapy. 2012; 14:1171–81.

Simmons PJ, Torok-Storb B. CD34 expression by stromal precursors in normal human adult bone marrow. Blood. 1991; 78:2848–53.

Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, et al. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet- derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. Wound Repair Regen. 1999; 7:335–46.

Soderstrom MI, Arvela EM, Korhonen M, et al. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis. Ann Surg. 2010; 252:765–73.

Spector M, Flemming WR, Sauer BW. Early tissue infiltrate in porous polyethylene implants into bone: A scanning electron microscope study. J Biomed Mater Res. 1975; 9:537–42.

Spector M, Harmon SL, Kreutner A. Characteristics of tissue growth into Proplast and porous poly- ethylene implants in bone. J Biomed Mater Res. 1979; 13:677–92.

Steinberg JS, Edmonds M, Hurley DP Jr, et al. Confirmatory data from EU study supports Apligraf for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. J Am Podiatr Med Assoc. 2010; 100:73–7.

Stosich MS, Mao JJ. Adipose Tissue engineering from human adult stem cells: clinical implications in plastic and reconstructive surgery. Plast Reconstr Surg. 2007; 119:71–83.

Tabatabaei Qomi R, Sheykhhasan M. Adipose-derived stromal cell in regenerative medicine: A review. World J Stem Cells. 2017; 9:107–17.

Tark KC, Hong JW, Kim YS, et al. Effects of human cord blood mesenchymal stem cells on cutaneous wound healing in leprdb mice. Ann Plast Surg. 2010; 65:565–72.

Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. Plast Reconstr Surg. 2013; 132:1017–26.

Traktuev DO, Prater DN, Merfeld-Clauss S, et al. Robust functional vascular network formation in vivo by cooperation of adipose progenitor and endothelial cells. Circ Res. 2009; 104:1410–20.

Trottier V, Marceau-Fortier G, Germain L, et al. IFATS collection: using human adipose-derived stem/stromal cells for the production of new skin substitutes. Stem Cells. 2008; 26:2713–23.

Tsang MW, Wong WK, Hung CS, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2003; 26:1856–61.

Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up. Int J Low Extrem Wounds. 2011; 10:80–5.

Varma MJ, Breuls RG, Schouten TE, et al. Phenotypical and functional characterization of fresh isolated adipose

Tissue-derived stem cell. Stem Cells Dev. 2007; 16:91–104.

Veves A, Falanga V, Armstrong DG, et al. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2001; 24:290–5.

Vranckx JJ, Hoeller D, Velander PE, et al. Cell suspension cultures of allogenic keratinocytes are efficient carriers for ex vivo gene transfer and accelerate the healing of full-thickness skin wounds by overexpression of human epidermal growth factor. Wound Repair Regen. 2007; 15:657–64.

Wang WZ. Microcirculatory response in vivo on local Intraarterial infusion of autogenic adipose-derived stem cells or stromal vascular fraction. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016; 4:e1067.

Warriner RA 3rd, Cardinal M, Investigators TIDE. Human fibroblast-derived dermal substitute: results from a treatment investigational device exemption (TIDE) study in diabetic foot ulcers. Adv Skin Wound Care. 2011; 24:306–11.

Wason JM, Stecher L, Mander AP. Correcting for multiple-testing in multi-arm trials: is it necessary and is it done? Trials. 2014; 15:364.

Watanabe N, Woo SL, Papageorgiou C, et al. Fate of donor bone marrow cells in medial collateral ligament after simulated autologous transplantation. Microsc Res Tech. 2002; 58:39–44.

Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet- derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. Diabetes Care. 1998; 21:822–7.

Wilkins BS, Jones DB. Immunohistochemical characterization of intact stromal layers in long-term cultures of human bone marrow. Br J Haematol. 1995;90: 757–66.

Xie B, Luo H, Zhang Y, et al. Autologous stem cell therapy in critical limb ischemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Stem Cells Int. 2018; 2018:7528464.

Yamamoto T, Horikawa N, Komuro Y, et al. Effect of topical application of a stable prostacyclin analogue, SM-10902 on wound healing in diabetic mice. Eur. Aust J Pharm. 1996; 302:53–60.

Yang SE, Ha CW, Jung M, et al. Mesenchymal stem/pro- genitor cells developed in cultures from UC blood. Cytotherapy. 2004; 6:476–86.

Yang Z, Jin S, He Y, et al. Comparison of microfat, nano- fat, and extracellular matrix/stromal vascular fraction gel for skin rejuvenation: basic research and clinical applications. Aesthet Surg J. 2021; 41:1557–70.

Yoon ES, Han SK, Kim WK. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within Restylane for soft tissue augmentation. Ann Plast Surg. 2003; 51:587–92. You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. J Korean Med Sci. 2014; 29:311–9.

You HJ, Han SK, Lee JW, et al. Treatment of diabetic foot ulcers using cultured allogeneic keratinocytes-A pilot study. Wound Repair Regen. 2012; 20:491–9.

You HJ, Namgoong S, Han SK, et al. Wound-healing potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells in vitro--a pilot study. Cytotherapy. 2015;17(11):1506–13.

Zakhari JS, Zabonick J, Gettler B, et al. Vasculogenic and angiogenic potential of adipose stromal vascular fraction cell populations in vitro. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2018; 54:32–40.

Zebardast N, Lickorish D, Davies JE. Human umbilical cord perivascular cells (HUCPVC): A mesenchymal cell source for dermal wound healing. Organ. 2010; 6:197–203.

Zhang F, Oswald T, Lin S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the effect of exogenous VEGF on survival of a random flap in the rat. Br J Plast Surg. 2003; 56:653–9.

Zhang Y, Cai J, Zhou T, et al. Improved long-term volume retention of stromal vascular fraction gel grafting with enhanced angiogenesis and Adipogenesis. Plast Reconstr Surg. 2018; 141:676e–86e.

Zhao QS, Xia N, Zhao N, et al. Localization of human mesenchymal stem cells from umbilical cord blood and their role in repair of diabetic foot ulcers in rats. Int J Biol Sci. 2013; 10:80–9.

Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose Tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng. 2001;7:211–28.

Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose Tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell. 2002;13:4279–95.

فصل ۱۳

درمان کمکی[1]

خلاصه

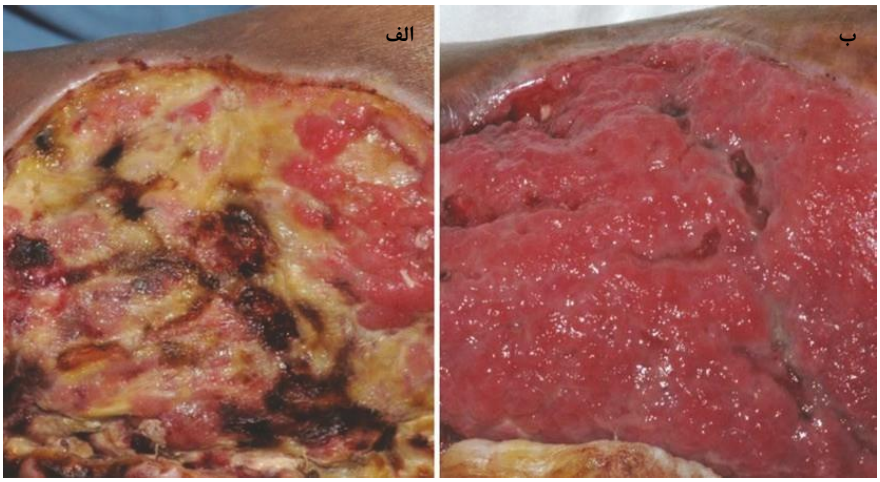
همان طور که در فصل‌های قبلی ذکر شد، بسیاری از زخم‌های مزمن با درمان‌های متداول ترمیم نمی‌یابند یا ترمیم شان با تأخیر صورت می‌گیرد، زیرا فعالیت‌های ضعیف سلول‌های مسئول ترمیم زخم منجر به اختلال بازسازی بافت می‌شود. فعالیت‌های به شدت مختل شده سلول‌های حیاتی برای ترمیم زخم، عوامل مهمی در زخم هایی هستند که ترمیم نمی‌یابند یا با تأخیر ترمیم می‌یابند. در این فصل، روش‌های درمان کمکی مختلف که برای افزایش فعالیت‌های سلولی استفاده می‌شوند، شرح داده شده می‌شوند. اطلاعات درباره‌ی حمایت تغذیه ای[2]، تحریک الکتریکی[3]، اولتراسوند[4]، اکسیژن درمانی[5]، درمان با لیزر کم توان[6]، نور ماوراء بنفش[7]، درمان اسکرامبلر درد[8]، دستگاه ماساژور پا[9] و درمان امواج شوک برون بدنی[10] ارائه شده است. مهم است تاکید شود که بعید است درمان‌های کمکی به تنهایی منجر به افزایش میزان ترمیم شوند. درمان‌های کمکی باید در کنار سایر اصول استاندارد مدیریت

1. Adjunctive therapy
2. Information of nutritional support
3. Electrical stimulation
4. Ultrasound
5. Oxygen therapy
6. Low-level laser therapy
7. Ultraviolet light
8. Pain scrambler therapy
9. Foot massager device
10. Extracorporeal shockwave therapy

زخم‌های مزمن، از جمله دبریدمان، کنترل عفونت، رفع فشار و بازسازی مجدد عروق استفاده شوند. علاوه بر این، تحقیقات در مورد استفاده از برخی درمان‌های کمکی برای تسهیل بهبود زخم هنوز محدود است. مطالعات کنترل شده بیشتری ممکن است برای تعیین مؤثرترین پارامترهای درمانی لازم باشند.

همان طور که قبلاً ذکر شد، بسیاری از زخم‌های مزمن با درمان‌های متداول ترمیم نمی‌یابند یا ترمیم شان با تأخیر صورت می‌گیرد، زیرا فعالیت‌های ضعیف سلول‌های مسئول ترمیم زخم منجر به اختلال بازسازی بافت می‌شود. فعالیت‌های به شدت مختل شده سلول‌های حیاتی برای ترمیم زخم، عوامل مهمی در زخم هایی هستند که ترمیم نمی‌یابند یا با تأخیر ترمیم می‌یابند. (شکل‌های ۱-۱۳، ۲-۱۳، ۳-۱۳ و ۴-۱۳). در این فصل، روش‌های درمان کمکی مختلفی که برای افزایش فعالیت‌های سلولی استفاده می‌شوند، توصیف خواهند شد. مهم است که تأکید شود که درمان‌های کمکی به تنهایی

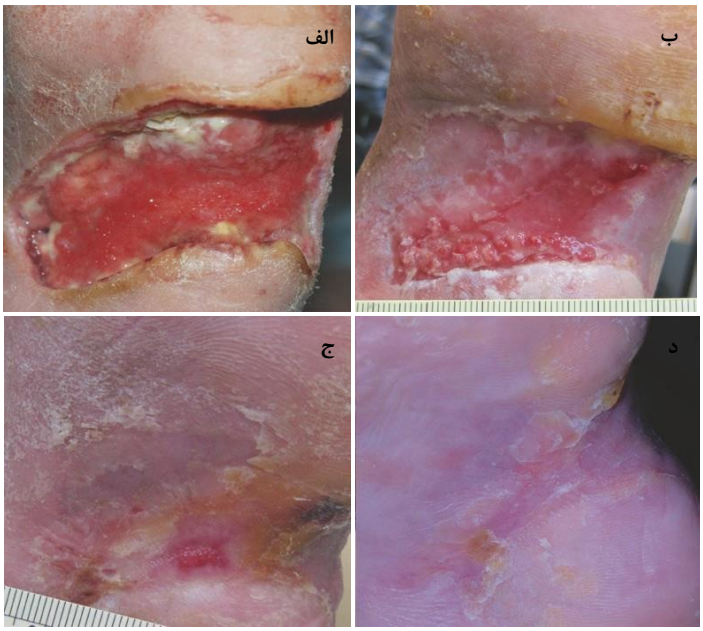
احتمالاً منجر به بهبود نرخ ترمیم نخواهند شد. درمان‌های کمکی باید در کنار سایر اصول استاندارد مدیریت زخم‌های مزمن، از جمله دبریدمان، کنترل عفونت، رفع فشار و بازسازی مجدد عروق استفاده شوند.



شکل ۱-۱۳. زخمی که عملکرد فیبروبلاست خوبی را نشان می‌دهد. (الف) نمای اولیه (ب) بعد از ۳ هفته.



شکل ۲-۱۳. یک زخم با اختلال در فعالیت فیبروبلاست‌ها. بافت جوانه‌ای در طول زمان تشکیل نمی‌شود. (الف) نمای اولیه (ب) بعد از ۱ ماه (ج) بعد از ۲ ماه.



شکل ۳-۱۳. (الف–د) زخمی که فعالیت مناسبی از کراتینوسیت‌ها را نشان می‌دهد.



شکل ۴-۱۳. (الف–ی) دو زخم با اختلال در فعالیت کراتینوسیت ها. کراتینوسیت‌های اپیدرمی اطراف زخم‌ها برای تشکیل اپیتلیوم جدید از بستر زخم مهاجرت نمی‌کنند، بلکه فقط به صورت لایه‌ای حرکت می‌کنند و برنامه تمایز خود را کامل می‌کنند، در نهایت لایه‌های کراتین ضخیم را در امتداد لبه‌های زخم (پیکان ها) بدون تشکیل اپیتلیوم روی بستر زخم تشکیل می‌دهند.

حمایت تغذیه‌ای

تغذیه یک شاخص مهم از توانایی‌های ترمیم زخم بیمار است. سوءتغذیه بالینی و غیر بالینی می‌تواند تمام جنبه‌های ترمیم زخم را مختل کند. به ویژه، بیماران با زخم‌های مزمن نیاز به توجه ویژه به وضعیت تغذیه‌ای خود دارند. مقادیر کافی از مواد مغذی، از جمله آب، پروتئین، کربوهیدرات‌ها، چربی، ویتامین‌ها و مواد معدنی برای هموستاز، ترمیم و بازسازی نیاز هستند.

کمبود در یک یا چند ماده مغذی می‌تواند به اختلال در ترمیم زخم منجر شود.

مواد مغذی اصلی

آب برای ترمیم زخم بسیار حیاتی است. کم آبی بالینی به عنوان کاهش یک درصدی وزن بدن به دلیل از دست دادن مایعات تعریف می‌شود. افراد سالم با زخم‌های باز روزانه به ۳۰ تا ۳۵ میلی لیتر آب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیاز دارند. بیماران با زخم یا سوختگی‌های بزرگ حتی ممکن است به میزان بیشتری آب نیاز داشته باشند. بیماران بستری در تشک هایی با هوای سیال[1] برای زخم‌های فشاری شدید روزانه به ۴۰ تا ۶۰ میلی لیتر آب به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نیاز دارند. پروتئین برای ترمیم و بازسازی بافت ضروری است. بدون ذخایر کافی پروتئین، سنتز کلاژن، تشکیل بافت جوانه ای، آنژیوژنز و بازسازی به طور قابل توجهی مختل می‌شود. عملکردهای طبیعی ایمنی، مانند فاگوسیتوز و زمان پاسخ آنتی بادی، نیز به دلیل مصرف کم پروتئین تحت تأثیر قرار می‌گیرند. فشار اسمزی تغییر می‌کند و ادم از نفوذ اکسیژن به نواحی آسیب دیده جلوگیری می‌کند و باعث تجمع محصولات زائد متابولیکی می‌گردد. اگر چه علت اصلی کمبود پروتئین مصرف ناکافی آن است، بیماران ممکن است مقدار قابل توجهی پروتئین را نیز از طریق درناژ زخم از دست بدهند.

از آن جایی که پروتئین‌ها شامل ۱۶ درصد نیتروژن هستند، دفع نیتروژن می‌تواند به عنوان شاخصی از مصرف پروتئین استفاده شود. اگر نیتروژن دفع شده از مقدار نیتروژن مصرف شده به شکل پروتئین بیشتر باشد، بیمار دارای تعادل منفی نیتروژن است. ایده‌آل این است که بیماران تعادل مثبت نیتروژن را حفظ کنند تا ترمیم زخم را تقویت کنند. کربوهیدرات‌ها، به طور اولیه به شکل گلوکز، انرژی مورد نیاز برای ترمیم و بازسازی بافت را تأمین می‌کنند. کربوهیدرات‌ها اثر محافظتی از پروتئین[2] را نشان می‌دهند. بنابراین، مصرف کافی کربوهیدرات برای به حداکثر رساندن ترمیم زخم ضروری است. چربی برای فرآیند ترمیم ضروری است. مهم‌ترین نکته این است که چربی منبع انرژی مورد نیاز برای سوخت و ساز سلولی را هنگامی که کربوهیدرات‌ها بسیار کاهش می‌یابند، فراهم می‌کند. چربی همچنین برای حمل ویتامین‌های محلول در چربی از جمله ویتامین‌های A، E و K لازم است و به تنظیم حرارت کمک می‌کند. چربی‌ها به شکل اسیدهای چرب آزاد، اجزای حیاتی غشای سلولی هستند و برای سنتز سلول‌های جدید ضروری می‌باشند.

ویتامین‌ها

ویتامین‌ها ترکیبات آلی هستند که در مقادیر کم برای ساخت بافت‌های جدید، حفظ سلامت بافت و کمک به عملکرد طبیعی سیستم ایمنی مورد نیاز هستند. ویتامین های A، C، E و K و به ویژه ویتامین‌های مجموعه B برای ترمیم زخم‌ها مهم هستند. ویتامین A یا رتینول یک ویتامین محلول در چربی است که سلامت پوست و یکپارچگی بافت اپیتلیال را حفظ می‌کند. ویتامین A برای سنتز کلاژن مورد نیاز است، شکل گیری بافت جوانه‌ای را تقویت می‌کند و اپیتلیالیزاسیون را تسهیل می‌کند. ویتامین A ممکن است به ویژه برای افرادی که کورتیکواستروئید مصرف می‌کنند مهم باشد، زیرا ویتامینA می‌تواند اثرات مهار کنندگی مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها را معکوس کند.

---

1. Air-fluidized beds

2. Protein-sparing effect

ویتامین A مکمل نیز ممکن است قدرت کششی زخم را افزایش دهد. مکمل‌ها به صورت موضعی و سیستمیک مؤثر هستند. ویتامین C یا اسید اسکوربیک برای ساخت و نگهداری بافت‌ها، کمک به جذب آهن در بدن و تولید کلاژن مورد نیاز است. ویتامین C ممکن است با فعال کردن گلبول‌های سفید به کنترل عفونت‌ها کمک کند. همچنین یک آنتی اکسیدان است و بنابراین ممکن است اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد را محدود کند. محافظت پوست تحت تابش با ویتامین Cممکن است آسیب پوست را محدود کند.

ویتامین K یک ویتامین محلول در چربی است که برای لخته شدن خون ضروری است. به دلیل تأثیر آن بر فاکتورهای انعقادی، کمبود آن ممکن است فاز التهابی ترمیم زخم را طولانی تر کنند. ویتامین‌های مجموعه B یک گروه از هشت ویتامین محلول در آب هستند که برای عملکرد طبیعی سیستم ایمنی و متابولیسم انرژی مورد نیاز هستند. ویتامین‌های مجموعه B به عملکرد گلبول‌های سفید، تشکیل آنتی بادی و مقاومت در برابر عفونت کمک می‌کنند. آن‌ها همچنین عملکرد فیبروبلاست و سنتز کلاژن را تسهیل می‌کنند. ویتامین E یک ویتامین محلول در چربی است که به جلوگیری از آسیب سلولی مرتبط با رادیکال‌های آزاد کمک می‌کند. ویتامین E فاز التهابی بهبود زخم را کاهش می‌دهد، عملکرد ایمنی را تقویت می‌کند و چسبندگی پلاکت‌ها را کاهش می‌دهد.

مواد معدنی

مواد معدنی کوچک[1] (روی، آهن، مس و منیزیم) و مواد معدنی درشت[2] (کلسیم و فسفر) برای فرآیند ترمیم زخم نیز مهم هستند. پوست ۲۰ درصد از ذخایر روی بدن را در خود دارد. روی برای بسیاری از فرآیندهای سلولی از جمله سنتز کلاژن و پروتئین، تکثیر سلولی، اپیتلیالیزه شدن و عملکرد طبیعی سیستم ایمنی ضروری است. روی مانند ویتامین‌های C و E یک آنتی اکسیدان است و ممکن است با کاهش تعداد رادیکال‌های آزاد به ترمیم زخم کمک کنند. آهن جزء ضروری هموگلوبین است و برای انتقال اکسیژن مورد نیاز است. همچنین برای تولید آنتی بادی و عملکرد طبیعی سیستم ایمنی لازم است. آهن به عنوان کوفاکتور در بسیاری از سیستم‌های آنزیمی وجود دارد و برای سنتز کلاژن و DNA ضروری است. کم خونی ممکن است منجر به هیپوکسی بافتی، کاهش عملکرد ایمنی، کاهش تکثیر سلولی و کاهش قدرت کششی زخم شود. مس معدنی برای سنتز هموگلوبین و جذب و انتقال آهن مورد نیاز است. مس همچنین به افزایش استحکام اتصالات عرضی کلاژن کمک می‌کند. کمبود مس ممکن است به ترمیم ضعیف زخم و کاهش عملکرد ایمنی منجر شود. کمبود منیزیم اغلب در بیماران مبتلا به دیابت، الکلی، اسهال مزمن یا کم آبی دیده می‌شود. ذخایر ناکافی منیزیم منجر به فشار خون بالا و انقباض عروق می‌شود. کلسیم یک عامل ضروری برای تشکیل و فرم دهی مجدد استخوان و انقباض عضلانی است. علاوه بر این، کلسیم برای سنتز فیبرین که برای انعقاد خون مهم است، لازم است. کلسیم و فسفر با هم بیش از نیمی از مواد معدنی بدن را تشکیل می‌دهند. فسفر علاوه بر اینکه برای تشکیل استخوان مورد نیاز است، برای متابولیسم طبیعی لازم است و جزء ضروری بسیاری از سیستم‌های آنزیمی است.

1. Microminerals
2. Macrominerals

کمبود مواد مغذی در بیماران با زخم دیابتی مزمن

کمبود شدید مواد مغذی طول مدت اقامت بیمار در بیمارستان را افزایش می‌دهد و خطر عفونت، سپسیس و حتی مرگ را به همراه دارد. پزشکان باید به طور روتین غربالگری تغذیه‌ای را انجام دهند. مؤلف مطالعه‌ای به منظور شناسایی اینکه کدام یک از مواد ضروری معمولاً در بیماران با زخم پای دیابتی وجود ندارد، انجام داده است. در این مطالعه صد بیمار پای دیابتی که زخم‌های غیر التیام یابنده با مدت زمان بیش از ۶ هفته داشتند، شرکت کردند. سطح سرمی مواد مغذی ضروری شامل پروتئین، آلبومین، ویتامین‌های A، C، E، آهن، منیزیم، روی، مس و هموگلوبین پس از ۸ ساعت ناشتا بودن بررسی شد. به ترتیب ۷۶ و ۶۱ درصد از بیماران دارای سطح پروتئین و آلبومین سرمی در محدوده نرمال بودند. در میان ویتامین‌ها تنها سطح ویتامین C در ۵۵ درصد بیماران کم بود. سطح ویتامین A و E در ۹۳ و ۱۰۰ درصد از بیماران نرمال بود. از نظر مواد معدنی، سطح آهن و روی در ۶۳ و ۶۰ درصد از بیماران کم بود، در حالی که سطح منیزیم و مس معمولاً نرمال بود. این نتایج نشان می‌دهد که سطح سرمیHb، ویتامین C، آهن و روی معمولاً در بیماران با زخم پای دیابتی پایین است.

تحریک الکتریکی[1]

تحریک الکتریکی به معنای اعمال جریان الکتریکی از طریق الکترودهایی است که به طور مستقیم بر روی پوست و در نزدیکی زخم قرار داده شده‌اند. بر اساس این تئوری که تحریک الکتریکی ممکن است تجمع ATPرا در پوست افزایش دهد از دهه ۱۹۵۰، محققان از تکنیک تحریک الکتریکی برای ارتقاء ترمیم زخم استفاده کرده اند که می‌تواند سنتز DNA را افزایش دهد، باعث گالوانوتاکسی شود – جذب سلول‌های کلیدی به محل زخم؛ سلول‌ها را برای حرکت در راستای یک گرادیان الکتریکی تحریک کند، بهبودی بافت عصبی آسیب دیده را تسریع کند؛ ورم را کاهش دهد؛ جریان خون را افزایش دهد؛ و تسهیل دبریدمان را با تقویت اتولیز فراهم کند.

تحقیقات در مورد تحریک الکتریکی به عنوان یک مکمل برای ترمیم زخم نتایج متفاوتی را به همراه داشته است. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای تعیین تأثیر تحریک الکتریکی بر روی انواع زخم‌ها مورد نیاز است. انواع تحریک الکتریکی و دستگاه‌ها می‌توانند به چهار گروه بر اساس نوع جریان طبقه بندی شوند: (۱) جریان مستقیم با شدت کم (LIDC)[2]، (۲) جریان پالسی با ولتاژ بالا (HVPC)[3]، (۳) جریان متناوب (AC)[4] و (۴) تحریک الکتریکی عصب از راه پوست (TENS)[5].

با این حال، در حال حاضر هیچ دستگاه تحریک الکتریکی که تأییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) را به طور خاص برای ترمیم درمان زخم دریافت کرده باشد، وجود ندارد. تعدادی از دستگاه‌ها برای بازاریابی برای اندیکاسیون‌های دیگر حذف شده اند. به کارگیری این دستگاه‌ها برای ترمیم زخم خارج از محدوده کاربرد آن هاست. تحریک الکتریکی به عنوان درمان کمکی برای انواع زخم‌های مزمن یا مقاوم، از جمله زخم‌های فشاری، زخم‌های

1. Electrical Stimulation
2. Low-intensity direct current (LIDC)
3. High-voltage pulsed current (HVPC)
4. Alternative current (AC)
5. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)

نوروپاتیک، زخم‌های وریدی، زخم‌های شریانی، زخم‌های ناشی از تروما یا جراحی و سوختگی‌ها نشان داده شده است. چندین منع مصرف باید مورد توجه قرار گیرند. تحریک الکتریکی برای زخم‌های ساده و بدون عارضه استفاده نمی‌شود. زخم‌های همراه با استئومیلیت نباید با تحریک الکتریکی درمان شوند. تحریک الکتریکی نباید در زخم‌های دارای خونریزی فعال و در ترکیب با عوامل موضعی حاوی یون‌های فلزات سنگین استفاده شود. در بیماران با نوروپاتی حسی نیز تحریک الکتریکی باید با احتیاط استفاده شود.

اولتراسوند (سونوگرافی)

اولتراسوند به عنوان یک ارتعاش مکانیکی بالاتر از آستانه شنوایی انسان (بیش از ۲۰ کیلو هرتز) تعریف می‌شود. در اولتراسوند درمانی از انتقال امواج صوتی با فرکانس بالا از طریق آب یا ژل برای تحریک ترمیم زخم استفاده می‌شود. اگرچه مکانیسم دقیق اثرات بالینی آن ناشناخته است، اما اولتراسوند درمانی نشان داده شده است که تأثیرات متنوعی در سطح سلولی دارد، از جمله آنژیوژنز، چسبندگی لکوسیت‌ها، تولید کلاژن و فاکتورهای رشد و افزایش پاسخ دهی ماکروفاژها، فیبرینولیز و سطح اکسید نیتریک. دو نوع اولتراسوند وجود دارد. اولتراسوند با فرکانس بالا (محدوده ۱ تا ۳ مگاهرتز) با ایجاد اثرات حرارتی موضعی، سه مرحله ترمیم زخم را تقویت می‌کند. اولتراسوند جمع شدن زخم، رسوب کلاژن، تشکیل بافت جوانه ای، آنژیوژنز و انعطاف پذیری اسکار را افزایش می‌دهند. همچنین برای درمان اختلالات اسکلتی عضلانی، عمدتاً توسط فیزیوتراپیست‌ها استفاده شده است. اولتراسوند با فرکانس پایین (کیلو هرتز) بافت نکروزه را دبرید کرده، بار باکتریایی زخم را کاهش می‌دهد و ترمیم زخم را افزایش می‌دهد.

چندین دستگاه وجود دارد که انرژی اولتراسوند را به زخم‌ها منتقل می‌کند. انرژی مکانیکی حاصل از اولتراسوند معمولاً از طریق یک ژل واسط به بافت منتقل می‌شود. دستگاه‌های اولتراسوند با شدت پایین بدون تماس، که نیازی به استفاده از ژل واسط یا تماس مستقیم دیگر ندارند، نیز ساخته شده اند. آن‌ها با استفاده از اولتراسوند با فرکانس پایین (کیلو هرتز) یک افشانه محلول نمکی[1] را بر روی زخم آزاد می‌کنند. آن‌ها شامل یک ژنراتور[2]، یک مبدل (ترانسدیوسر)[3] و یک اپلیکاتور[4] یکبار مصرف برای اسپری بسته محلول نمکی از هستند.

تحقیقات مربوط به استفاده از اولتراسوند برای تسهیل ترمیم زخم محدود است. مطالعات کنترل شده بیشتری برای تعیین مؤثرترین پارامترهای درمانی مورد نیاز است. با این حال، به نظر می‌رسد شواهد کافی برای حمایت از استفاده از اولتراسوند برای تسهیل ترمیم زخم در زخم‌های مزمن وجود دارد. اولتراسوند به عنوان درمان کمکی برای ترمیم زخم‌های مزمن یا مقاوم چه تمیز و چه عفونی، قابل استفاده است. اولتراسوند با فرکانس پایین برای کمک به دبریدمان کردن بافت‌های نکروزه ممکن است مناسب‌ترین روش باشد (جزئیات در بخش دبریدمان جراحی اولتراسوند).

موارد منع استفاده از اولتراسوند شامل وجود استئومیلیت درمان نشده، خونریزی فعال، نارسایی شدید شریانی و ترومبوز حاد وریدهای عمقی است. در عفونت‌های حاد درمان نشده و در حضور مقادیر زیاد نکروز نباید از

1. Saline mist
2. Generator
3. Transducer
4. Applicator

اولتراسوند استفاده کرد. مشابه تحریک الکتریکی، اولتراسوند برای زخم‌های ساده و بدون عارضه استفاده نمی‌شود.

دبریدمان جراحی اولتراسوند[1]

اخیراً، اثرات درمانی انرژی اولتراسوند در محدوده کیلوهرتز مورد بررسی قرار گرفته است. پیشنهاد شده است که اولتراسوند با فرکانس پایین در این محدوده ممکن است ترمیم زخم را از طریق تولید، ارتعاش و حرکت حباب‌های میکرونی در محیط واسط و بافت تسهیل کند. در حال حاضر چندین دستگاه اولتراسوند با شدت بالا و پروب‌های تماسی برای دبریدمان زخم در دسترس هستند. معمولاً فرکانس و توان مورد استفاده برای دبریدمان به ترتیب ۴۰ کیلوهرتز و ۵۰ وات است. دبریدمان اولتراسوند برای بهینه سازی قابلیت‌های شناخته شده اولتراسوند با شدت بالا و فرکانس پایین طراحی شده است تا ارگانیسم‌های باکتریایی را از سطوح جدا، غیرفعال و حذف کند و توانایی خود ترمیمی بدن را تحریک کند. هنگامی که محلول از طریق پروب آلیاژ تیتانیوم متصل به انتهای تحتانی دسته‌ی دستگاه[2] جریان می‌یابد، با پخش اولتراسوند تبدیل به افشانه می‌شود، شدت ارتعاشات مکانیکی را تقویت می‌کند و انرژی صوتی را از طریق تماس مستقیم به بافت منتقل می‌کند. اثرات مکانیکی و هیدرودینامیکی و حُفره‌زایی[3] ناشی از آن باعث ایجاد اختلال در بافت، برش، تکه تکه شدن و امولسیون در بستر زخم می‌شود. طراحی پروب‌های مراقبت از زخم به صورت جداگانه به آن‌ها اجازه می‌دهد تا به طور مؤثر اشکال مختلف زخم و انواع مختلف بافت را دبرید کنند و حداکثر کارایی دبریدمان زخم را فراهم آورند. ترکیب شکل پروب و تنظیمات میدان نوسان به جراح گزینه‌های مختلفی را برای تطابق با نیازهای خاص دبریدمان، از حذف اسلاف یا فیبرین گرفته تا دبریدمان کامل اکسیزیونی[4] ارائه می‌دهد. استفاده از دستگاه آسان است و برای انواع مختلف محلول‌ها مناسب است (فصل ۹، شکل ۲۴-۹). علاوه بر این، دبریدمان اولتراسوند می‌تواند زمان ترمیم و خونریزی را کاهش دهد. کاربردهای بالینی شامل زخم‌های پای دیابتی، زخم‌های وریدی، زخم‌های فشاری و سوختگی‌ها است.

اکسیژن درمانی

ترمیم مؤثر زخم نیاز به اکسیژن کافی دارد. بهبود اکسیژن رسانی بافت با استفاده از اکسیژن درمانی یک استراتژی درمانی منطقی با خطر نسبتاً پایین عوارض بوده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اکسیژن درمانی برای افزایش اکسیژن رسانی خون و بافت در مدیریت زخم‌های مزمن مؤثر است. افزایش سطح اکسیژن در بافت‌های هیپوکسیک ممکن است با حفظ عملکرد و یکپارچگی سلولی به ترمیم زخم کمک کند. بنابراین، اکسیژن درمانی به عنوان یک درمان کمکی برای درمان چندین وضعیت بالینی مرتبط با هیپوکسی بافتی مانند عفونت‌های شدید بافت نرم و زخم‌های پای دیابتی ایسکمیک استفاده می‌شود. اکسیژن درمانی محتوای اکسیژن خون و بافت را افزایش می‌دهد و ممکن است به حفظ یکپارچگی و عملکرد سلولی به عنوان پیش ماده برای سنتز ATP و منبعی از انرژی متابولیک عمل کند.

اخیراً یک مطالعه نشان داده است که اکسیژن درمانی ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلف از تمایز

---

1. Ultrasonic surgical debridement
2. Handpiece
3. Cavitation
4. Full excisional debridement

فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها[1]، که مسئول جمع شدگی زخم هستند، حمایت کند. افزایش اکسیژن رسانی زخم سنتز کلاژن توسط فیبروبلاست‌ها را تحریک می‌کند و رسوب آن قدرت کششی را برای ماتریکس در آنژیوژنز و بازسازی بافت فراهم می‌آورد. اکسیژن همچنین عفونت را در زخم‌های مزمن کاهش می‌دهد به دلیل مکانیسم مهمی که در آن لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئار به طور انتخابی باکتری‌های را که به اکسیژن وابسته اند، می‌کشند.

اکسیژن هیپرباریک (HBO)[2]

اکسیژن هایپر باریک (HBO) با تجویز اکسیژن ۱۰۰ درصد به بیماران در داخل محفظه تحت فشار افزایش یافته اتمسفر به افزایش اکسیژن رسانی بافت کمک می‌کند. (فصل ۷، شکل ۳۸-۷). بنابراین، HBO با افزایش اکسیژن رسانی به سلول‌های کلیدی، به فعالیت‌های سلولی برای ترمیم زخم کمک می‌کند. با این حال، در مورد اثربخشی HBO در حال حاضر اختلاف نظر وجود دارد.

خیلی از نویسندگان گزارش کرده اند که افزایش اکسیژن رسانی بافت با تجویز اکسیژن هایپرباریک مکمل می‌تواند تأثیر مثبت قابل توجهی بر ترمیم زخم داشته باشد، که بعضی از آن مطالعات تعداد مورد نسبتاً زیادی را شامل می‌شود. لادرنر و همکارانش[3] بررسی کردند که آیا اندازه‌گیری $TcPO_2$ می‌تواند برای پیش بینی خطر عدم ترمیم و آمپوتاسیون در بیماران با زخم‌های پای دیابتی استفاده شود. این مطالعه روی ۱۴۱ بیمار به این نتیجه رسید که ارزیابی $TcPO_2$ به عنوان یک ابزار غربالگری بالینی برای تخمین خطر عدم ترمیم در بیماران مبتلا به زخم‌های پای دیابتی مناسب است.

کرانکه و همکارانش[4] مزایای HBO کمکی را برای درمان زخم‌های مزمن اندام‌های تحتانی با استفاده از متدولوژی کاکرین (متاآنالیز مبتنی بر مقالات) ارزیابی کردند و داده‌ها را از ۹ کارآزمایی تصادفی کنترل شده (مجموعاً ۴۷۱ شرکت‌کننده) استخراج کردند. از میان آن‌ها، هشت کارآزمایی (در مجموع ۴۵۵ شرکت کننده) بیماران مبتلا به زخم‌های پای دیابتی را ثبت نام کردند. نتایج نشان داد که درمان با HBO به طور قابل توجهی ترمیم زخم پای دیابتی را در ۶ هفته پیگیری بهبود بخشید. علاوه بر این، یک گروه متخصص به این اتفاق نظر رسیدند که $TcPO_2$ > ۴۰ میلی‌متر جیوه احتمال ترمیم آمپوتاسیون را کاهش می‌دهد و $TcPO_2$ < ۴۰ میلی‌متر جیوه معمولاً با ترمیم همراه است.

مزایا

HBO ترمیم زخم را از طرق مختلفی افزایش می‌دهد. سطح غلظت اکسیژن را افزایش می‌دهد؛ به کاهش بار باکتریایی کمک می‌کند و آنژیوژنز، سنتز کلاژن، تشکیل بافت جوانه ای، اپیتلیالیزه شدن و جمع شدن زخم را افزایش می‌دهد. HBO همچنین ممکن است به کاهش ادم کمک کند.

روش

HBO سیستمیک شامل استفاده از اکسیژن در یک محفظه تحت فشار در ۲/۵-۲ اتمسفر است. اکثر بیماران به مدت ۹۰ دقیقه تا ۳ ساعت (۱ یا ۲ جلسه)

---

1. Myofibroblasts
2. Hyperbaric oxygen (HBO)
3. Ladurner et al.
4. Kranke et al.

در روز با اکسیژن ۱۰۰ درصد تنفس می‌کنند، اگرچه هیچ دستورالعمل استانداردی برای مدت، دفعات یا تعداد جلسات درمانی HBO وجود ندارد. فرکانس درمان از دو بار در روز تا سه بار در هفته متغیر است.

اندیکاسیون‌ها

HBO برای زخم‌های مزمن یا هیپوکسی دیر التیام یابنده استفاده می‌شود. استفاده از HBO در سوختگی‌های حرارتی، پیوندهای پوستی/فلپ‌های پوستی عضلانی، استئومیلیت، پیودرما گانگرنوزوم، فاشئیت نکروزان، زخم‌های مقاوم پا، زخم‌های فشاری، آسیب‌های له شدگی، زخم‌های جراحی و آسیب‌های بافتی ناشی از اشعه موفقیت آمیز بوده است. با این حال، بهترین کاندیداها برای HBO بیماران مبتلا به زخم‌های پای دیابتی نوروپاتیک هستند. پایش با $TcPO_2$ می‌تواند برای شناسایی هیپوکسی و تعیین پتانسیل ترمیم مورد استفاده قرار گیرد.

موارد منع مصرف

HBO باید فقط در زخم‌هایی که از طریق آزمایش $TcPO_2$ بهبود نشان می‌دهند، استفاده شود. HBO در بیماران مبتلا به ترومبوز ورید عمقی منع مصرف دارد تا خطر آمبولی یا نارسایی قلبی احتقانی غیر قابل کنترل را به حداقل برساند. در بیماران باردار منع نسبی دارد. HBO برای زخم‌های ساده و بدون عارضه استفاده نمی‌شود.

اکسیژن نورموباریک (NBO)[1]

اگرچه تأثیر درمانی HBO در مطالعات تجربی و بالینی مختلف مشاهده شده است، استفاده از درمانHBO به دلایل متعددی محدود است. کاربردهای بالینی درمان HBO به دلیل هزینه بالا، در دسترس بودن کم اتاق‌های HBO، نیاز به پرسنل آموزش دیده برای نظارت بر بیماران، تحمل کم بیماران به دلیل سردرد و گوش درد و احتمال پتانسیل اکسیداتیو بالا که با ادم ریوی و آسیب مغزی همراه است، محدود می‌شود. وقوع تشنج ناشی از سمیت اکسیژن پس از درمان HBO نیز گزارش شده است. بیماری‌های همزمان قلبی ریوی، کلیوی و عصبی در بیماران با زخم‌های مزمن که معمولاً وضعیت سلامت عمومی ضعیفی دارند، شایع تر است. علاوه بر این، بسیاری از بیماران با زخم‌های مزمن در انتقال به اتاقک HBO مشکل دارند یا ممکن است مبتلا به تنگناهراسی یا کلاستروفوبیا[2] باشند. به این دلایل، استفاده از درمان HBO در بیماران با زخم‌های مزمن محدود شده است.

درمان هایپر اکسی نورموباریک (NBO) که نیاز به افزایش سهم اکسیژن هوای دمی تا تقریباً ۱۰۰ درصد در فشار نرموباریک دارد، در درمان ایسکمی مغزی توجه زیادی را جلب کرده است. چندین مطالعه حیوانی و بالینی در سال‌های گذشته در مورد درمان NBO به عنوان درمان کمکی برای کاهش حجم سکته پس از حمله مغزی و بهبود نتایج عملکردی پس از آسیب مغزی شواهد قانع‌کننده‌ای ارائه کرده اند. درمان NBO می‌تواند جایگزین جذاب برای درمان HBO باشد. با این حال، گزارش‌های کمی در مورد تأثیر درمان NBO و پتانسیل آن برای کمک به ترمیم زخم منتشر شده است. استیربان و همکاران[3] میکروسیرکولاسیون و اکسیژن رسانی پوست را در مدت قرار گیری در HBO و NBO را بررسی کردند. در پا، NBO باعث افزایش

1. Normobaric oxygen (NBO)
2. Claustrophobia
3. Stirban et al.

قابل توجهی در $TcPO_2$ (۳۹۳ درصد) شد. هرچند، تعداد افراد مورد مطالعه کم بود (n = ۷) و همه شرکت کنندگان داوطلبان سالم بودند. بنابراین، مؤلف یک مطالعه بالینی با ۱۰۰ بیمار پای دیابتی انجام داد تا اثر درمانی NBO بر اکسیژن رسانی بافت پای دیابتی را ارزیابی کند (فصل ۷، شکل ۳۹-۷). یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که اکسیژن رسانی بافت به طور معناداری در پاسخ به درمان NBO افزایش یافته است، که با تغییرات $TcPO_2$ با مقادیر تقریباً دو برابر بیشتر از سطح اولیه تعیین شده است. به خصوص، درمان NBO باعث افزایش اکسیژن رسانی به بافت پای دیابتی ایسکمیک بدون پتانسیل ترمیم زخم به دلیل اکسیژن رسانی کم بافت به سطح مورد نیاز برای ترمیم زخم شد. میانگین $TcPO_2$ قبل از درمان در زیر گروه $TcPO_2$ < ۴۰ میلی‌متر جیوه ۱۱/۲ ± ۲۶/۱ میلی‌متر جیوه بود. این مقدار در طول درمان به ۲۱/۷ ± ۵۳/۴ میلی‌متر جیوه افزایش یافت. برای ترمیم زخم، $TcPO_2$ > ۴۰ میلی‌متر جیوه کافی در نظر گرفته می‌شود، هر چند که در مورد مقدار آستانه برای ترمیم زخم بحث وجود دارد. این نتایج نشان می‌دهد که بسیاری از بیماران با زخم‌های پای دیابتی در طول درمان NBO که به روشی ساده و آسان انجام شد، پتانسیل ترمیم زخم شان افزایش می‌یابد.

مزایا

درمان NBO به دلیل دسترسی بالا، همکاری خوب بیماران، مقرون به صرفه بودن، کاهش عوارض و نیازهای فنی کم، یک جایگزین جذاب برای درمان HBO محسوب می‌شود. یکی دیگر از مزایای بزرگ درمان NBO در مقایسه با درمان HBO این است که بیماران پای دیابتی همکاری بیشتری دارند. از آن جایی که بیماران می‌توانند هنگام اندازه گیری $TcPO_2$ قبل و در طول درمان NBO، افزایش $TcPO_2$ را روی پاهای خود مشاهده کنند، آن‌ها متوجه می‌شوند که درمان NBO برای افزایش اکسیژن رسانی بافت بستر زخم بسیار مؤثر است، که به همکاری آن‌ها در درمان کمک می‌کند.

روش

درمان NBO از طریق یک ماسک تحت شرایط اکسیژن ۹۸ درصد (جریان اکسیژن ۱۳ لیتر در دقیقه با سر ریز گاز) از طریق یک نبولایزر مکانیکی برای بیماران انجام شد. در مرکز مؤلف، بیماران با زخم پای دیابتی به مدت ۴-۳ ساعت در روز (۱ ساعت در هر جلسه و ۴-۳ جلسه در روز) درمان NBO دریافت کردند.

عوارض

گزارش‌های متعددی از سمیت NBO در مقالات وجود دارد. کاسپرسن و همکاران[1] سمیت اکسیژن پس از قرار گرفتن در معرض NBO با تنفس ۱۰۰ درصد اکسیژن به مدت ۹۰ دقیقه در روز در ۱۸ بیمار را بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند که حجم ریه استاتیک[2]، حجم ریه دینامیک[3]، حداکثر نرخ جریان بازدمی[4]، ظرفیت انتشار[5] و توزیع تهویه[6] تغییری نداشت. تنها اکسید نیتریک بازدمی به میزان ۲۰ درصد کاهش یافت که ممکن است شاخصی از قرار گیری در معرض اکسیژن باشد. هیچ ارتباطی بین تغییر در متغیرهای عملکرد ریه و تغییر در اکسید نیتریک بازدمی یافت نشد. راکزولد و

1. Caspersen et al.
2. Static lung volumes
3. Dynamic lung volumes
4. Maximal expiratory flow rates
5. Diffusion capacity
6. Distribution of ventilation

همکاران[1] سمیت اکسیژن را در ۶۹ بیمار پس از ۳ ساعت قرار گرفتن در معرض NBO با ۱۰۰ درصد اکسیژن یا ۶۰ دقیقه HBO در ۱/۵ اتمسفر مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه نشان داد که هیچ علامتی از مسمومیت ریوی یا مغزی ناشی از اکسیژن وجود ندارد. گوردیلو و همکاران[2] نیز اشاره کردند که تجویز اکسیژن مکمل در شرایط نورموباریک ممکن است به طور قابل توجهی خطر سمیت اکسیژن توسط HBOرا به حداقل برساند. هیچ گزارشی وجود ندارد که سمیت قابل توجهی از اکسیژن پس از درمان با NBO را نشان دهد. با این حال، مطالعات روی موش‌ها نشان داده اند که ادم ریوی یا افزایش محتوای آب بافتی در ریه که ممکن است به پلورال افیوژن[3] منجر شود، ممکن است پس از ۴۸ تا ۵۶ ساعت مواجهه مداوم با NBO ایجاد شود. تا کنون، صدها بیمار با درمان NBO در مرکز مؤلف طبق پروتکل شرح داده شده در بالا تحت درمان قرار گرفته‌اند و هیچ بیماری هیچ گونه عارضه مرتبط با درمان NBO را تجربه نکرده است. با این حال، مطالعات بیشتری برای تعیین پروتکل بهینه برای درمان NBO مورد نیاز است.

درمان با لیزر کم توان (LLLT)[4]

درمان با لیزر کم توان (LLLT) یا درمان انرژی نوری تکفام (تک موج) مادون قرمز (MIRE)[5] یک فناوری غیر حرارتی است که می‌تواند برای تعدیل فعالیت سلولی از طریق تابش نور در توالی‌های پالس خاص مورد استفاده قرار گیرد. مطالعات برون تنی و درون تنی برای تعیین اثر LLLT بر ترمیم زخم انجام شده است. گزارش شده است که LLLT می‌تواند با استفاده از انواع طول موج نور قرمز، آبی، زرد و مادون قرمز، ترمیم زخم پوستی را تسریع کند. مزایای بالینی استفاده از تابش نور از طریق LLLT بر روی زخم‌های پوستی نیز در مقالات گزارش شده است. علاوه بر این، گزارش شده است که LLLT تکثیر سلولی چندین نوع سلول از جمله فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال را افزایش می‌دهد. با این حال، برخی از مطالعات نشان داده اند که LLLT ممکن است تاثیری بر تکثیر و فعالیت فیبروبلاست نداشته باشد. اثر مهاری بر تکثیر و فعالیت فیبروبلاست با استفاده از نور قرمز یا نور مادون قرمز نیز در مقالات گزارش شده است.

مکانیسم عمل

بر اساس تحقیقات قبلی، LLLT بر سطوح انرژی و جذب سلول‌های مرتبط با زنجیره تنفسی آن‌ها تأثیر می‌گذارد. این نشان می‌دهد که LLLT می‌تواند اجزای آنچه به عنوان رنگدانه‌های آنتن[6] در زنجیره تنفسی سلول‌ها نامیده می‌شود را با استفاده از انرژی الکترومغناطیسی تحریک کند و به این ترتیب سلول‌ها را با افزایش تولید ATP میتوکندریایی حساس می‌کند. تابش الکترومغناطیسی به شکل نور، بسته به طول موج می‌تواند باعث حیات ماکرومولکول‌ها شود. این تابش می‌تواند تغییرات ساختاری در پروتئین‌ها را آغاز کند و انرژی را به مولکول دیگری منتقل کند. سپس مولکول فعال شده می‌تواند واکنش‌های شیمیایی را در بافت اطراف به عنوان مبنایی برای اثر LLLT ایجاد کند. تغییرات در زنجیره تنفسی میتوکندری می‌تواند فعال سازی مولکول‌های سیگنالی در سیتوپلاسم را واسطه

1. Rockswold et al.
2. Gordillo et al.
3. Pleural effusion
4. Low-level laser therapy (LLLT)
5. Monochromatic infrared energy (MIRE)
6. Antenna pigments

گری کرده و منجر به سنتز DNA، RNA، پروتئین‌ها و آنزیم‌ها در هسته، سیتوپلاسم، یا غشای پلاسما شوند. سرانجام، این تغییرات منجر به اثرات فتوبیولوژیکی در سلول‌ها مانند تکثیر و تمایز سلولی خواهد شد. جذب طول موج خاصی از نور می‌تواند بر عملکرد مولکول‌های گیرنده نور در مسیر متابولیکی تأثیر بگذارد. شناخته شده است که فعالیت‌های مختلفی به دنبال جذب طیف نوری در یک محدوده‌ی خاص توسط مولکول‌های گیرنده‌ی نور اتفاق می‌افتد. به همین دلیل، طول موج می‌تواند نقش مهمی در LLLT ایفا کند. طول موج مطلوب برای تحریک تکثیر فیبروبلاست در نور قرمز مرئی یا نور مادون قرمز نامرئی همچنان مورد بحث است.

علاوه بر این، LLLT موجب افزایش نیتریک اکسید (NO)[1] در خون و پلاسما می‌شود. NO یک وازودیلاتور (گشادکننده عروق) اندوژن قوی است که می‌تواند با قرارگیری در معرض طول موج‌های مختلف انرژی از هموگلوبین که به طور محکم به آن متصل شده آزاد شود. تصور می‌گردد که NO مولکولی است که در مصرف مکمل خوراکی با L-آرژنین یا نیتروگلیسیرین موضعی باعث افزایش ترمیم زخم می‌شود. افزایش NO به عنوان مبنایی برای بهبود میزان و کیفیت ترمیم زخم در طول درمان با L-آرژنین یا نیتروگلیسیرین پیشنهاد شده است، زیرا L-آرژنین رژیم غذایی یک منبع NO است. NO در طی عبور گلبول‌های قرمز از ریه‌ها به سیستئین زنجیره بتای هموگلوبین متصل است. علاوه بر اکسیژن، هموگلوبین همچنین NO را در سراسر بدن حمل می‌کند. به نظر می‌رسد NO به بهبود پریفوزیون عروقی با گشاد کردن شریان‌های کوچک کمک می‌کند و در نتیجه، اکسیژن رسانی به بافت، تحویل مواد مغذی، حذف محصولات زائد متابولیسم و ترمیم موفق زخم را افزایش می‌دهد. NO همچنین دارای یک اثر آنابولیک قوی است که خود را به عنوان بهبودگر بازسازی بافت نشان می‌دهد.

پارامتر بهینه دیگر برای LLLT، انتشار است. قرارگیری در معرض نور لیزر با انتشار پایین (از ۰/۰۹ تا ۲۰ ژول بر سانتی‌متر مربع) و نور لیزر با انتشار متوسط (۲۰–۸۰ ژول بر سانتی‌متر مربع) رشد سلولی و ترمیم زخم را تسریع می‌کند، در حالی که نور با انتشار بالا (بیش از ۸۰ ژول بر سانتی‌متر مربع) اثرات مفید قرارگیری در معرض لیزر را خنثی می‌کند. با این حال، در چندین مطالعه عدم تفاوت معنادار یا اثر مهاری در تکثیر فیبروبلاست نیز با استفاده از نور لیزر با انتشار پایین یافت شده است. به همین دلیل، انتخاب بهتر انتشار ممکن است استفاده از یکی از نورهای لیزر با انتشار متوسط باشد.

پیشنهاد شده است که LLLT ممکن است برای بیماران با زخم‌های دیابتی، زخم‌های ناشی از نارسایی شریانی، زخم‌های ناشی از نارسایی وریدی و زخم‌های فشاری و همچنین بیمارانی که نرخ ترمیم زخم آهسته‌ای دارند، مفید باشد. LLLT نشان داده است که می‌تواند تکثیر سلولی را در ناحیه درمان شده و جریان خون را تا ۴۰۰ درصد بهبود بخشد. با این حال، تقریباً تمام تحقیقات انجام شده در زمینه LLLT توسط تولیدکنندگان آن حمایت شده است؛ بنابراین، انجام تحقیقات بیشتر قبل از آن که این روش به عنوان یک استاندارد مراقبت برای ترمیم زخم در نظر گرفته شود، ضروری است.

1. Nitric oxide (NO)

دستگاه LLLT برای اولین بار در سال ۱۹۹۴ توسط FDA با هدف افزایش جریان خون و کاهش درد تأیید شده است. درمان با استفاده از دستگاه LLLT به مدت ۳۰ دقیقه در روز توصیه می‌شود (شکل ۵-۱۳).



شکل ۵-۱۳. درمان با لیزر کم توان (LLLT)

مطالعه آزمایشگاهی

همان طور که اشاره شد، نتایج تحقیقات قبلی برای تعیین تأثیر LLLT بر ترمیم زخم‌ها متناقض است. یک مطالعه پایلوت آزمایشگاهی توسط گروه مؤلف برای تأیید تأثیر LLLT بر فعالیت فیبروبلاست‌های انسانی انجام شده است. به طور خاص، تکثیر سلولی و سنتز کلاژن که عوامل اصلی مؤثر در ترمیم زخم‌ها هستند، مورد توجه قرار گرفتند.

روش

فیبروبلاست‌های پوستی انسانی با ماده مغذی DMEM/F-12[1] (گیبکو، جزیره بزرگ، نیویورک، ایالات متحده آمریکا[2]) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی[3] (FBS، گیبکو) در دیش‌های ۱۰۰ میلی‌متری کشت بافت کشت داده شدند. ۳۷ درجه سانتی گراد برای تعیین تأثیر لیزر بر تکثیر سلولی، $۱۰^{۳} \times ۳$ سلول در ۱۰۰ میکرولیتر DMEM/F-12 با ۵ درصد FBS در هر چاهک از پلیت کشت استریل ۹۶ چاهکی کشت

1. Dulbecco's Modified Eagle Medium/Ham's F-12 nutrient (DMEM/F-12)
2. Gibco, Grand Island, NY, USA
3. Fetal bovine serum (FBS)

داده شدند. برای مطالعه ایمونوهیستوشیمی (IHC)[1] به منظور ارزیابی تکثیر سلولی و سنتز کلاژن، ۵×۱۰^۳ سلول در ۲۰۰ میکرولیتر DMEM/F-12 با ۵ درصد FBS در هر چاهک از پلیت کشت استریل ۸ چاهکی کشت داده شدند. پلیت ۹۶ چاهکی و پلیت ۸ چاهکی به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند تا فیبروبلاست‌های انسانی بتوانند به کف چاهک‌ها بچسبند. فیبروبلاست‌های انسانی با استفاده از دیود ساطع نور[2] (اسمارتلوکس، مدیکس، اینچئون، کره[3]) تحت تابش قرار گرفتند. از سه طول موج مختلف استفاده شد: نور قرمز (RED؛ ۶ ± ۶۳۵ نانومتر)، نور مادون قرمز (IR؛ ۵ ± ۸۳۰ نانومتر) و یک نور خروجی با طول موج دوگانه (FX؛ RED+IR). سلول‌ها با موج پیوسته در جریان ۶۰ ژول بر سانتی‌متر مکعب در روز ۱ و روز ۳ (فاصله ۴۸ ساعت بین تابش) تحت تابش قرار گرفتند. فاصله منبع نور تا فیبروبلاست ۱۵ سانتی‌متر بود. فیبروبلاست‌های انسانی بدون قرار گرفتن در معرض لیزر به عنوان کنترل استفاده شدند. پلیت‌های گروه کنترل همزمان از انکوباتور خارج شدند و در همان محیط اطراف قرار گرفتند که پلیت‌های گروه آزمایش همسان آن‌ها قرار داشتند. در روز پنجم (۴۸ ساعت پس از تابش لیزر)، تکثیر سلولی و سنتز کلاژن اندازه‌گیری شد. در روز ۵، پلیت ۹۶ چاهکی با استفاده از کیت تقویت شده سنجش زنده مانی سلولی EZ-Cytox (دوجن، دائیلاب، سئول، کره[4]) تحت آنالیز تکثیر سلولی قرار گرفتند. علاوه بر این، اسلایدهای پلیت ۸ چاهکی با استفاده از رنگ‌آمیزی IHC تحت آنالیز تکثیر سلولی قرار گرفتند. سنجش سنتز کلاژن نوع I نیز با استفاده از رنگ‌آمیزی IHC انجام شد.

نتایج

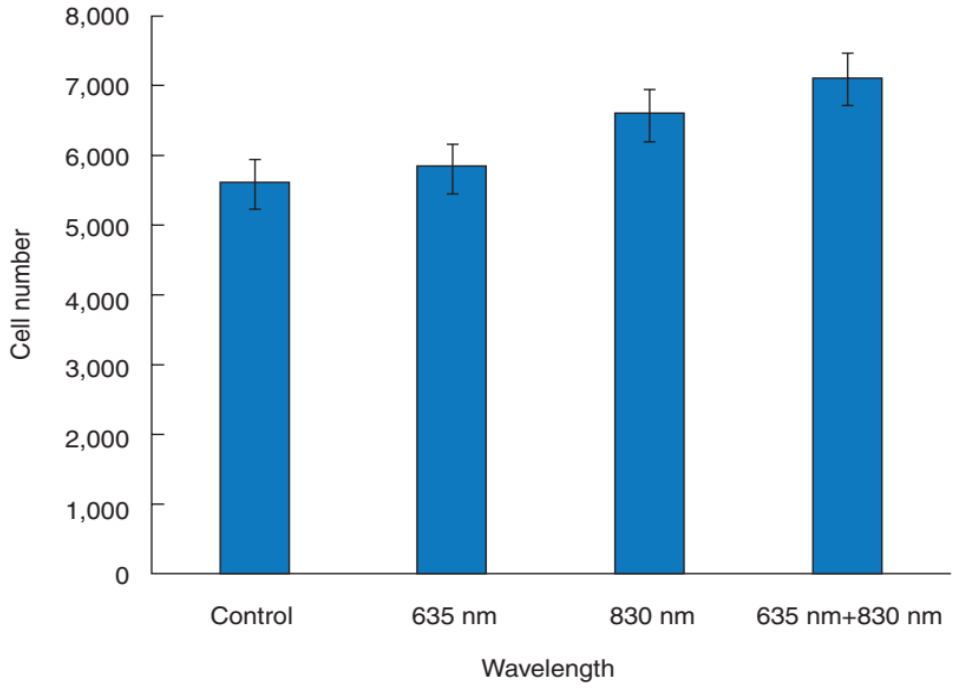
در تجزیه و تحلیل تکثیر سلولی با استفاده از کیت EZ-Cytox ، گروه FX (۶۳۵ نانومتر + ۸۳۰ نانومتر) بیشترین تعداد سلول را نشان داد و به دنبال آن گروه‌های IR و RED قرار گرفتند. تکثیر سلولی در گروه‌های FX و IR تفاوت‌های آماری معناداری را در مقایسه با گروه‌های RED و کنترل نشان دادند. با این حال، هیچ تفاوت آماری معناداری بین گروه‌های FX و IR وجود نداشت (شکل ۶-۱۳). نتایج مطالعه IHC با نتایج آنالیز EZ-Cytox مطابقت داشت (شکل‌های ۷-۱۳ و ۸-۱۳).

سنتز کلاژن در تمام گروه‌های تحت تابش در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. با این حال، تفاوت‌های آماری معناداری در گروه IR و گروه FX مشاهده شد (شکل ۹-۱۳).

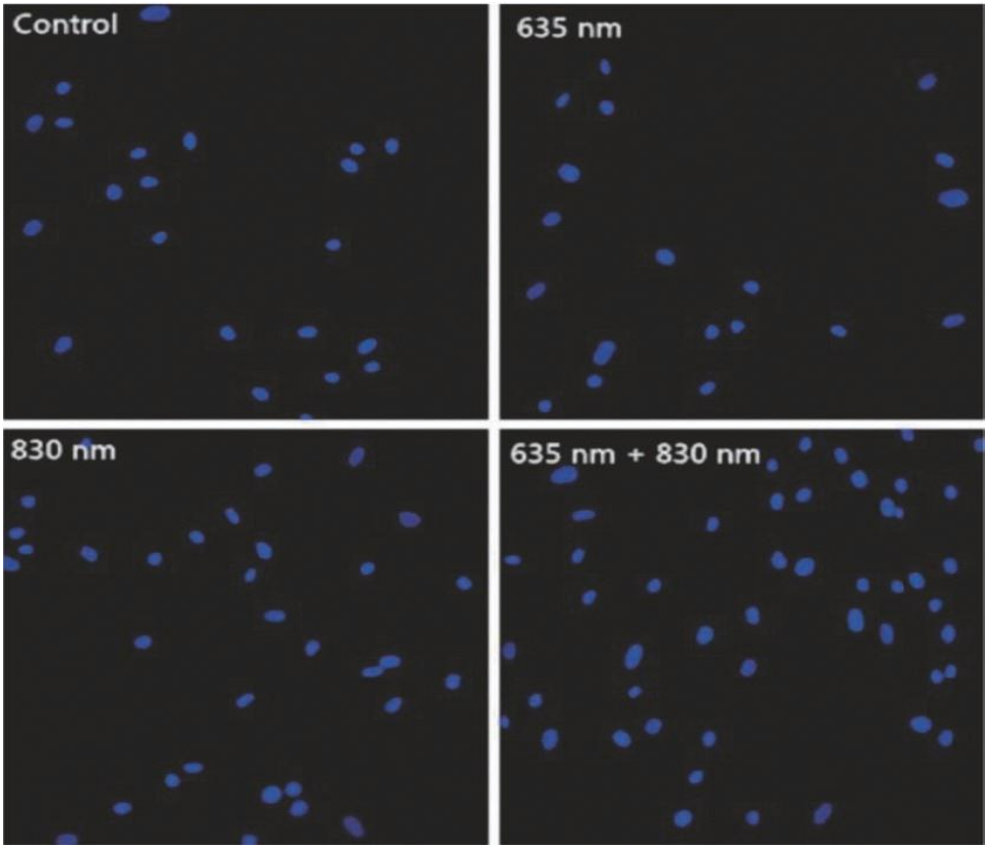
در نتیجه، این مطالعه نشان داد که نور با طول موج دوگانه (۶۳۵ نانومتر + ۸۳۰ نانومتر) یا نور مادون قرمز (۸۳۰ نانومتر) بر تکثیر و سنتز کلاژن فیبروبلاست‌های انسانی در شرایط آزمایشگاهی اثر تحریکی دارد. با این حال، نور قرمز مرئی (۶۳۵ نانومتر) این گونه نیست.

---

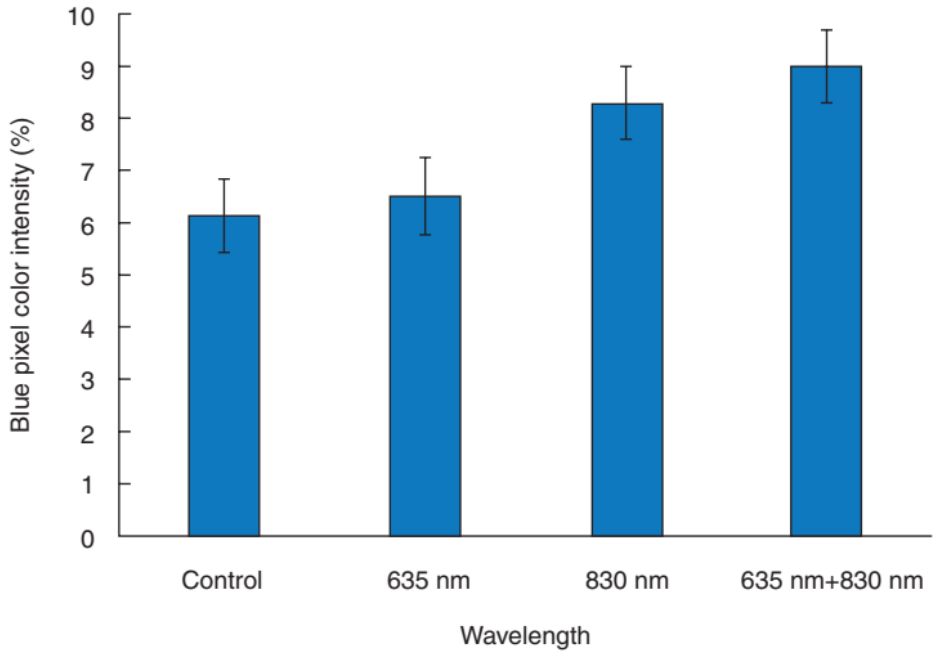
1. Immunohistochemistry (IHC)
2. Light- emitting diode
3. Smartlux, MEDMIX, Incheon, Korea
4. DoGen, DAEILLAB, Seoul, Korea



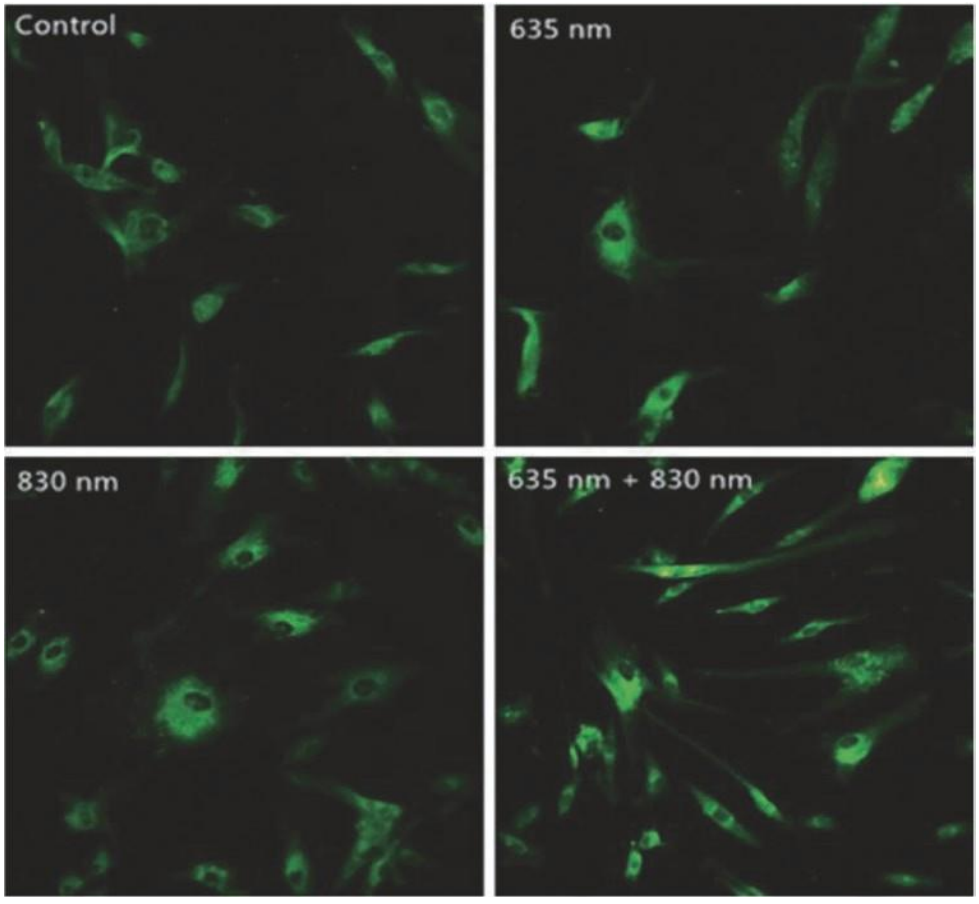
شکل ۶,۱۳ نتیجه مطالعه تکثیر سلولی با استفاده از کیت EZ-Cytox



شکل ۷–۱۳. نمونه‌های نماینده مطالعه تکثیر سلولی با استفاده از ایمونوهیستوشیمی



شکل ۸,۱۳ نتیجه مطالعه تکثیر سلولی با استفاده از ایمونوهیستوشیمی



شکل ۹–۱۳. نمونه‌های نماینده مطالعه سنتز کلاژن با استفاده از ایمونوهیستوشیمی

نور فرابنفش (UV)[1]

مطالعات اخیر تأثیر اشعه ماوراء بنفش (UV) (۲۰۰-۲۹۰ نانومتر) را بر ترمیم زخم مزمن بررسی کرده اند. اعتقاد بر این است که اثرات مفید اشعه ماوراء بنفش بر ترمیم زخم به دلیل توانایی آن در افزایش گردش سلول‌های اپیتلیال، افزایش تکثیر سلولی، تحریک تشکیل بافت جوانه ای، افزایش جریان خون مویرگی و افزایش نفوذپذیری عروقی است. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که نور UV دارای اثر باکتری کشی نیز می‌باشد. نشان داده شده است که درمان با UV به تسهیل ترمیم زخم را در بیماران مبتلا به نارسایی شریانی، نارسایی وریدی، زخم‌های فشاری و زخم‌های دیابتی کمک می‌کند. با این حال، تعدادی مطالعات کنترل شده وجود دارد که توانایی UV در تسهیل ترمیم زخم را به طور مستند نشان می‌دهد.

درمان اسکرامبلر (تداخلی) درد

بسیاری از بیماران مبتلا به پای دیابتی از درد مزمن در اندام تحتانی رنج می‌برند که برخی از آن‌ها بسیار دردناک است. این شرایط پا نباید بی اهمیت در نظر گرفته شود. گاهی اوقات وضعیت می‌تواند به قدری جدی باشد که منجر به آمپوتاسیون شود. این درد با نوروپاتی محیطی مرتبط است. دردی که بیمار احساس می‌کند به مراتب بدتر از علت آن است. زخم‌های سطحی یا کوچک می‌توانند برای بیماران دیابتی به طرز وحشتناکی دردناک باشند. سایر علائم شامل سوزن سوزن شدن، گزگز، سوزش و بی حسی است.

درمان اسکرامبلر درد (یا درمان کالمار درد)[2] می‌تواند یکی از گزینه‌های متعدد درمان نوروپاتی دیابتی باشد. درمان اسکرامبلر درد یک روش درمانی نوآورانه و پیشرفته از نظر فناوری برای مدیریت درد مزمن است. این دستگاه پزشکی مورد تأیید FDA ایالات متحده و دارای گواهی CE اروپا است. درمان با استفاده از این دستگاه از اثرات جانبی مضر، بالقوه کشنده و خواص اعتیادآور مرتبط با مسکن‌های مخدر جلوگیری می‌کند.

دستگاه اسکرامبلر درد برای درمان موفقیت‌آمیز بیش از ۴۰۰۰ بیمار در سرتاسر جهان استفاده شده است و نشان داده شده است که در درمان دردهای نوروپاتی و دردهای ناشی از سرطان مؤثر است. شرایط درمان شده شامل نوروپاتی محیطی، سندرم عضو کاذب یا فانتوم، سیاتیک، درد نوروپاتیک پس از جراحی، دیستروفی سمپاتیک انعکاسی و نورالژی پس از زونا است.

مطالعات بالینی نشان داده است که این فناوری به طور موفقیت آمیزی در بیش از ۸۰ درصد بیماران تحت درمان، درد را کاهش می‌دهد، بدون آن که عوارض جانبی نامطلوبی که معمولاً با داروها همراه است، داشته باشد و در نتیجه کیفیت زندگی بیماران را بهبود می‌بخشد (شکل ۱۰-۱۳).

مکانیسم عمل

دستگاه اسکرامبلر درد از رویکرد بیوفیزیکی به جای رویکرد بیوشیمیایی استفاده می‌کند. این دستگاه یک سیگنال بدون درد را از طریق الکترودهای سطحی یکبار مصرف که روی پوست در ناحیه درد بیمار قرار داده شده اند، تولید و ارسال می‌کند. سیگنال بدون درد به سیگنال غالبی که به مغز منتقل می‌شود تبدیل می‌شود و در نتیجه سیگنال درد را نادیده گرفته و تسکین را برای بیمار فراهم می‌آورد. به عبارت دیگر،

---

1. Ultraviolet (UV) light

2. Pain scrambler therapy (or Calmare pain therapy)

درک درد زمانی که پیام بدون درد جایگزین درد شود، با استفاده از همان مسیر از طریق الکترودهای سطحی به روشی غیر تهاجمی، لغو می‌شود. صرف نظر از شدت درد، درد بیمار قابل تسکین است.



شکل ۱۰-۱۳. درمان اسکرامبلر درد

حداکثر بهره‌وری از طریق پیگیری درمانی به دست می‌آید. بیمار ممکن است بتواند برای مدت طولانی درمان‌های بعدی را، در حالی که کنترل و تسکین درد قابل توجهی را تجربه می‌کند، ادامه دهد. فاصله‌ی زمانی بین درمان‌ها به علت زمینه‌ای و شدت درد و همچنین عوامل دیگر بستگی دارد.

دستگاه اسکرامبلر درد از پنج کانال مستقل، الکترودهای سطحی یکبار مصرف، شدت خروجی مستقل در هر کانال و پردازشگر ترکیب کننده‌ی پویا تشکیل شده است.

موارد احتیاط

به دلیل نحوه عملکرد درمان با دستگاه اسکرامبلر درد، موارد زیر برای احتمال حذف باید در نظر گرفته شود: پیس میکر یا دفیبریلاتور اتوماتیک، کلیپ عروقی یا پلیت‌های جمجمه (ایمپلنت‌های فلزی برای اهداف ارتوپدی مانند پین‌ها، پلیت‌ها و تعویض مفاصل مجاز هستند)، بارداری و/یا شیردهی، سابقه‌ی صرع یا دیگر درمان‌های کنترل درد عصبی در عرض ۴ هفته، زخم‌ها یا تحریکات پوستی در نواحی که الکترودها لازم است قرار گیرند، سابقه حمله قلبی یا بیماری ایسکمیک قلبی در ۶ ماه گذشته، آریتمی شدید یا هر نوع بیماری قلبی مشابه، سیستم رهایش دارو کاشته شده، عدم تحمل قبلی نسبت به تحریک الکتریکی اعصاب از طریق پوست (TENS)[1]، آلرژی به لاتکس، درد ناشی از سیستم عصبی مرکزی، بدون یک تشخیص واضح درد

1. Transcutaneous electronic nerve stimulation

نوروپاتیک، و اتصال به سایر تجهیزات پایش الکترونیکی (مانیتور EKG).

دستگاه ماساژور پا

دستگاه ماساژ پا عمدتاً بر اساس اصول طب فشاری یا رفلکسولوژی[1] طراحی شده است. این دستگاه یک ماساژ فیزیولوژیکی همراه با عملکردهای طب فشاری و رفلکسولوژی ارائه می‌دهد. این دستگاه تأثیراتی در تسکین درد، گرفتگی، بی‌حسی و سایر علائم ناشی از بیماری عروقی محیطی دارد و بهبود گردش خون محیطی را احتمالاً از طریق اثر گشادکنندگی عروق فراهم می‌کند. این دستگاه از دو کفش با موتورهای لرزشی و کنترل از راه دور تشکیل شده است. کفش‌ها از فوم اتیلن وینیل استات ساخته شده اند که یک ماده انتقال دهنده ارتعاش است. دستگاه از راه دور کنترل و اداره می‌شود. دستگاه در زمان عدم استفاده شارژ می‌شود. قبل از استفاده، کفش از منبع برق جدا می‌شود. کف کفش دارای دو موتور محرک نامتقارن مجزا است، یکی در قسمت عقب و دیگری در قسمت جلوی کفش. این موتورها باعث لرزش کفش می‌شوند. فرکانس موتور ۱۱۰ هرتز است. موتورها به یک واحد کنترل متصل هستند که شامل باتری قابل شارژ است. باتری‌ها با اتصال سیم شارژ به یک منبع برق قابل شارژ هستند. استفاده از دستگاه ماساژ پا به مدت ۳۰ دقیقه در روز به مدت ۳۰ روز توصیه می‌شود. این کار می‌تواند در حالت استراحت در عصر قبل از خواب در خانه انجام شود (شکل ۱۱-۱۳).

شوک درمانی برون بدنی (ESWT)

استفاده از شوک درمانی برون بدنی (ESWT) در پزشکی برای اولین بار بیش از ۳۰ سال پیش به عنوان درمانی برای سنگ‌های کلیوی گزارش شد. اخیراً، تأثیر مثبت ESWT در درمان فلپ‌های پوستی و در ترمیم زخم، از جمله زخم‌های پای دیابتی گزارش شده است (شکل ۱۲-۱۳).



شکل ۱۱-۱۳. دستگاه ماساژور پا. (الف) قبل از استفاده (پیکان، کنترل از راه دور). (ب) در طول درمان (پیکان، پورت شارژ)



شکل ۱۲-۱۳. شوک درمانی برون بدنی (ESWT)

1. Acupressure or reflexology principles

مکانیسم اصلی پیشنهاد شده برای ESWT به منظور افزایش ترمیم زخم از طریق افزایش پرفیوژن خون می‌باشد. در آزمایش‌های حیوانی، نشان داده شده است که ESWT موجب ایجاد تشکیل عروق خونی جدید و تنظیم مثبت فاکتورهای رشد آنژیوژنز و استخوانی از جمله نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی، فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی، آنتی ژن هسته‌ای سلولی در حال تکثیر و پروتئین مورفوژنتیک استخوان ۲ می‌شود که منجر به بهبود پرفیوژن خون و بازسازی بافت می‌شود. در یک مطالعه آزمایشگاهی دیگر با استفاده از پوست انسانی، تجزیه و تحلیل بر روی سه نوع سلول اصلی مرتبط با ترمیم زخم و آنژیوژنز انجام شد. کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال میکروواسکولار نشان داده اند که با تحریک تغییر شکل مورفولوژیکی، میتوز و مهاجرت سلولی، ESWT فرآیند ترمیم زخم و آنژیوژنز را تعدیل می‌کند. این یافته‌ها با دیگر مطالعات که نشان می‌دهند ESWT بقای فلپ پوستی و ترمیم زخم‌های دیابتی را از طریق افزایش آنژیوژنز و پرفیوژن خون موضعی در حیوانات افزایش می‌دهند، پشتیبانی می‌شود. مطالعه دیگری نشان داد که ESWT امکان انتقال مکانیکی را فراهم می‌کند که از طریق مسیرهای بیولوژیکی پیچیده برای نئوآنژیوژنز و بازسازی بافت در زخم‌های مزمن پای دیابتی و غیر دیابتی مزایای درمانی ایجاد می کند.

مطالعه بالینی

اهمیت جریان خون و تحویل اکسیژن به بستر زخم برای ترمیم موفق زخم را نمی‌توان نادیده گرفت. بیماران دیابتی اغلب از واسکولوپاتی رنج می‌برند. به طور خاص، میکروسیرکولیشن در بیماران دیابتی معمولاً تحت تأثیر قرار می‌گیرد. گروه مؤلف اثرات ESWT بر میکروسیرکولیشن پوستی در پاهای افراد دیابتی را بررسی کردند.

روش

این مطالعه پایلوت شامل ده بیمار بود. همه بیماران شرکت کننده تحت ESWT در پای تحت درمان قرار گرفتند و هیچ ESWT بر روی پای کنترل انجام نشد. معیارهای پیامد ارزیابی شده اکسیژن رسانی بافتی توسط $TcPO_2$ و جریان خون پوستی با داپلر لیزر بود.

امواج ضربه‌ای با استفاده از یک دستگاه orthoPACE (سانوویو، آلفاریتا، جورجیا، ایالات متحده[1]) تولید شد. درمان به عنوان روشی سرپایی و بدون بی‌حسی انجام شد. درمانگر ابتدا پاها را با صابون حاوی مواد شوینده پاک کرد و قبل از استفاده از ESWT، آن‌ها را خشک کرد. ژل اولتراسوند به طور مستقیم بر روی پوست پشت پا مالیده شد تا تماس مستقیم با پروب امواج ضربه‌ای فراهم شود. پروب به طور عمودی و به طور مستقیم بر روی پوست نگه داشته شد و با فشار کمی نگه داشته شد تا از اتلاف توان به دلیل واگرایی پرتو جلوگیری شود. ESWT روی پای آسیب دیده به قطر ۳۰ میلی‌متر که در مرکز ناحیه تارسوماتارسال اولین فضای بین متاتارسال قرار داشت، استفاده شد. هر پا ۱۰۰۰ ضربه در تنظیم انرژی E3 (معادل چگالی جریان انرژی ۰/۳۱ میلی ژول بر میلی‌متر مربع) با سرعت چهار شوک در ثانیه دریافت کرد. ESWT به مدت ۱۰ دقیقه در هر درمان، دو بار در هفته به مدت ۳ هفته انجام شد، که در مجموع شش جلسه بود. پس از هر جلسه، درمانگر ناحیه تحت درمان را از نظر عوارض جانبی مانند درماتیت و اریتم بررسی کرد.

1. Sanuwave, Alpharetta, GA, USA

نتایج

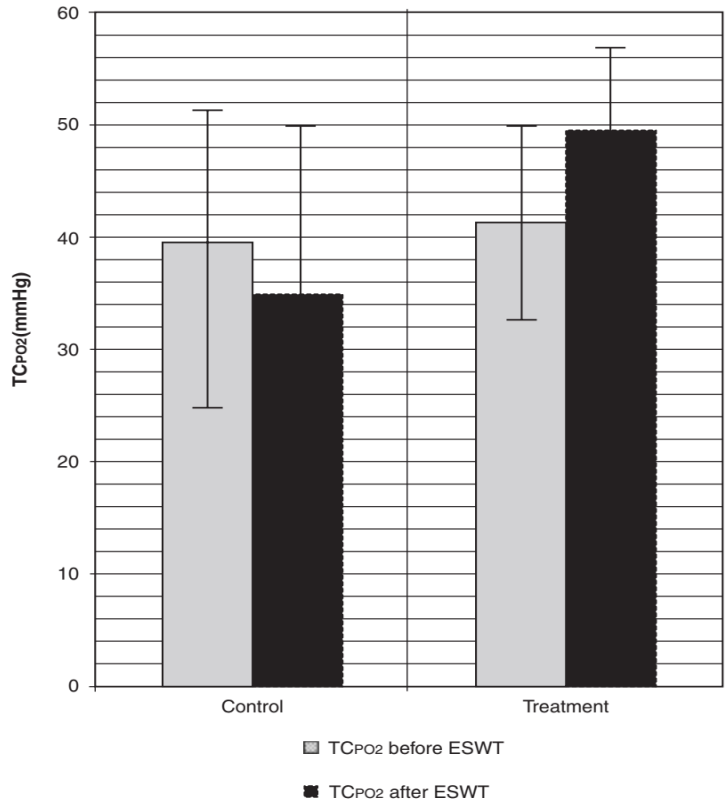
مقدار میانگین $TcPO_2$ در پاهای گروه تحت درمان قبل از ESWT برابر با ۹/۹ ± ۴۱/۴ میلی‌متر جیوه بود. این مقدار پس از درمان ESWT به ۸/۷ ± ۴۹/۵ میلی‌متر جیوه افزایش یافت که نشان دهنده افزایش ۱۹/۶ درصدی بود ($p<۰/۰۵$). شش نفر از ده بیمار قبل از ESWT دارای $TcPO_2$ کمتر از ۴۰ میلی‌متر جیوه (۴/۳ ± ۳۴/۳ میلی‌متر جیوه) بودند. این مقدار پس از ESWT به ۴/۴ ± ۴۶/۸ میلی‌متر جیوه افزایش یافت. مقدار $TcPO_2$ بیشتر از ۴۰ میلی‌متر جیوه برای ترمیم زخم کافی در نظر گرفته می‌شود، گرچه آستانه بهینه برای ترمیم زخم هنوز مورد بحث است. ترمیم زخم معمولاً با شکست در مقادیر $TcPO_2$ کمتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه همراه است و در مقادیر $TcPO_2$ کمتر از ۴۰ میلی‌متر جیوه مشکوک محسوب می‌شود، هرچند که چند مطالعه استثنایی وجود دارد که ترمیم موفق زخم را در مقادیر $TcPO_2$ کمتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه گزارش کرده اند. پس از ESWT، مقدار $TcPO_2$ به ۴۶/۸ میلی‌متر جیوه افزایش یافت که برای ترمیم زخم کافی است.

برای پاهای کنترل، مقدار $TcPO_2$ از ۱۴/۰± ۳۹/۵ میلی‌متر جیوه به ۱۴/۵ ± ۳۴/۹ میلی‌متر جیوه پس از ESWT کاهش یافت که یک کاهش به میزان ۱۱/۶ درصد بود ($p=۰/۰۵۹$). پاهای تحت درمان بهبود معنی داری از لحاظ آماری در سطح میانگین $TcPO_2$ نسبت به پاهای کنترل داشتند ($p<۰/۰۱$، شکل ۱۳-۱۳).

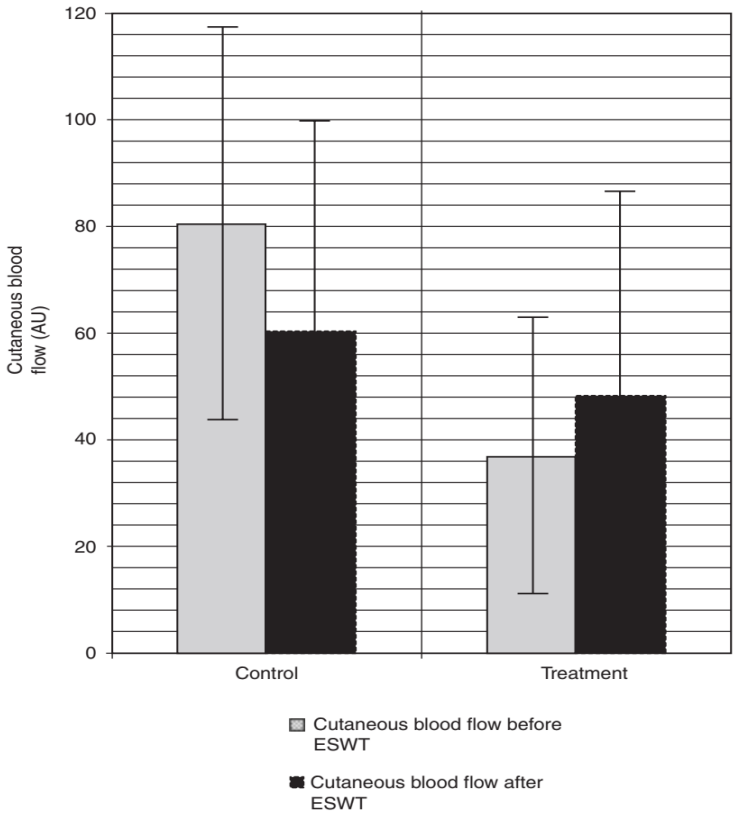
سطح میانگین جریان خون پوستی در پاهای تحت درمان پیش از ESWT رابر با ۲۵/۶ ± ۳۶/۹ AU بود. این سطح پس از درمان به ۳۲/۴ ± ۴۸/۳ AUافزایش یافت که نشان دهنده‌ی یک افزایش ۳۰/۹ درصدی بود ($p=۰/۶۴۶$). برای پاهای کنترل، سطح جریان خون پوستی از ۳۶/۷ ± ۸۰/۵ به ۳۸/۸ ± ۶۰/۴ AU پس از ESWT کاهش یافت که نشان دهنده‌ی یک کاهش ۲۵ درصدی بود ($p=۰/۲۴۱$). پاهای تحت درمان بهبود معنی داری از لحاظ آماری در سطح میانگین جریان خون پوستی نسبت به پاهای کنترل داشتند ($p<۰/۰۵$، شکل ۱۴-۱۳).

جالب است که جریان خون پوستی و مقادیر $TcPO_2$ در پاهای کنترل کاهش یافت که ممکن است نتایج غیرمعمول و غیرمنتظره‌ای باشد. می‌توان فرض کرد که تعصب در اندازه‌گیری ممکن است بر روی مقادیر تأثیر گذاشته باشد. به عنوان مثال، ارتباط بین مدت زمان آزمایش و داروهای خوراکی و دمای پوست ممکن است بر روی گردش خون محیطی تأثیر بگذارد. علاوه بر این، ممکن است درمانگر به درستی محل‌ها را با یک مانیتور مرکزی برای هر آزمایش تنظیم نکرده باشد که این ممکن است بر روی نتایج تأثیر گذاشته باشد. احتمال دیگر این است که میکروسیرکولیشن واقعی ممکن است در طول فاصله ۴ هفته‌ای بین اولین و آخرین اندازه‌گیری‌های $TcPO_2$ و داپلر لیزر کاهش یافته باشد.

هیچ عارضه سیستمیک یا عصبی-عروقی و همچنین هیچ مشکلی مربوط به دستگاه گزارش نشده است. هیچ یک از بیماران در طول یا پس از ESWT از درد یا احساس غیرعادی شکایت نکردند.



شکل ۱۳–۱۳ تغییرات در سطح $TcPO_2$ قبل و بعد ازESWT



شکل ۱۴–۱۳. تغییرات در جریان خون پوستی قبل و بعد از ESWT.

مطالعه بیشتر

Abrahamse H, Houreld N, Muller S, et al. Fluence and wavelength of low intensity laser irradiation affect activity and proliferation of human adipose derived stem cells: peer reviewed original article. Medical Technology SA. 2010;24(2):15–20.

Almeida-Lopes L, Rigau J, Zangaro RA, et al. Comparison of the low-level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. Lasers Surg Med. 2001;29(2):179–84.

Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. Plast Reconstr Surg. 2006;117:42S–58S.

Aschermann I, Noor S, Venturelli S, et al. Extracorporeal shock waves activate migration, proliferation and inflammatory pathways in fibroblasts and keratinocytes, and improve wound healing in an open-label, single-arm study in patients with therapy- refractory chronic leg ulcers. Cell Physiol Biochem. 2017;41:890–906.

Bacharach JM, Rooke TW, Osmundson PJ, et al. Predictive value of transcutaneous oxygen pressure and amputation success by use of supine and elevation measurements. J Vasc Surg. 1992;15:558–63.

Ballard JL, Eke CC, Bunt TJ, et al. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. J Vasc Surg. 1995;22:485–90. discussion 482–90

Barnikol WK, Potzschke H. Complete healing of chronic wounds of a lower leg with haemoglobin spray and regeneration of an accompanying severe dermatoliposclerosis with intermittent normobaric oxygen inhalation (INBOI): a case report. Gen Med Sci. 2011;9:Doc08.

Beuker BJ, Van Deursen RW, Price P, et al. Plantar pressure in off-loading devices used in diabetic ulcer treatment. Wound Repair Regen. 2005;13:537–42.

Bradley M, Cullum N, Nelson EA, et al. Systematic review of wound care management: (2) dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. Health Technol Assess. 1999;l3:1–35.

Bunt T, Holloway GA. $TcPO_2$ as an accurate predictor of therapy in limb salvage. Ann Vasc Surg. 1996;10:224–7.

Calcutt NA, Backonja MM. Pathogenesis of pain in peripheral diabetic neuropathy. Curr Diab Rep. 2007;7:429–34.

Chao CY, Cheing GL. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. Diabetes Metab Res. 2009;25:604–14.

Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet. 1980;2:1265–8.

Chaves ME, Araujo AR, Piancastelli AC, et al. Effects of low power light therapy on wound healing: LASER×LED. An Bras Dermatol. 2014;89(4):616–23.

Cornell RS, Ducic I. Painful Diabetic Neuropathy. Clin Podiatr Med Surg. 2008;25:347–60.

Course outline for wound care education. WoundEducatorscom 2009.

Crisan B, Soritau O, Baciut M, et al. Influence of three laser wavelengths on human fibroblasts cell culture. Lasers Med Sc. 2013;28(2):457–63.

David GG. Wound healing and diabetes mellitus. Clin Plast Surg. 2003;30:37–45.

Dinh T, Veves A. Microcirculation of the diabetic foot. Curr Pharm Des. 2005;11:2301–9.

Eaglstein WH. Wound healing and aging. Dermatol Clin. 1986;4:481–4.

Ehrlich HP, Hunt TK. Effects of cortisone and vitamin a on wound healing. Ann Surg. 1968;167:324–8.

Ehrlich P, Tarver H, Hunt TK. Inhibitory effect of vitamin E on collagen synthesis and wound repair. Ann Surg. 1972;175:235–40.

Ehrlich P, Tarver H, Hunt TK. The effects of vitamin a and glucocorticoids upon repair and collagen synthesis. Ann Surg. 1973;177:222–7.

Embil JM, Papp K, Sibbald G, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) for healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-label clinical evaluation of efficacy. Wound Repair Regen. 2000;8:162–8.

Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, et al. Alpha- tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. Circulation. 1996;94:2434–40.

Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. Am Fam Physician. 2002;66:1655–62.

Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. J Biomed Sci. 2009;16(1):4.

Giese AC. Photosensitization of organisms, with special reference to natural photosensitizers. In: Hillenkamp F, Pratesi R, Sacchi CA, editors. Lasers in biology and medicine. Boston, MA: Springer US; 1980. p. 299–314.

Gu JH, Han SK, Chang H, et al. Study of wound healing factors in diabetic foot patients. J Korean Soc Plast Reconstr Surg. 2007;34:543–50.

Han SK, You HJ. Wound coverage using advanced technology in Korea. J Korean Med Assoc. 2011;54(6):594–603.

Han SK, Choi KJ, Kim WK. Clinical application of fresh fibroblast allografts for the treatment of diabetic foot ulcers: a pilot study. Plast Reconstr Surg. 2004;114:1783–9.

Han SK, Yoon TH, Lee DG, et al. Potential of human bone marrow stromal cells to accelerate wound heal- ing in vitro. Ann Plast Surg. 2005;55:414–9.

Han SK, Chun KW, Gye MS, et al. The effect of human bone marrow stromal cells and dermal fibroblasts on angiogenesis. Plast Recontr Surg. 2006a;117:829–35.

Han SK, Shin SH, Kang HL, et al. Augmentation rhinoplasty using injectable tissue-engineered soft tissue – a pilot study. Ann Plast Surg. 2006b;56:251–5.

Han SK, Kim DW, Jeong SH, et al. Potential use of blood bank platelet concentrates to accelerate wound healing of diabetic ulcers. Ann Plast Surg. 2007;59:532–7.

Hansen SL, Young DM, Boudreau NJ. HoxD3 expression and collagen synthesis in diabetic fibroblasts. Wound Repair Regen. 2003;11:474–80.

Hawkins D, Abrahamse H. Biological effects of helium- neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts. Photomed Laser Surg. 2005;23(3):251–9.

Hawkins D, Abrahamse H. Effect of multiple exposures of low-level laser therapy on the cellular responses of wounded human skin fibroblasts. Photomed Laser Surg. 2006;24(6):705–14.

Hehenberger K, Kratz G, Hansson A, et al. Fibroblasts derived from human chronic diabetic wounds have a decreased proliferation rate, which is recovered by the addition of heparin. J Dermatol Sci. 1998;16(2):144–51.

Hile C, Veves A. Diabetic neuropathy and microcirculation. Curr Diab Rep. 2003;3:446–51.

Hile C, Veves A. Microcirculation of the diabetic foot. In: Johnstone MT, Veves A, editors. Diabetes and cardio-vascular disease. Springer; 2005. p. 403–18.

Houreld N, Abrahamse H. Low-intensity laser irradiation stimulates wound healing in diabetic wounded fibroblast cells (WS1). Diabetes Technol Ther. 2010;12(12):971–8.

Hunt TK. Disorders of wound healing. World J Surg. 1980;4:271–7.

Hunt TK. Vitamin a and wound healing. J Am Acad Dermatol. 1986;15:817–21.

Hunt TK, Zederfeldt B. Nutritional and environmental aspects in wound healing. In: Dunphy JE, Van Winkle Jr W, editors. Repair and regeneration. The scientific basis for surgical practice. New York: McGraw-Hill; 1969. p. 217–28.

Hunt TK, Ehrlich HP, Garcia JA, et al. Effect of vitamin a on reversing the inhibitory effect of cortisone on heal ing of open wounds in animals and man. Ann Surg. 1969;170:633–41.

John LB, John SM, Linda GP. Impairments to wound healing. Clin Plast Surg. 2003;30:47–56.

Karu T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. IEEE J Quantum Elect. 1987;23(10):1703–17. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. Health Phys. 1989;56(5):691–704.

Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near–IR radiation on cells. J Photochem Photobiol. 1999;49(1):1–17. https://doi.org/10.1016/ S1011-1344.(98)00219-X.

Kavros SJ, Delis KT, Turner NS, et al. Improving limb salvage in critical ischemia with intermittent pneumatic

compression: a controlled study with 18-month follow-up. J Vasc Surg. 2008;47:543–9.

Kim SH, Kim JW, Kim JB, et al. Multifactorial factors of diabetic foot on diabetes mellitus comparative clinical study. J Korean Soc Plast Reconstr Surg. 2002;29:83–90.

KoYK, Lee HY, Lee WY. Clinical Experiences on the Effect of Scrambler Therapy for Patients with Postherpetic Neuralgia. Korean J Pain. 2013;26:98–101.

Kosiak M. Etiology and pathology of ischemic ulcers. Arch Phys Med Rehabil. 1959;40:62–9.

Kravitz SR, McGuire JB, Sharma S. The treatment of diabetic foot ulcers: reviewing the literature and a surgical algorithm. Adv Skin Wound Care. 2007;20:227–37.

Kruse I, Edelman S. Evaluation and treatment of diabetic foot ulcers. Clin Diabetes. 2006;24:91–3.

Kuo YR, Wang CT, Wang FS, et al. Extracorporeal shock wave treatment modulates skin fibroblast recruitment and leukocyte infiltration for enhancing extended skin- flap survival. Wound Repair Regen. 2009a;17:80–7.

Kuo YR, Wang CT, Wang FS, et al. Extracorporeal shock- wave therapy enhanced wound healing via increasing topical blood perfusion and tissue regeneration in a rat model of STZ-induced diabetes. Wound Repair Regen. 2009b;17:522–30.

Kuroyanagi Y, Yamada N, Yamashita R, et al. Tissue- engineered product: allogenic cultured dermal substitute composed of spongy collagen with fibroblasts. Artif Organs. 2001;25:180–6.

LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. Clin Plast Surg. 1990;17:463–72.

Lee PWR, Green MA, Long WB, et al. Zinc and wound healing. Surg Gynecol Obstet. 1976;143:549–54.

Lee CH, Han SK, Choi WI, et al. Effect of human bone mar- row stromal cells and dermal fibroblasts on collagen syn- thesis and epithelization. Ann Plast Surg. 2007;59:713–9.

Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, et al. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast. Am J Pathol.

2003;162:303–12.

Lev-Tov H, Mamalis A, Brody N, et al. Inhibition of fibroblast proliferation in vitro using red light-emitting diodes. Dermatol Surg. 2013;39(8):1167–70.

Liu K, Yang Y, Mansbridge J. Comparison of the stress response to cryopreservation in monolayer and three-dimensional human fibroblast cultures: stress proteinsMAP kinases, and growth factor gene expression. Tissue Eng. 2000;6:539–54.

Ma H, Yang JP, Tan RK, et al. Effect of low-level laser therapy on proliferation and collagen synthesis of human fibroblasts in vitro. J Wound Management and Res. 2018;14(1):1–6.

Marineo G, Spaziani S, Sabato AF, et al. Artificial Neurons in oncological pain: the potential of Scrambler Therapy to modify a biological information. Int Congr Ser. 2003;1255:381–8.

Marineo G, Iorno V, Gandini C, et al. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: results of a pilot, randomized, controlled trial. J Pain Symptom Manag. 2012;43(1):87–95.

Marko RS, David C, Igor K. Comprehensible evaluation of prognostic factors and prediction of wound healing. ArtifIntell Med. 2003;29:25–38.

Misuri A, Lucertini G, Nanni A, et al. Predictive value of transcutaneous oximetry for selection of the amputation level. J Cardiovasc Surg. 2000;41:83–7.

Montori VM, Kavros SJ, Walsh EE, et al. Intermittent compression pump for nonhealing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo Clinic experience (1998–2000). Int Angiol. 2002;21:360–6.

Moore P, Ridgway TD, Higbee RG, et al. Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation- stimulated cell proliferation in vitro. Lasers Surg Med. 2005;36(1):8–12.

Morain W, Colen L. Wound healing in diabetes mellitus. Clin Plast Surg. 1990;17:493–501.

Mustoe TA, Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. Plast Reconstr Surg. 2006;117:35S–41S.

O'Meara S, Cullum N, Majid M, et al. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds (4) diabetic foot ulceration. Health Technol Assess. 2000;4:1–237.

Oh IY, Kim BJ, Kim MN, et al. Efficacy of light-emitting diode photomodulation in reducing erythema after fractional carbon dioxide laser resurfacing: a pilot study. Dermatol Surg. 2013;39(8):1171–6.

Omar MT, Gwada RF, Shaheen AA, et al. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of chronic wound of lower extremity: current perspective and systematic review. Int Wound J. 2017;14:898–908.

Papanas N, Maltezos E. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: new technologies, any promises? Int J Low Extrem Wounds. 2007;6:37–53.

Patel GK. The role of nutrition in the Management of Lower Extremity Wounds. Int J Low Extrem Wounds. 2005;4:12–22.

Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, et al. Effect of low power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. Lasers Surg Med. 2002;31(4):263–7.

Philipov JP, Pascalv MD, Aminkov BY, et al. Changes in serum carboxy terminal telopeptide of type I collagen in an experimental model of canine osteomyelitis. Calcif Tissue Int. 1995;57:152–4.

Pirani CL, Levenson SM. Effect of vitamin C deficiency on healed wounds. Proc Soc Exp Biol Med. 1953;82:95–9.

Pitei DL. Plantar pressures are elevated in the Neuroischemic and the neuropathic diabetic foot. Diabetic Care. 1999;22:1966–70.

Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, et al. Acceleration of healing with zinc sulfate. Ann Surg. 1967;165:432–6. Posthauer ME. The role of nutrition in wound care. Adv Skin Wound Care. 2006;19:43–52.

Powanda MC, Moyer ED. Plasma proteins and wound healing. Surg Gynecol Obstet. 1981;153:749–55.

Quirinia A, Viidik A. The influence of age on the healing of normal and ischemic incisional skin wounds. Mech Ageing Dev. 1991;58:221–32.

Robson MC. Cytokine manipulation of the wound. Clin Plast Surg. 2003;30:57–65.

Robson MC, Stenberg BD, Heggers JP. Wound healing alterations caused by infection. Clin Plast Surg. 1990;17:485–92.

Sabato AF, Marineo G, Gatti A. Scrambler therapy. Minerva Anestesiol. 2005;71(7–8):479–82.

Saperia D, Glassberg E, Lyons RF, et al. Demonstration of elevated type I and type III procollagen mRNA levels in cutaneous wounds treated with helium-neon laser: proposed mechanism for enhanced wound healing. Biochem Biophys Res Commun. 1986;138(3):1123–8.

Schaden W, Thiele R, Kolpl C, et al. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study. J Surg Res. 2007;143:1–12.

Schultz GS, Sebald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003;11:S1–28.

Shankaran V, Brooks M, Mostow E. Advanced therapies for chronic wounds: NPWT, engineered skin, growth factors, extracellular matrices. Dermatol Ther. 2013;26(3):215–21.

Sheehan P, Jones P, Giurini JM, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective. Plast Reconstr Surg. 2006;117:239S–44S.

Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005;293:217–28.

Smith TJ, Marineo G. Treatment of postherpetic pain with scrambler therapy, a patient-specific neurocutaneous electrical stimulation device. Am J Hosp Palliat Care. 2013 [Epub ahead of print]PMID:23838448;35:812. https://doi.org/10.1177/1049909113494002.

Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, et al. pilot trial of a patient- specific cutaneous electrostimulation device (mc5-a calmare®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Pain Symptom Manag. 2010;40(6):883–91. Starkweather AR, Coyne P, Lyon DE, et al. Decreased low back pain intensity and differential gene expression following Calmare®: results from a double-blinded randomized sham-controlled study. Res Nurs Health. 2015 [Epub ahead of print]PMID:25572279;38:29. https://doi.org/10.1002/nur.21632.

Tada K, Ikeda K, Tomita K. Effect of polarized light emit- ting diode irradiation on wound healing. J Trauma. 2009;67(5):1073–9.

TamirE MLAM, Gadgil A, et al. Outpatient percutaneous flexor tenotomies for management of diabetic claw toe deformities with ulcers: a preliminary report. Can J Surg. 2008;51:41–4.

Tsang MW, Wong WK, Hung CS, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2003;26:1856–61.

Ueno C, Hunt TK, Hopf HW. Using physiology to improve surgical wound outcomes. Plast Reconstr Surg. 2006;117:59S–71S.

Van Deursen R. Mechanical loading and off-loading of the plantar surface of the diabetic foot. Clin Infect Dis. 2004;39:S87–91.

Van Schie CH. A review of the biomechanics of the diabetic foot. Int J Low Extrem Wounds. 2005;4:160–70. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. Diabetes Technol Ther. 2001;3:29–50.

Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, et al. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. Postgrad Med J. 2008;78:541–2.

Wang C-J, Huang H-Y, Pai C-H. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: an experiment in dogs. J Foot Ankle Surg. 2002;41: 16–22.

Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon–bone junction. A study in rabbits. J Orthop Res. 2003;21:984–9. Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, et al. Extracorporeal shock- wave treatment for chronic diabetic foot ulcers. J Surg Res. 2009;152:96–103.

Wang CJ, Ko JY, Kuo YR, et al. Molecular changes in diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94:105–10.

Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. Diabetes Metab. 2001;27:535–42.

Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet- derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. Diabetes Care. 1998;21:822–7.

Wilden L, Karthein R. Import of radiation phenomena of electrons and therapeutic low-level laser in regard to the mitochondrial energy transfer. J Clin Laser Med Surg. 1998;16(3):159–65.

Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, et al. Foot ulcer in the diabetic patient, prevention and treatment. Vasc Health Risk Manag. 2007;3:65–76.

Yang JP, Lee YN, Son JW, Han SK. The impact of extra- corporeal shock wave therapy on microcirculation in diabetic feet: a pilot study. Adv Skin Wound Care. 2019;32(12):563–7.

Yeh NG, Wu CH, Cheng TC. Light-emitting diodes-their potential in biomedical applications. Renew Sust Energ Rev. 2010;14(8):2161–6.

Yoo KH, Yeo IK, Hyun MY, et al. Efficacy of combination light-emitting diode (635 and 830 nm) therapy in treating local injection-site reactions after filler. Clin Exp Dermatol. 2015;40(3):333–5.

Yoon ES, Han SK, Kim WK. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within Restylane for soft tissue augmentation. Ann Plast Surg. 2003;51: 587–92.

You HJ, Namgoong S, Han SK, et al. Wound-healing potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal. stromal cells in vitro-a pilot study. Cytotherapy. 2015;17(11):1506–13.

Zhang L, Weng C, Zhao Z, et al. Extracorporeal shock wave therapy for chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Wound Repair Regen. 2017;25:697–706.

فصل ۱۴

بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت

چکیده

بافت‌های اتولوگ شامل درم و چربی مدت هاست که برای افزایش حجم بافت نرم برای اصلاح چین و چروک‌های صورت یا نقص‌های کانتور پوست[1] استفاده می‌شوند. علاوه بر این، با توجه به پیشرفت‌های علم زیست شناسی مولکولی و مهندسی بافت، محصولات پُرکننده بافت نرم به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این حال، به دلیل میزان متغیر جذب آن‌ها نیاز به تزریق‌های مکرر دارند. برای رفع این مشکلات، مؤلف یک پُرکننده تزریقی جدید شامل مخلوطی از پُرکننده‌های اسید هیالورونیک و سلول‌های اتولوگ زنده ایجاد کرد. علاوه بر این، یک داروی تجاری جدیدی که حاوی فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده است به تازگی در کره برای بهبود ظاهر شیار بینی گونه‌ای (ناودان اشکی)[2] ساخته شده است. در این فصل، تحقیقات اولیه و تجربیات بالینی مؤلف با بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت با استفاده از فیبروبلاست‌های درمی کشت شده، سلول‌های بخش عروق استرومای مشتق شده از چربی و سلول‌های چربی تمایز یافته در شرایط آزمایشگاهی مشتق از چربی ارائه شده است. تزریق بافت نرم تهیه شده با مهندسی بافت مزایای زیادی دارد. این یک روش ساده است و می‌تواند در مطب بدون ورود به اتاق عمل انجام شود. علاوه بر این، تقریباً خطاهای ارتباطی بین پزشک و بیمار را حذف می‌کند، زیرا بیماران می‌توانند بلافاصله نتایج را ارزیابی کنند. علاوه بر این، بیماران احساس

۱- نقص کانتور پوست به هرگونه بی نظمی یا نقص در شکل سطح یا طرح کلی پوست اشاره دارد.

2. Nasojugal groove

راحتی بیشتری می‌کنند زیرا از بافت اتولوگ استفاده می‌شود. پیوندهای درم، چربی و چربی درم مدت هاست که برای افزایش حجم بافت نرم به منظور اصلاح چین و چروک‌های صورت یا نواقص کانتور پوست استفاده می‌شوند (شکل‌های ۱-۱۴ و ۲-۱۴). با افزایش تعداد بیمارانی که به دنبال ارتقاء زیبایی با روش‌های کم تهاجمی هستند، تقاضا برای پُرکننده‌های بافت نرم مؤثر و بادوام به منظور اصلاح چین و چروک‌های صورت یا افزایش حجم بافت‌های نرم به طور چشمگیری افزایش یافته است. برای برآورده کردن این تقاضاها، ایمپلنت‌های بیولوژیکی مختلف آماده، تجاری تهیه شده اند و به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. به طور خاص، درم آلوژنیک و مواد پُرکننده‌ی تزریقی در حال جایگزینی با انتقال بافت اتولوگ مرسوم هستند.



شکل ۱-۱۴. اصلاح آتروفی بافت نرم گونه. (الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای بعد از عمل تزریق چربی

همان طور که در فصل ۳ ذکر شد، درم آلوژنیک یک ماتریکس درمی بدون سلول انسانی برای کاربردهای پوست و بافت نرم به طور گسترده پذیرفته شده است. پوست انسانی اهدا شده به صورت استریل پردازش می‌شود تا اپیدرم و سلول هایی که می‌توانند منجر به رد بافت و شکست پیوند شوند، حذف گردند. درم آلوژنیک ایمپلنت شده به بافت میزبان تبدیل می‌شود و در نهایت اثر افزایش حجم بافت نرم را با بازسازی مجدد عروق و مهاجرت سلولی از بافت میزبان ایجاد می‌کند. درم آلوژنیک به طور معمول به عنوان یک ایمپلنت بیولوژیکی برای اصلاح نقص‌های بافت نرم یا چین و چروک‌ها استفاده می‌شود (شکل‌های ۳-۱۴، ۴-۱۴ و ۵-۱۴).

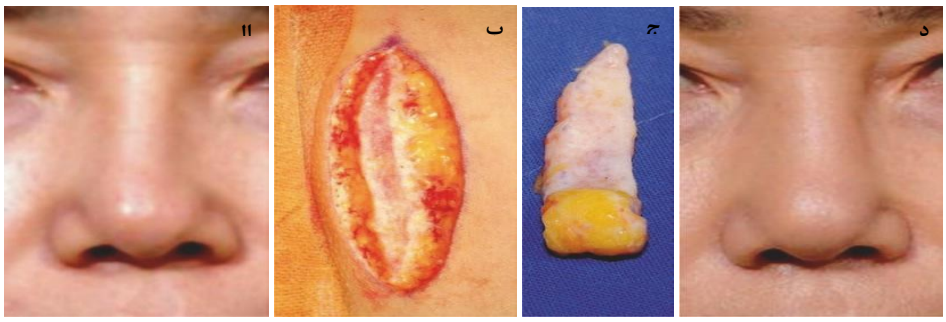
یک پُرکننده تزریقی ایده‌آل باید اتولوگ باشد و به‌راحتی قابل استفاده باشد، نتایج طولانی مدت ارائه دهد، به حداقل جراحی نیاز داشته باشد و حداقل عوارض ناحیه‌ی اهدا کننده را نشان دهد. با توجه به پیشرفت‌های علم زیست شناسی مولکولی و مهندسی بافت، فهرست پُرکننده‌های طبیعی تزریقی همچنان در حال گسترش است. منابع انسانی (اعم از اتولوگ و هومولوگ)، حیوانی (گاو و خوک) و حتی باکتریایی اکنون در دسترس هستند. هر محصول مزایا و معایب خاص خود را دارد. به‌ویژه، جذب سریع و نتایج ناامیدکننده طولانی مدت مشکلات رایج برای تمام پُرکننده‌های طبیعی موجود است.

در حال حاضر، محصولات پُرکننده بافت نرم مبتنی بر اسید هیالورونیک (HA)[1] به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا پتانسیل کمی برای واکنش‌های آلرژیک دارند، نیازی به آزمایش پوستی ندارند، می‌توانند در دمای اتاق نگهداری شوند و برخلاف کلاژن، خطر ابتلا به بیماری انسفالوپاتی مدل اسفنجی گاوی را ندارند (شکل ۶-۱۴). اگرچه پُرکننده‌های HA نشان داده اند که نسبتاً ایمن و راحت برای استفاده هستند، اما درجات متغیر جذب آن‌ها منجر به نیاز به تزریق‌های مکرر می‌گردد. برای رفع این مشکلات، مؤلف یک پُرکننده تزریقی جدید ایجاد کرده است که شامل مخلوطی از پُرکننده‌ی HA و فیبروبلاست‌های زنده کشت شده انسانی است. علاوه بر این، یک داروی

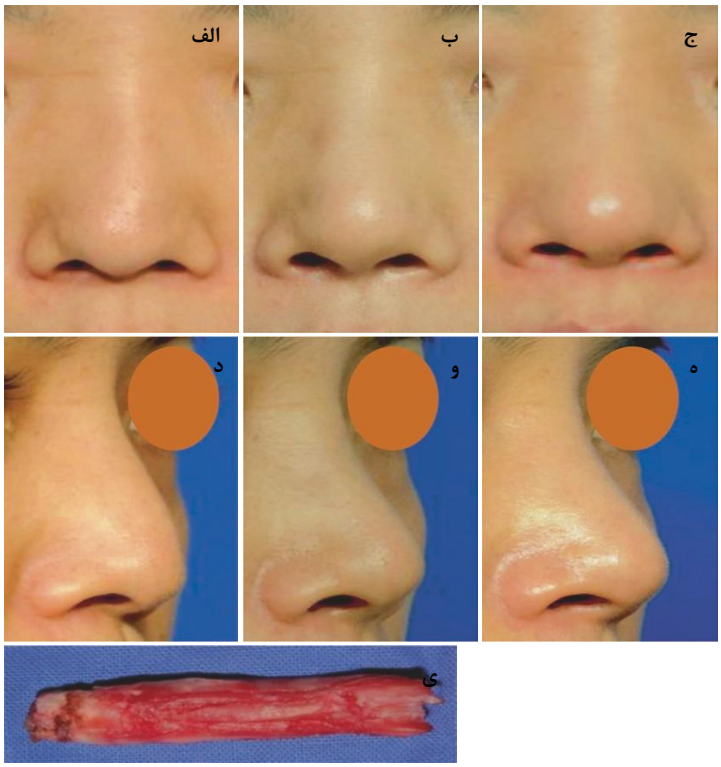
1. Hyaluronic acid (HA)

تجاری که حاوی فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده ساخته شده است و توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای بهبود ظاهر چین‌های بینی لبی[1] یا خط خنده تأیید شده است. اخیراً، یک داروی تجاری جدید از فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده نیز در کره ساخته شده است.

در این فصل، تجربیات مؤلف با بافت نرم تزریقی با مهندسی بافت با استفاده از سلول‌های اتولوگ ارائه می‌شود.

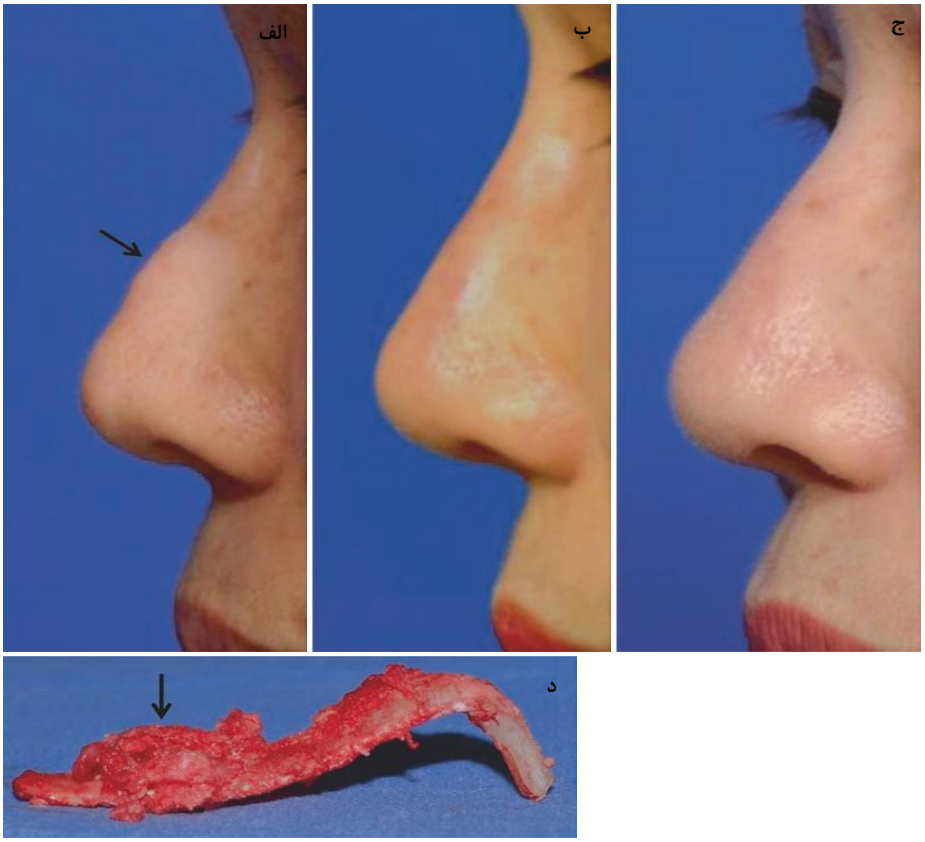


شکل ۲-۱۴. انحراف بینی C شکل پس از جراحی زیبایی بینی با ایمپلنت سیلیکونی رخ داد. ایمپلنت برداشته شد و پشت بینی مجدداً با پیوند چربی درم پُر شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب و ج) چربی درم برداشت شده (د) شش سال پس از پیوند.



شکل ۳-۱۴. (الف) انحراف بینی به شکل C معکوس پس از جراحی زیبایی بینی با ایمپلنت پلی تترا فلوئورو اتیلن (PTFE) رخ داد. (ب) PTFE ایمپلنت شده برداشته شد و پشت بینی مجدداً با پیوند درم آلوژنیک پُر شد. سه ماه بعد از پیوند (ج) یک سال پس از پیوند. انحراف بینی اصلاح شد. (د–ه) نماهای نیم رخ. شکل نوک بینی بهبود یافته است. (ی) PTFE حذف شده.

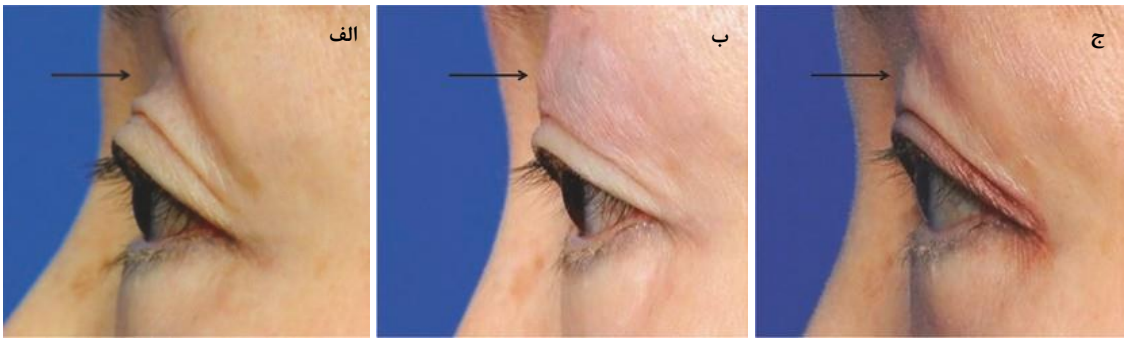
1. Nasolabial folds



شکل ۴-۱۴. (الف) یک توده سخت زیر جلدی (پیکان) ناشی از کلسیفیکاسیون سیلیکون ایمپلنت شده. (ب) ایمپلنت سیلیکونی کلسیفیه برداشته شد و پشت بینی مجدداً توسط پیوند درم آلوژنیک پُر شد. یک ماه بعد از پیوند (ج) یک سال پس از پیوند (د) ایمپلنت کلسیفیه برداشته شده (پیکان).



شکل ۵-۱۴. چین‌های عمیق بینی لب با پیوند درم آلوژنیک اصلاح شدند. (الف) نمای قبل از عمل (ب) شش ماه پس از پیوند (ج و د) نماهای نیم رخ.



شکل ۶-۱۴. یک پلک فرورفته با تزریق پُر کننده‌ی HA (پیکان) اصلاح شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) بلافاصله پس از تزریق (ج) سه ماه پس از تزریق.

بافت نرم تزریقی با استفاده از فیبروبلاست‌ها

فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده از سال ۱۹۹۵ با موفقیت به عنوان یک سیستم ترمیم پروتئین زنده و پویا برای نقص‌های درمی و زیر جلدی مورد استفاده قرار گرفته اند. معرفی این تکنیک افق‌های جدیدی از فرصت‌ها را برای جراحان پلاستیک گشوده است. فیبروبلاست‌های اتولوگ زنده کشت شده و گسترش یافته، یک سیستم ترمیم پروتئین ایجاد می‌کنند که به نظر می‌رسد اصلاح مداوم را برای چندین ماه تا چندین سال نشان می‌دهد.

افزودن فیبروبلاست‌ها به پُرکننده‌ی هیالورونیک اسید

فیبروبلاست‌های انسانی کشت شده به پُرکننده‌های HA افزوده می‌شوند بر اساس فرضیه‌ای که می‌گوید تزریق سلول‌های تولیدکننده ماتریکس خارج سلولی (ECM) منجر به اثر اصلاحی طولانی مدت تری نسبت به آنچه که با استفاده از پُرکننده HA به تنهایی به دست می‌آید، می‌شود. انتظار می‌رود پُرکننده HA یک پُرشدگی قابل توجه در مراحل اولیه ایجاد کند و به فیبروبلاست‌های کشت شده انسانی اجازه دهد تا اثر پایدار و طولانی مدتی داشته باشند که با پُرکننده به تنهایی قابل دستیابی نیست.

مؤلف از سال ۲۰۰۲، از بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت حاصل از HA ترکیب شده با فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده برای افزایش حجم بینی و اصلاح چین و چروک استفاده نموده است.

بیماران بلافاصله بعد از عمل در محل تزریق دچار اریتم ملایم می‌شوند، اما این در اکثر موارد طی ۱ تا ۲ روز به طور کامل برطرف می‌شود. بیماران احساس می‌کنند که حجم ایمپلنت تزریق شده در طول ۲ تا ۴ ماه اولیه پس از جراحی کاهش می‌یابد. با این حال، اثر افزایش پس از این دوره اولیه به خوبی حفظ می‌شود. میزان کاهش حجم معمولاً ۲۰ تا ۴۰ درصد است. اکثریت بیماران از شکل طبیعی و احساس افزایش رضایت کامل دارند.

مؤلف در طول دوره پیگیری هیچ یافته آزمایشگاهی غیرطبیعی تجربه نکرده است. هیچ موردی از عفونت، رد، تشکیل توده یا گرانولوم، تشکیل کلوئید، یا اصلاح بیش از حد وجود نداشت.

تحقیقات پایه

مؤلف سه تحقیق پایه برای ایجاد روش افزایش حجم

بافت نرم با استفاده از بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت شامل مخلوطی از پُرکننده HA و فیبروبلاست‌های کشت شده انسانی، انجام داد.

امکان پذیری بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت با استفاده از پُرکننده‌ی HA[1]

HA طبیعی ماده‌ای بیولوژیکی با خواص ویسکوالاستیک و رئولوژیکی[2] بالا ارائه می‌دهد که علاوه بر ایمنی زایی نداشتن، زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری کامل، آن را برای کاربردهای پزشکی مختلف مناسب می‌سازد. بنابراین، فرض شد که پُرکننده‌های HA می‌توانند به عنوان حامل‌های سلول‌های قابل تزریق و داربست‌های مناسب و همچنین مواد پُر کننده‌ی پوست و بافت نرم مورد استفاده قرار گیرند.

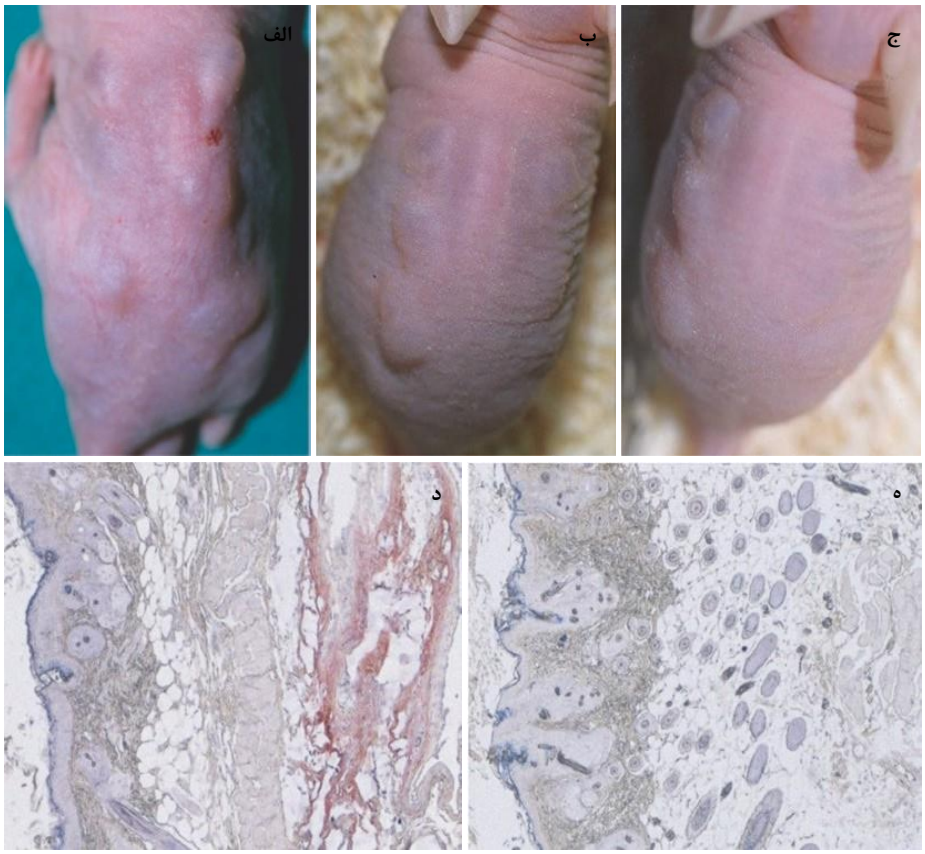
یک مطالعه برای ارزیابی امکان پذیری رستیلن[3]، که یک HA اصلاح شده همراه با فیبروبلاست‌های درمی انسانی کشت شده است، برای افزایش طول عمر ایمپلنت‌های تزریقی، انجام شد تغییرات بافتی ایمپلنت‌های تزریقی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت.

برای گروه آزمایش، فیبروبلاست‌ها از درم افراد بزرگسال سالم جدا و کشت داده شد. فیبروبلاست‌ها در محلول بافر نمکی فسفاتِ دولبیکو[4] بدون Mg^{+2} و Ca^{+2} (DPBS) سوسپانسیون شدند، سپس با رستیلن برای تشکیل مخلوط رستیلن فیبروبلاست انسانی مخلوط شدند. برای گروه کنترل، DPBS بدون فیبروبلاست با رستیلن مخلوط شد. این ایمپلنت‌ها به صورت زیر جلدی به پشت یک موش برهنه بدون غده تیموس تزریق شدند. تورم‌های ندولاری حاصل از تزریق‌ها برداشته شدند تا پوست فراتر از نقاط تورم تا لایه پرده گوشتی[5] را در بر گیرد. وزن‌ها در هفته‌های ۱، ۲، ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ پس از تزریق اندازه‌گیری شدند. مقایسه‌های بافت شناسی برای تأیید حضور کلاژن انسانی در گروه رستیلن مخلوط شده با فیبروبلاست‌ها با استفاده از مطالعه ایمنوهیستوشیمیایی با آنتی‌بادی پلی‌کلونال ضد کلاژن نوع I انجام شد.

میانگین وزن ندول‌ها در گروه کنترل در تمام طول مدت آزمون کاهش یافت. میانگین وزن در هفته شانزدهم، معادل ۶۰ درصد وزنی بود که در هفته اول اندازه‌گیری شده بود. از سوی دیگر، میانگین وزن ندول‌ها در گروه آزمایش فقط در طول دو هفته اول کاهش یافت. پس از دو هفته، هیچ تغییر وزنی قابل توجهی مشاهده نشد. میانگین وزن در هفته شانزدهم معادل ۹۱ درصد وزن بود اندازه‌گیری شده در هفته اول بود. بررسی‌های بافت شناسی گروه کنترل، نشان دهنده رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی منفی برای کلاژن انسانی در هر دوره بررسی بود. گروه آزمایش پس از ۲ هفته رنگ‌آمیزی مثبت را نشان داد که نشان دهنده وجود کلاژن انسانی است. رستیلن مخلوط شده با فیبروبلاست‌های درمی کشت شده انسانی واکنش‌های بافتی موضعی از گیرنده ایجاد نکرد. این نتایج نشان می‌دهند که رستیلن مخلوط شده با فیبروبلاست‌های درمی کشت شده انسانی ممکن است به طور موفقیت‌آمیز به عنوان پیوندهای زنده برای سیستم‌های ترمیم پروتئین طولانی مدت استفاده شود (شکل ۷-۱۴).

---

1. Feasibility of Injectable Tissue-Engineered Soft Tissue Using HA Filler
2. Viscoelastic and rheological properties
3. Restylane®
4. Dulbecco
5. Panniculus carnosus layer



شکل ۷-۱۴. ایمپلنت‌ها به صورت زیر جلدی در شش محل به پشت یک موش برهنه بدون غده تیموس تزریق شدند. سه محل سمت چپ، گروه آزمایشی فیبروبلاست‌ها را تشکیل می‌دادند که در رستیلن سوسپانسیون بودند و سه محل سمت راست تنها گروه کنترل رستیلن را تشکیل می‌دادند. (الف) بلافاصله پس از تزریق (ب) در هفته هشتم (ج) در هفته شانزدهم (د) ایمونوهیستوشیمی ندول گروه آزمایش که در هفته شانزدهم پس از تزریق گرفته شده است. گروه آزمایش واکنش‌های ایمنی قوی با آنتی کلاژن نوع I نشان می‌دهد و وجود کلاژن نوع I انسانی (رنگ آمیزی قرمز) را تایید می‌کند. (ه) ایمونوهیستوشیمی ندول گروه کنترل.

ردیابی و افزایش بقاء فیبروبلاست‌های سوسپانسیون شده در پُرکننده‌ی HA پس از تزریق موضعی

برای ایجاد یک روش درمان استاندارد برای بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت یک مطالعه لازم است تا مشخص شود که آیا فیبروبلاست‌های تزریق شده می‌توانند در محل تزریق باقی بمانند یا به مکان‌های دیگر منتقل می‌شوند. علاوه بر این، استراتژی‌های مؤثری برای افزایش بقاء فیبروبلاست‌های تزریقی مورد نیاز است.

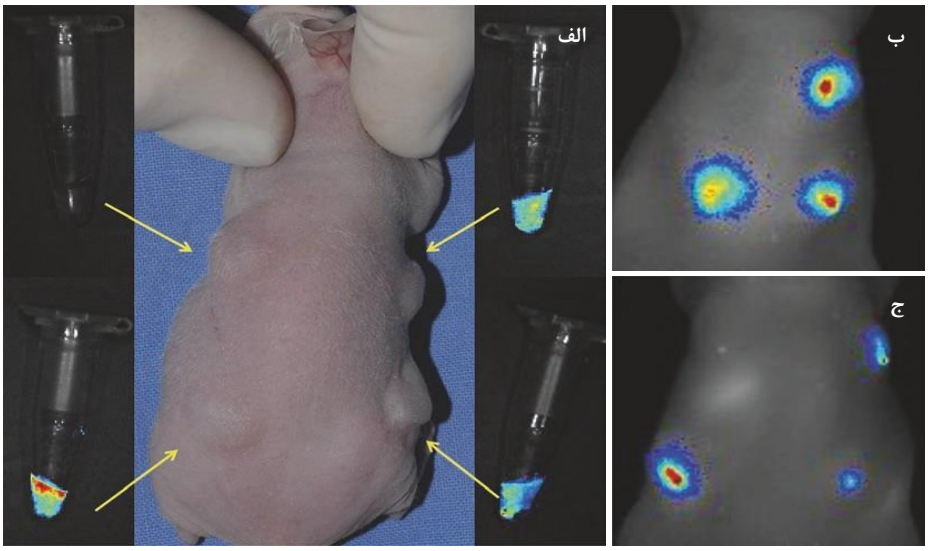
یک مطالعه برای ردیابی فیبروبلاست‌های تزریق شده و تعیین اثر افزودن پروستاگلاندین E1 (PGE1)[1] یا ویتامین C بر بقاء فیبروبلاست‌ها انجام شد. PGE1 و ویتامین C از آن جایی که ارزان هستند و معمولاً در محیط‌های بالینی استفاده می‌شوند مورد آزمایش قرار گرفتند. PGE1 به عنوان واسطه اتساع عروق و بهبود پرفیوژن میکروسیرکولاسیون شناخته شده است. اخیراً، گزارش شده که PGE1 باعث تحریک تکثیر

1. Prostaglandin E1 (PGE1)

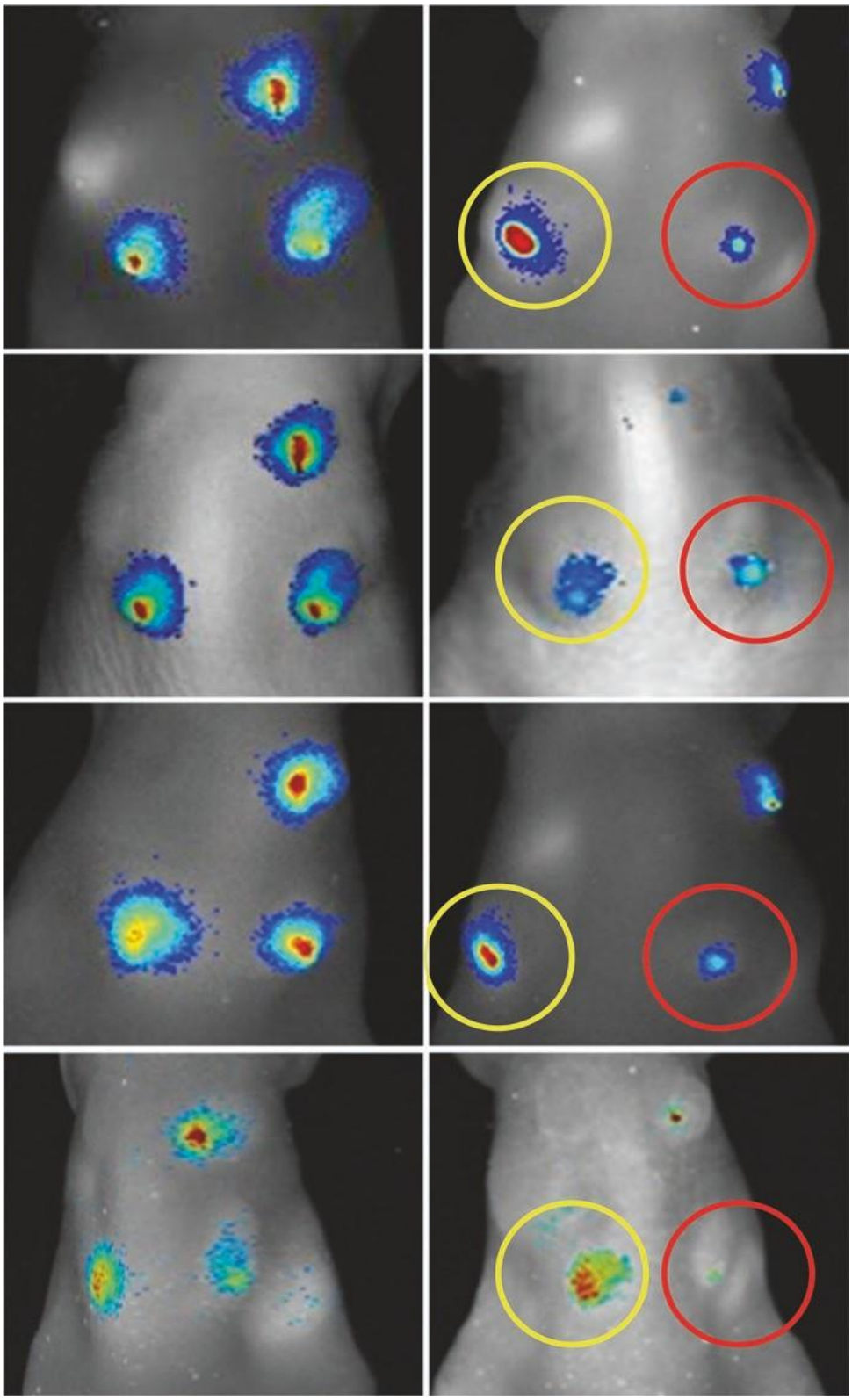
فیبروبلاست‌ها می‌شود. ویتامین C نیز به خوبی به عنوان محرک تولید فیبروبلاست‌ها شناخته شده است. بنابراین، این فرضیه مطرح شد که ترکیبی از PGE1 یا ویتامین C در پُرکننده HA فیبروبلاست ممکن است بقاء و/یا تکثیر فیبروبلاستی را پس از تزریق در بدن تسریع کند.

فیبروبلاست‌های انسانی لیبل شده با رنگ فلورسنت در پُرکننده HA سوسپانسیون شدند و به چهار محل در پشت موش برهنه تزریق شدند. ایمپلنت‌های زیستی تزریق شده شامل یکی از چهار مورد زیر بودند: پُرکننده HAبدون سلول (گروه HA)، فیبروبلاست‌های سوسپانسیون شده در پُرکننده HA (گروه HA + FB)، فیبروبلاست‌ها با مکمل PGE1 در پُرکننده HA (گروه HA + FB + PGE1)، و فیبروبلاست‌ها با مکمل ویتامین C در پُرکننده HA (گروه HA + FB + VC). در ۴ هفته پس از تزریق، مکان‌ها و شدت سیگنال‌های فلورسنت با استفاده از یک سیستم تصویربرداری زنده ارزیابی شدند.

نتایج نشان داد که سیگنال‌های فلورسنت گروه‌های حاوی فیبروبلاست فقط در محل‌های تزریق، بدون پراکندگی در سایر نقاط قابل مشاهده بودند. در گروه HA + FB + PGE1 سیگنال فلورسنت به طور معنی داری نسبت به گروه‌های HA + FB و HA + FB + VC بالاتر بود. هیچ تفاوت آماری بین گروه‌های HA + FB و HA + FB + VC وجود نداشت. نتایج این مطالعه به طور کلی نشان می‌دهد که فیبروبلاست‌های تزریقی سوسپانسیون شده در پُرکننده HA در محل تزریق بدون حرکت به مکان‌های دیگر باقی می‌مانند. علاوه بر این، درمان با PGE1 ممکن است بقاء و/یا تکثیر فیبروبلاست‌های تزریقی را افزایش دهد (شکل‌های ۸-۱۴ و ۹-۱۴).



شکل ۸-۱۴. (الف) فیبروبلاست‌های درم انسانی مثبت (لیبل شده) با نانوذرات سوسپانسیون شده در پُرکننده HA به صورت داخل پوستی به پشت موش در چهار محل تزریق شد. قسمت فوقانی سمت چپ برای گروه پُرکننده HA بدون سلول، محل فوقانی سمت راست برای گروه فیبروبلاست‌های سوسپانسیون شده در پُرکننده HA، محل پایین سمت چپ برای گروه فیبروبلاست‌ها با PGE1 سوسپانسیون شده در پُرکننده HA و سمت راست پایین برای گروه فیبروبلاست‌ها با ویتامین C سوسپانسیون شده در پُرکننده HA. (ب) یک تصویر نوری بلافاصله پس از تزریق به دست آمد. (ج) تصویر نوری در ۴ هفته پس از تزریق. فیبروبلاست‌های تزریق شده در پُرکننده HA در محل تزریق بدون پراکندگی به سایر نقاط باقی ماندند.

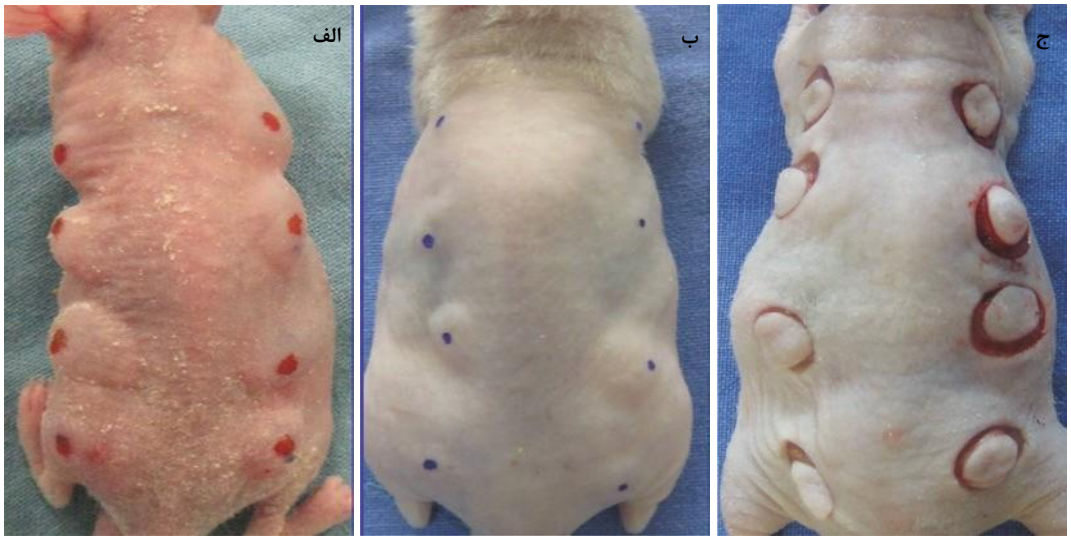


شکل ۹-۱۴. سیگنال‌های فلورسانس فیبروبلاست‌های انسانی لیبل شده بلافاصله (عکس‌های سمت چپ) و ۴ هفته (عکس‌های سمت راست) پس از تزریق بیو ایمپلنت‌ها در موارد همسان. مکمل PGE1 (دایره‌های زرد) بهترین نتیجه را در زنده ماندن فیبروبلاست‌های تزریق شده نشان می‌دهد. با این حال، مکمل ویتامین C (دایره‌های قرمز) به طور قابل توجهی باعث افزایش زنده ماندن سلول‌ها نمی‌شود.

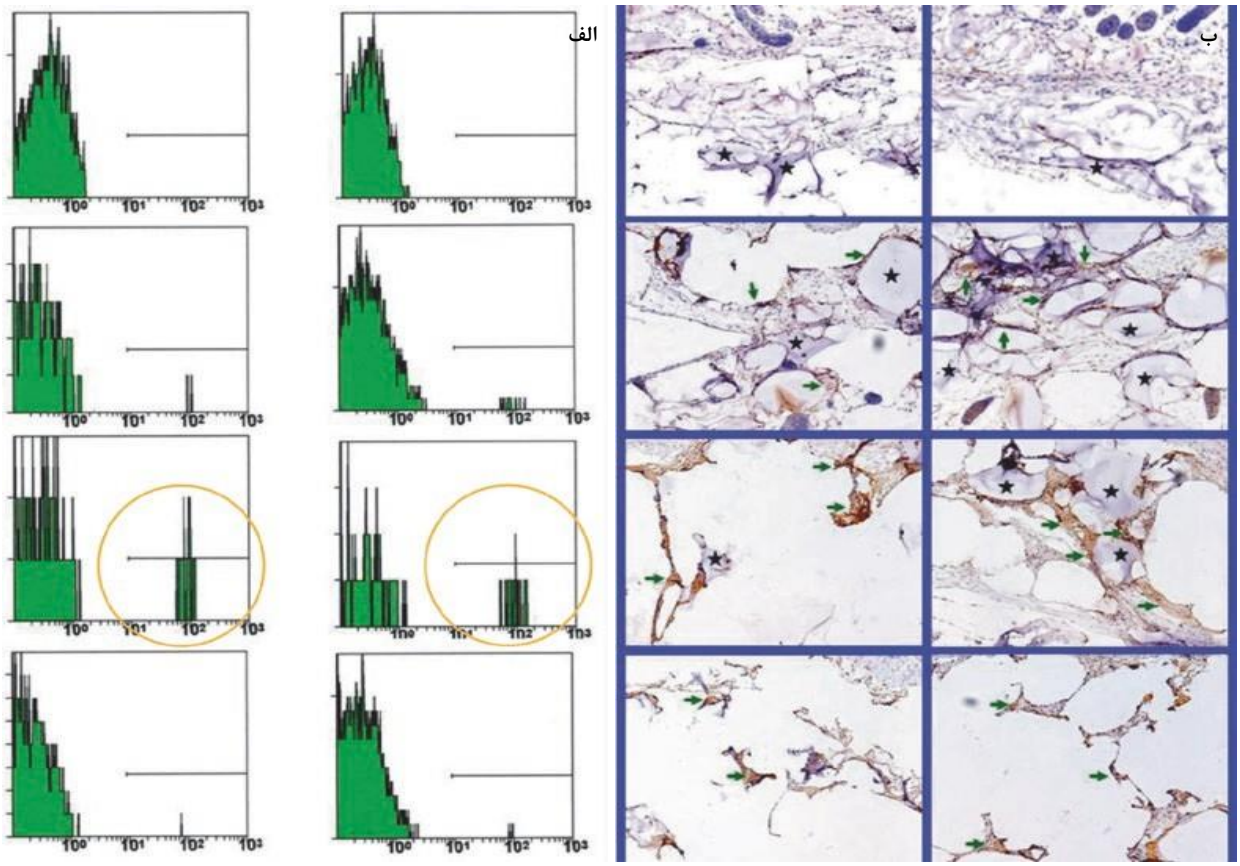
شرایط بهینه پُرکننده HA به عنوان یک حامل برای فیبروبلاست‌ها

اگرچه پُرکننده‌های HA اساساً به عنوان مواد مورد استفاده مستقل و بدون مخلوط شدن با سلول‌ها تولید شده اند، گزارش‌های اخیر نشان داده اند که HA ها همچنین می‌توانند به عنوان حامل‌های سلول‌های قابل تزریق و به عنوان داربست‌های مناسب مورد استفاده قرار گیرند. بر اساس مطالعات مؤلف که در بالا توضیح داده شد، فیبروبلاست‌های درم انسانی کشت شده که با پُرکننده‌های HA پایدار غیر حیوانی مخلوط می‌شوند، می‌توانند زنده بمانند و ماتریکس‌های درم انسانی تولید کنند و به عنوان بافت نرم قابل تزریق با دوام برای افزایش حجم به کار روند تا اثر اصلاحی را حفظ کنند. با این حال، گزارش‌های تجربی کمی وجود دارد که شرایط مناسب پُرکننده‌های HA را به عنوان حامل سلول نشان می‌دهند.

مؤلف یک مطالعه‌ای را برای تعیین ویژگی‌های بهینه پُرکننده HA همراه با فیبروبلاست‌های درم انسانی کشت شده، برای افزایش حداکثری بقاء سلول‌های تزریق شده انجام داد. نتایج نشان می‌دهند که پُرکننده‌های مبتنی بر HA با ویسکوزیته متوسط (۲۰۰۰۰۰۰–۴۰۰۰۰۰۰ سانتی پواز) نسبت به پُرکننده هایی با ویسکوزیته کم (۶۰۰۰۰۰-۸۰۰۰۰۰۰ سانتی پواز) یا بالا (۸۰۰۰۰۰۰–۱۲۰۰۰۰۰۰ سانتی پواز) در بقاء فیبروبلاست‌های انسانی برتری دارند. شکل ذرات (گرد یا نامنظم) تأثیری بر بقاء فیبروبلاست‌های تزریقی ندارد (شکل‌های ۱۰–۱۴ و ۱۱–۱۴).



شکل ۱۰–۱۴. یک پُرکننده HA مخلوط با فیبروبلاست‌های کشت شده به صورت داخل جلدی به پشت موش‌های برهنه فاقد تیموس در هشت محل تزریق شد. فوقانی‌ترین نقاط گروه کنترل را تشکیل می‌دادند. در گروه‌های آزمایشی، ردیف دوم برای گروه کم ویسکوزیته، ردیف سوم برای گروه با ویسکوزیته متوسط و ردیف پایین برای گروه با ویسکوزیته بالا بود. (الف) بلافاصله پس از تزریق (ب) در هفته شانزدهم پس از تزریق، برجسته‌ترین تورم ندولار مربوط به گروه با ویسکوزیته متوسط بود (ج) نمونه‌های بیوپسی برای FACS و ایمونوهیستوشیمی.



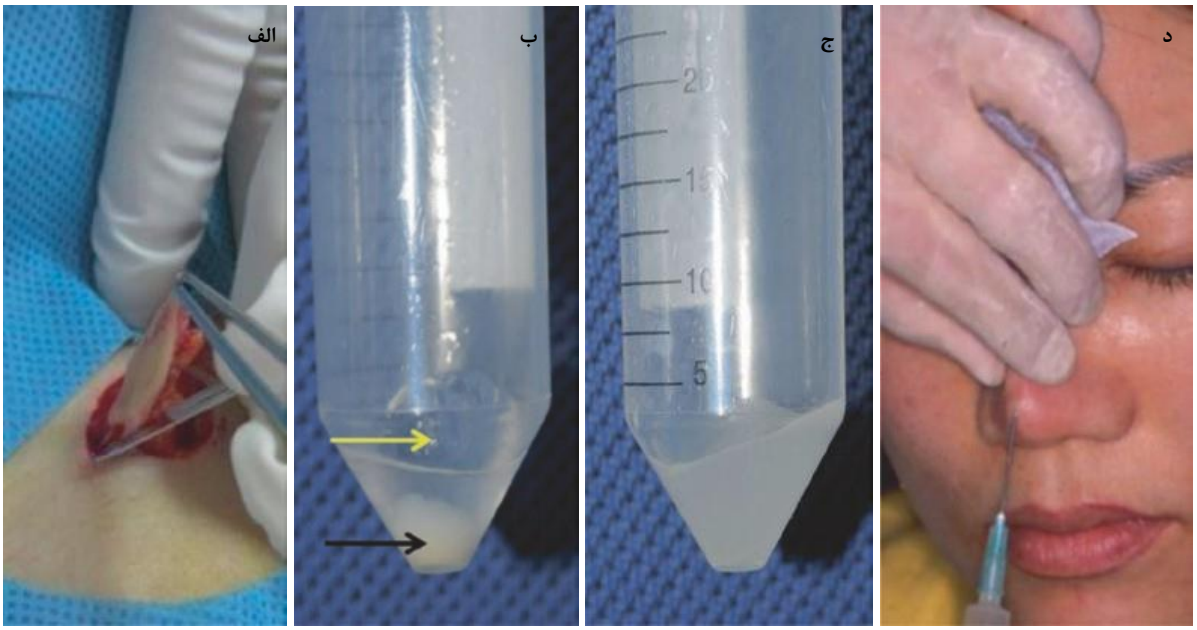
شکل ۱۱-۱۴. (الف) نتیجه FACS برای کلاژن نوع I انسانی. عکس‌ها نشان می‌دهند که گروه با ویسکوزیته متوسط بیشترین مقدار کلاژن انسانی (دایره‌های زرد) را دارد. (ب) عکس‌های ایمونوهیستوشیمی (۱۰۰×). پیکان‌های سبز (رنگ قهوه‌ای تیره) نشان دهنده کلاژن نوع I انسانی است. ستاره‌های سیاه باقیمانده HA هستند. گروه با ویسکوزیته متوسط بیشترین مقدار کلاژن انسانی را نشان می‌دهد.

روش استفاده

فیبروبلاست‌های درم اتولوگ از بافت درم برداشت شده از ناحیه اینگوینال یا گلوتئال بیمار جدا شده و سپس کشت داده می‌شوند. برای به دست آوردن مقدار کافی فیبروبلاست برای تزریق، به ۴ تا ۶ هفته زمان نیاز است.

ده تا بیست میلیون فیبروبلاست کشت شده در ۱/۰ میلی لیتر تا ۱/۵ میلی لیتر پُرکننده HA سوسپانسیون می‌شوند. شکل و اندازه مورد نظر برای افزایش حجم توسط بیمار تعیین می‌شود. پس از آماده سازی پوست اطراف محل تزریق با محلول‌های رایج ضد عفونی‌کننده، مخلوط فیبروبلاست-پُرکننده به لایه‌های داخل درمی، زیر درمی و/یا زیر جلدی با استفاده از سوزن‌ها با گیج ۲۳ و/یا ۲۶ تزریق می‌شود (شکل ۱۲-۱۴).

فرم دهی فوری با فشار انگشت انجام می‌شود تا از دانه دانه شدن ناهموار احتمالی در ایمپلنت تزریق شده جلوگیری شود. در نقطه‌ای که بیمار بیشترین رضایت را از میزان افزایش حجم دارد، ۰/۱ میلی لیتر تا ۰/۵ میلی لیتر دیگر از بیو ایمپلنت تزریق می‌شود تا اصلاح بیش از حد به میزان ۳۰ درصد به دست آید. مقدار معمول ایمپلنت تزریقی برای هر بیمار ۰/۶تا ۱/۵ میلی لیتر است. به دلیل تراکم بالای غدد چربی و منافذ بزرگ پوست، ایمپلنت در ناحیه نوک بینی تزریق نمی‌شود.

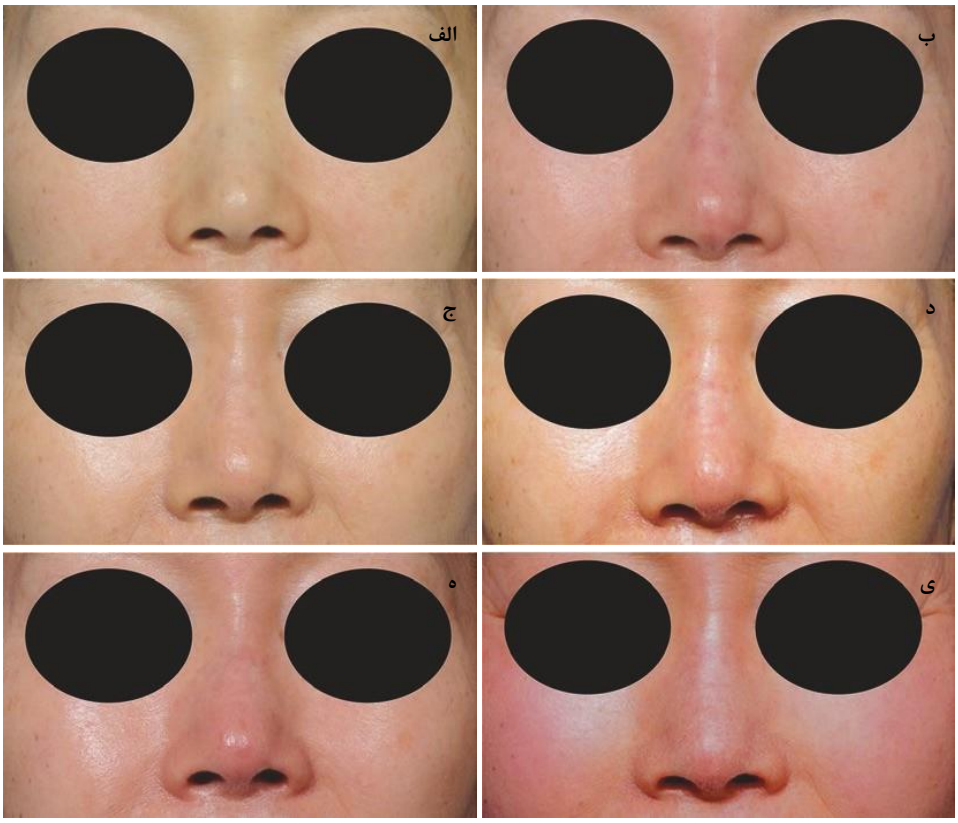


شکل ۱۲-۱۴. روش‌های استفاده (الف) برداشت پوست (ب) یک پُرکننده HA (پیکان زرد) و یک پلت فیبروبلاست کشت شده (پیکان سیاه) (ج) فیبروبلاست‌های کشت شده با پُرکننده HA مخلوط می‌شوند (د) فیبروبلاست‌های سوسپانسیون شده در پُرکننده HA به پشت بینی تزریق می‌شوند.

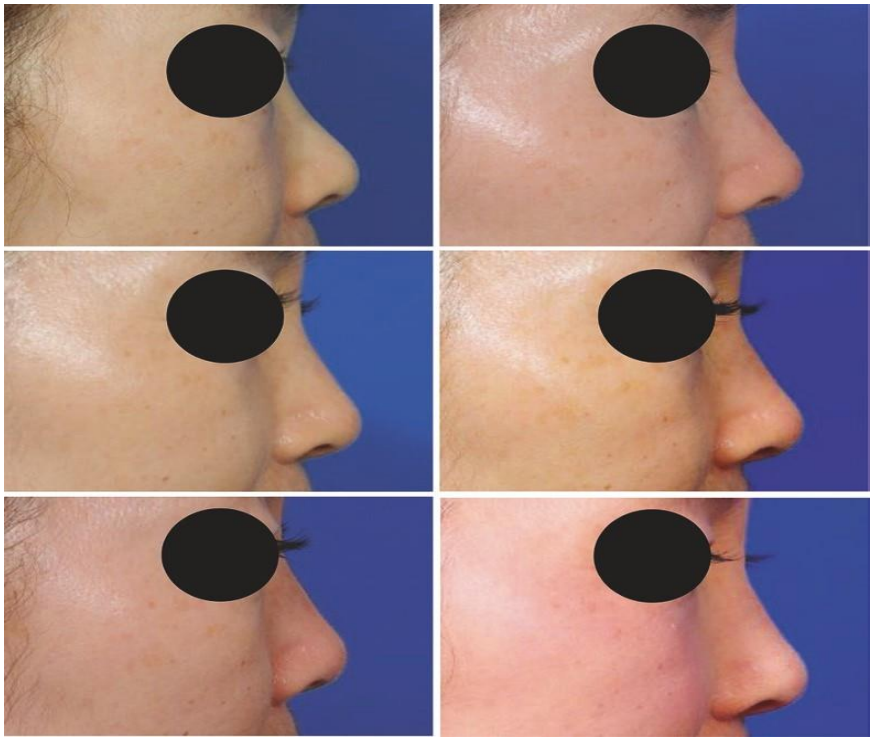
تجربه بالینی

مؤلف از سال ۲۰۰۲ از بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت حاصل از ترکیب HA با فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده برای افزایش حجم بینی و اصلاح چین و چروک استفاده نموده است. بیماران بلافاصله پس از عمل اریتم خفیف در محل تزریق نشان دادند، اما این وضعیت در عرض ۱ تا ۲ روز به طور کامل برطرف شد. بیماران احساس می‌کنند که حجم ایمپلنت تزریق شده در ۲ تا ۴ ماه اولیه پس از عمل کاهش می‌یابد. با این حال، اثر افزایش حجم پس از این دوره اولیه به خوبی حفظ می‌شود. مقدار کاهش حجم معمولاً ۴۰–۲۰ درصد است. اکثریت بیماران از شکل طبیعی و احساس افزایش حجم به خوبی رضایت دارند (شکل‌های ۱۳-۱۴، ۱۴-۱۴، ۱۵-۱۴ و ۱۶-۱۴).

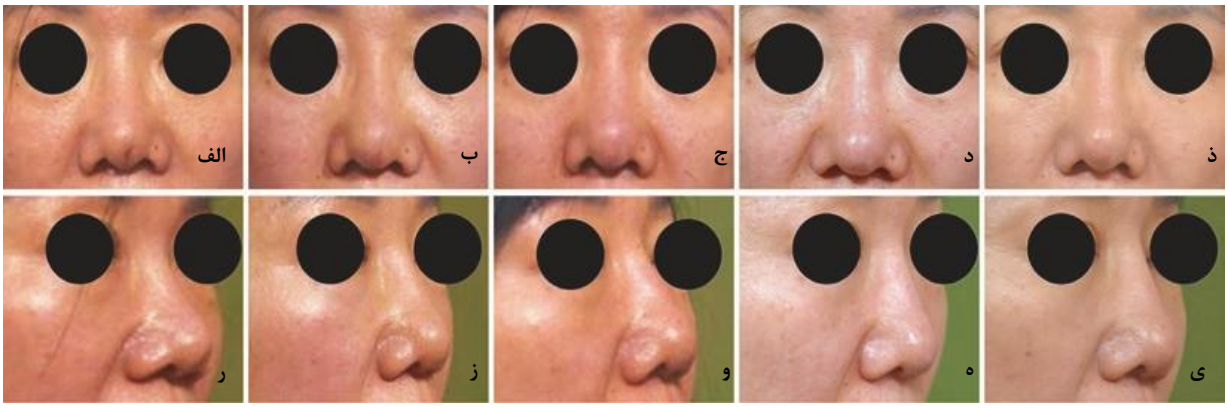
مؤلف در طی دوره پیگیری هیچ یافته آزمایشگاهی غیرطبیعی تجربه نکرده است. هیچ موردی از عفونت، رد، تشکیل توده یا گرانولوم، تشکیل کلوئید یا اصلاح بیش از حد گزارش نشده است.



شکل ۱۳–۱۴. یک زن ۵۹ ساله با تزریق بافت نرم تهیه شده با مهندسی بافت برای جراحی زیبایی بینی تحت درمان قرار گرفت. (الف) نمای قبل از عمل (ب) نمای فوری بعد از عمل (ج) دو هفته پس از تزریق (د–ی) ۶، ۱۲ و ۱۸ ماه پس از تزریق.



شکل ۱۴–۱۴. نمای نیم رخ بیمار شکل ۱۳،۱۴



شکل ۱۵-۱۴. یک زن ۴۹ ساله قبلاً تحت عمل جراحی برداشتن ایمپلنت سیلیکونی به دلیل بیرون زدگی ایمپلنت قرار گرفته بود. پس از ۳ ماه، با تزریق بافت نرم تهیه شده با مهندسی بافت به پشت بینی و برای یک ناحیه اسکار فرورفته در محل اتصال زیر نوک بینی و کلوملا ناشی از بیرون زدگی ایمپلنت سیلیکونی تحت درمان قرار گرفت (الف) نمای قبل از عمل (ب-ذ) دو هفته، ۳، ۶ و ۱۵ ماه پس از تزریق (ر-ی) نماهای نیم رخ



شکل ۱۶-۱۴. یک بیمار ۴۳ ساله با شکستگی استخوان بینی. (الف) یک سال پس از شکستگی، ناحیه راینیون فرو رفته شد (پیکان). (ب) فرورفتگی با تزریق بافت نرم تهیه شده با مهندسی بافت اصلاح شد. نمای بلافاصله پس از تزریق (ج) شش ماه پس از تزریق (د) دو سال پس از تزریق. اثر افزایش حجم بافتی به خوبی حفظ شده است (پیکان).

مطالعه بالینی برای نتایج طولانی مدت

مؤلف یک مطالعه بالینی برای ارزیابی اثر طولانی مدت و ایمن بودن استفاده از فیبروبلاست‌های درمی کشت شده‌ی قرار داده شده در پُرکننده HA به عنوان یک ماده تزریقی برای افزایش حجم بافت نرم انجام داده است.

روش‌ها

بیمارانی که دوره پیگیری بیش از ۳ سال داشتند در مطالعه وارد شدند. بیمارانی که دارای روش‌های دیگری بودند از مطالعه خارج شدند تا تأثیرات مخدوش کننده حذف شود. در مجموع ۲۲ بیمار شرایط ورود را داشتند. میانگین طول دوره پیگیری برای این ۲۲ بیمار ۳/۰ ± ۴۹/۲ ماه (محدوده، ۶-۳ سال) بود.

ارزیابی شخصی از طریق خود ارزیابی بیماران انجام شد. پرسشنامه برای ارزیابی پارامترهای زیر طراحی شد: درجه و زمان جذب، بهبودی، رضایت، نرمی محل تزریق و تمایل به توصیه این درمان به دیگران. اندازه‌گیری بهبودی بر اساس ارزیابی مقیاس بهبود زیبایی (AAIS)[1] بود که یک مقیاس لیکرت ۵ درجه‌ای است و از درجه ۵ (بسیار بهبود یافته) تا درجه ۱ (بسیار بدتر) متغیر است. برای ارزیابی سطح رضایت نیز از مقیاس لیکرت ۵ درجه‌ای از ۵ (بسیار راضی) تا ۱ (بسیار ناراضی) استفاده شد. نرمی محل تزریق در مقیاس لیکرت ۵ درجه‌ای از ۵ (نرم مانند قبل) تا ۱ (بسیار سخت) اندازه‌گیری شد. در نهایت، از بیماران خواسته شد تا نشان دهند که آیا این درمان را به دیگران توصیه می‌کنند یا خیر. یک ابزار ارزیابی عینی نیز برای ارزیابی نتایج بیماران استفاده شد. عکس‌های گرفته شده‌ی بیماران در زمان قبل از درمان، پیگیری‌ها و آخرین ویزیت بررسی شد. ارزیابی به طور مستقل توسط یک پزشک تزریق‌کننده و دو محقق ارزیابی کننده‌ی مستقل (جراحان پلاستیک) برای ویزیت اولیه و آخرین ویزیت انجام شد. AAIS برای ارزیابی بهبود بیماران استفاده شد. ارزیابی ایمن بودن و قابلیت پذیرش درمان بر اساس هر ویزیت پیگیری و آخرین ویزیت در رابطه با هرگونه عارضه نامطلوب یا علائمی که ممکن است در ناحیه تزریق رخ داده باشد با سؤالات سلامت عمومی انجام شد.

نتایج

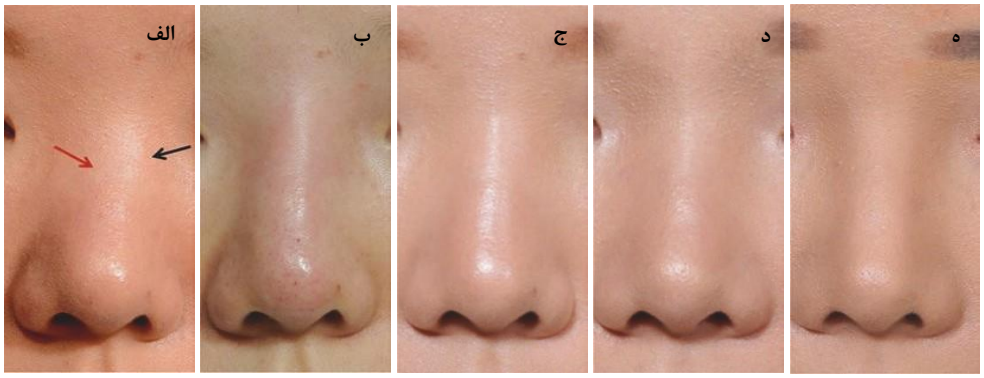
برای افزایش حجم سطح بینی (۲۰ مورد)، ۲۰ میلیون فیبروبلاست کشت شده در ۱/۰ میلی لیتر پُرکننده HA سوسپانسیون شدند. میانگین حجم تزریق مخلوط فیبروبلاست- پُرکننده HA در هر بینی ۰/۲۵ ± ۰/۸۲ میلی لیتر (محدوده، ۱/۰-۰/۳ میلی لیتر) بود. یک بیمار که در ابتدا برای افزایش حجم بینی با ۰/۵ میلی لیتر درمان شده بود، یک سال بعد درمان دوم را با ۰/۵ میلی لیتر دریافت کرد. برای اصلاح چین‌های عمیق بینی لبی و گونه‌های فرورفته، به ترتیب ۴۰ میلیون فیبروبلاست در ۳ میلی لیتر پُرکننده HA و ۴۰ میلیون فیبروبلاست در ۴ میلی لیتر پُرکننده HA تزریق شد.

تمام بیماران بلافاصله بعد از اقدام، اریتم خفیفی در محل تزریق نشان دادند. اگرچه، این وضعیت کاملاً در عرض ۱ تا ۶ روز برطرف شد. بیماران گزارش کردند که حجم ایمپلنت تزریق شده در طول دوره‌ی اولیه پس از عمل به نظر کاهش می‌یابد. سه بیمار احساس کردند که حجم در یک ماه اول کاهش یافته است، در حالی که ۴، ۱۳ و ۲ بیمار گزارش کردند که حجم به ترتیب در طی ۲، ۳ و ۶ ماه کاهش یافته است. تمام بیماران گزارش کردند که اثر افزایش پس از این دوره اولیه به خوبی حفظ شد. میزان کاهش حجم در دو بیمار ۱۰ تا ۲۰ درصد، در نه بیمار ۲۰ تا ۳۰ درصد، در هشت بیمار ۳۰ تا ۴۰ درصد، در دو بیمار ۴۰ تا ۵۰ درصد و در یک بیمار بیشتر از ۵۰ درصد گزارش شد. میانگین نمره بهبودی، رضایت و نرمی بیماران به ترتیب ۰/۵۱ ± ۴/۵۰، ۰/۷۱ ± ۴/۱۴ و ۰/۵۰ ± ۴/۸۲ بود. دو نفر (۹ درصد) از بیمارانی که راضی نبودند، بیان کردند که اگرچه بهبودی با درمان وجود داشت، اما آن‌ها خواهان تغییر قابل توجه تری بودند. بیست نفر از بیماران (۹۱ درصد) پاسخ دادند که این درمان را به دیگران توصیه می‌کنند.

ارزیابان مستقل و پزشک تزریق‌کننده به این نتیجه رسیدندکه بهبودی در همه‌ی بیماران، مطابق با خود

1. Assessment of Aesthetic Improvement Scale (AAIS)

ارزیابی بیماران به دست آمده است. درمان مورد مطالعه به خوبی توسط بیماران تحمل شد. هیچ گونه عارضه‌ای در هیچ یک از بیماران در طول دوره پیگیری ثبت نشد. هیچ یک از بیماران واکنش آلرژیک، عفونت، رد، هماتوم، گرانولوم، یا ندول بد شکل کننده، مهاجرت یا بیرن زدگی محصول را تجربه نکردند (شکل‌های ۱۷-۱۴، ۱۴-۱۸ و ۱۹-۱۴).

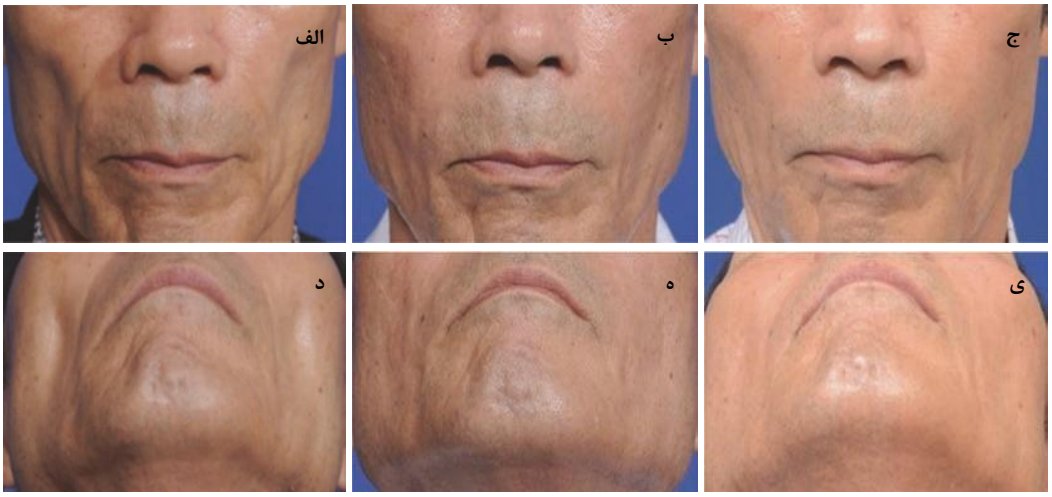


شکل ۱۷-۱۴. یک بیمار ۲۶ ساله با شکستگی استخوان بینی. (الف) یک سال پس از شکستگی، فرورفتگی طاق بالایی پُل بینی[1] (پیکان قرمز) و انحراف بینی به شکل C معکوس (پیکان سیاه) رخ داد. تغییر شکل با تزریق بافت نرم تهیه شده با مهندسی بافت اصلاح شد. (ب) بلافاصله پس از تزریق (ج-ه) شش ماه، ۲ سال و ۴ سال پس از تزریق.



شکل ۱۸-۱۴. اصلاح چین‌های عمیق بینی-لبی با مخلوط فیبروبلاست-پُرکننده HA. (الف) نمای قبل از عمل (ب) یک سال پس از تزریق (ج) سه سال پس از تزریق (د-ی) نماهای نیم رخ چپ و راست.

1. Upper vault of the nasal dorsum



شکل ۱۹-۱۴. اصلاح فرورفتگی گونه با مخلوط فیبروبلاست-پُرکننده HA. (الف) نمای قبل از عمل (ب) سه ماه پس از تزریق (ج) سه سال پس از تزریق (د-ی) نماهای از پایین.

مزایا و نکات قابل توجه

تزریق بافت نرم تهیه شده با مهندسی بافت دارای مزایای بسیاری است. این یک روش ساده است و می‌تواند در مطب بدون نیاز به ورود به اتاق عمل انجام شود. علاوه بر این، این روش تقریباً خطاهای ارتباطی بین جراح و بیمار را از بین می‌برد، زیرا بیماران می‌توانند بلافاصله نتایج را ارزیابی کنند. علاوه بر این، بیماران احساس راحتی بیشتری می‌کنند زیرا از بافت اتولوگ استفاده می‌شود.

نکته فنی مهمی وجود دارد که مؤلف در انجام جراحی‌های زیبایی افزایش حجم بینی بر آن تأکید دارد. جراح باید بسیار دقت کند تا مخلوط سلول-پُرکننده را دقیق در خط میانی پشت بینی تزریق کند. حتی اگر تزریق‌های نامتقارن خفیف به‌طور جزئی با اعمال فشار انگشت اصلاح شود، هنوز هم احتمال انحراف تأخیری وجود دارد. مؤلف این مسأله را در اولین بیمار تجربه کرده است. بلافاصله پس از تزریق ایمپلنت زیستی، مؤلف متوجه شد که افزایش حجم پشت بینی اندکی به سمت چپ منحرف شده است. این را می‌توان بلافاصله با فشار انگشت اصلاح کرد. به نظر می‌رسید که افزایش حجم پشت بینی تا ۳ ماه پس از تزریق دقیقاً در میانه صفحه ساژیتال صورت باقی می‌ماند. با این حال، پس از آن دوره، مشخص شد که پشت بینی دوباره به سمت چپ منحرف شده است.

به دست آوردن داده‌های کمی در مورد میزان جذب ایمپلنت تزریقی در هر بیمار ممکن نبوده است. به نظر می‌رسد در آینده به مطالعات بیشتری نیاز باشد که بتوانند این محدودیت را برطرف کنند.

اگرچه ممکن است تحقیقات بیشتری برای تعیین ارزش نهایی این روش مورد نیاز باشد، مطالعه مؤلف نشان می‌دهد که فیبروبلاست‌های درم انسانی کشت شده سوسپانسیون در پُرکننده‌های HA ممکن است یک ماده تزریقی مناسب برای افزایش حجم بافت نرم باشد.

داروهای تجاری جدید حاوی فیبروبلاست

یک داروی تجاری حاوی فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده ساخته شده است (لاویو، فن آوری‌های

فیبروسل، شرکت، اکستون، PA، ایالات متحده آمریکا)[1] و توسط FDA ایالات متحده برای بهبود ظاهر چین‌های بینی-لبی تایید شده است. هرچند، برای اصلاح چین‌های بینی-لبی سه جلسه درمانی هر ۳ تا ۶ هفته نیاز است. مشخص شده است که پوست روی خطوط زیر چشم نازک تر است و این چین و چروک به طور کلی از چین‌های بینی-لبی کم عمق‌تر می‌باشند. این فرضیه مطرح شده که خطوط زیر چشم می‌تواند با تزریق فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده فقط در یک جلسه بهبود یابد. اخیراً یک داروی تجاری جدید حاوی فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده (روزمیر، شرکت علم تگو، سئول، کره)[2] برای اصلاح خطوط زیر چشم ساخته شده است.

روش استفاده

آماده سازی فیبروبلاست‌ها

یک بیوپسی پوست (تقریباً ۱ سانتی‌متر مربع) در ناحیه کشاله ران هر بیمار انجام می‌شود. محل‌های اهداکننده با ترمیم اولیه بسته می‌شوند. پوست برداشت شده به یک آزمایشگاه تجاری (شرکت علم تگو) برای کشت فیبروبلاست ارسال می‌شود. فیبروبلاست‌ها به مدت ۴ هفته کشت داده می‌شوند. این فیبروبلاست‌ها در پاساژهای چهار تا شش در محیط DMEM[3] مجدداً سوسپانسیون می‌شوند (۲×۱۰^{۷} سلول در هر میلی لیتر). مجموعه‌ای از دیگر تست‌های انتشار اثربخشی بر روی محصول نهایی انجام می‌شود، از جمله تأیید تعداد سلول‌ها و ارزیابی زنده مانی سلولی. علاوه بر این، سوسپانسیون‌های فیبروبلاست تحت یک سری بررسی‌های کنترل کیفیت قرار می‌گیرند تا از خلوص، ایمن بودن و قدرت اثر آن‌ها که توسط FDA کره تأیید شده است، اطمینان حاصل شود. سوسپانسیون فیبروبلاست در طی ۱۲ ساعت به مرکز درمان در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد ارسال می‌شود تا در روز بعد استفاده شود.

تکنیک تزریق

منطقه تزریق با یک ضدعفونی‌کننده تمیز می‌شود. سوسپانسیون فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه قبل از تزریق در دمای اتاق گرم می‌شود. سوسپانسیون سلولی با استفاده از یک نیدل گیج ۲۶ از طریق روش رزوه زنی معکوس[4] به طور مستقیم در امتداد هر دو شیار بینی-گونه‌ای به لایه‌های درم و زیر درم تزریق می‌شود. دوز تجویز شده سوسپانسیون فیبروبلاست تقریباً ۰/۲ میلی لیتر به ازای هر سانتی‌متر از هر شیار بینی-گونه‌ای است و حداکثر دوز ۱/۰ میلی لیتر می‌باشد. به بیماران توصیه می‌شود که به مدت ۲۴ ساعت پس از تزریق از استفاده از صابون‌ها، لوازم آرایشی یا هر محصول دیگری بر روی صورت خودداری کنند.

مطالعه بالینی

روش‌ها

کارآزمایی بالینی فاز I برای ارزیابی ایمن بودن اولیه درمان طراحی شده است. معین شده بود که در صورت مشاهده سمیت حد دوز (DLT)[5] با درجه ۳ یا بیشتر در هر آزمودنی، ادامه کارآزمایی فاز II متوقف شود. برای کارآزمایی بالینی فاز I، شش نفر ثبت نام کردند. پس از دریافت رضایت نامه‌ی آگاهانه و تأیید صلاحیت، آن‌ها

1. LAVIV™, Fibrocell Technologies, Inc., Exton, PA, USA
2. Rosmir®, Tego Science Inc., Seoul, Korea
3. Dulbecco's Modified Eagle Medium
4. Retrograde threading technique
5. Dose limit toxicity (DLT)

تزریق فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده را برای اصلاح شیار بینی-گونه‌ای دریافت کردند.

کارآزمایی بالینی فاز II برای ارزیابی اثربخشی و ایمن بودن درمان طراحی شده است. چهل نفر در کارآزمایی فاز II ثبت نام کردند. آن‌ها به صورت تصادفی در دو گروه درمان و کنترل قرار گرفتند. برنامه‌های تصادفی سازی بر اساس مرکز بالینی با روش بلوک جایگشتی و سیستم تجزیه و تحلیل آماری و نسبت تخصیص درمان ۱:۱ طبقه بندی شده بودند. ارزیابی ساختار تجزیه و تحلیل کامل (FAS)[1] و ساختار پیش پروتکل (PPS)[2] به ترتیب روی داده‌های موجود از ۴۵ و ۴۲ فرد انجام شد. تماس‌های پیگیری یک هفته پس از تزریق انجام شد. ویزیت‌های پیگیری در هفته‌های ۴، ۱۲ و ۲۴ پس از تزریق انجام شد. ارزیابان غیرمطلع (کور) (سه جراح پلاستیک) که از تخصیص درمان به افراد بی اطلاع بودند، عکس‌های مخلوط شده‌ی را به طور تصادفی دریافت کردند و هر شیار بینی-گونه‌ای را با استفاده از مقیاس ارزیابی شدت شیار بینی-گونه‌ای (NGSAS)[3] ارزیابی کردند. کارکنان قراردادی سازمان تحقیقاتی، هر ارزیابی را بررسی کردند. بهبودی به عنوان بهبودی حداقل ۲ امتیازی در NGSAS تعریف شد.

خود ارزیابی توسط آزمودنی‌ها با استفاده از مقیاس جهانی بهبود زیبایی شناختی (GAIS)[4] از ۲- تا ۲ (۲- = ناراضی، ۲ = عالی) ارزیابی شد. آزمودنی‌ها و ارزیابان نمی‌دانستند که آیا فیبروبلاست‌های اتولوگ کشت شده تزریق شده است یا خیر. با این حال، یک جراح پلاستیک که این فیبروبلاست‌ها یا دارونما را تزریق کرده بود، از درمان مطلع بود. اثر بخشی با استفاده از معیارهای اثر بخشی اولیه و ثانویه ارزیابی شد.

معیار اثر بخشی اولیه درصد افرادی بود که در ۲۴ هفته پس از تزریق به بهبود شیار بینی-گونه‌ای دست یافتند. معیار اثر بخشی ثانویه با استفاده از سه پارامتر زیر (۱۶ مورد ارزیابی) ارزیابی شد: درصد افرادی که در ۴ و ۱۲ هفته پس از تزریق به بهبود در شیار بینی-گونه‌ای توسط ارزیابان غیرمطلع (کور) دست یافتند؛ تغییر شدت شیار بینی-گونه‌ای از حالت پایه توسط ارزیابان غیرمطلع (کور) در هفته‌های ۴، ۱۲ و ۲۴ پس از تزریق؛ و خود ارزیابی توسط آزمودنی‌ها در هفته‌های ۴، ۱۲ و ۲۴ هفته پس از تزریق.

برای مطالعه ایمن بودن، اطلاعات مربوط به عوارض نامطلوب اورژانسی مرتبط با درمان (TEAE)[5]، واکنش نامطلوب دارویی (ADR)[6] و عوارض جانبی جدی (SAE)[7] در هر ویزیت جمع آوری شد. این عوارض توسط محقق با توجه به ارتباط آن‌ها با درمان تفسیر شد.

نتایج

تفاوت آماری معناداری در معیار اثربخشی اولیه بین گروه درمان و گروه کنترل وجود شد. در ارزیابی FAS، نسبت آزمودنی هایی که در ۲۴ هفته پس از تزریق به حداقل ۲ امتیاز بهبود در NGSAS دست یافتند در گروه درمان ۷۶ درصد (۱۹/۲۵) بود. این نسبت در گروه کنترل ۰ درصد (۰/۲۰) بود. در ارزیابی PPS، نسبت آزمودنی هایی که به حداقل ۲ امتیاز بهبود در

1. Full-analysis set (FAS)
2. Per-protocol set (PPS)
3. Nasojugal Groove Severity Assessment Scale (NGSAS)
4. Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS)
5. Treatment emergent adverse event (TEAE)
6. Adverse drug reaction (ADR)
7. Serious adverse event (SAE)

NGSAS دست یافتند در گروه درمان ۷۵ درصد (۱۸/۲۴) بود. این نسبت در گروه کنترل ۰ درصد (۰/۱۸) بود. از نظر معیار اثربخشی ثانویه، تفاوت آماری معنی داری در ۱۵ مورد ارزیابی بین گروه درمان و گروه کنترل وجود داشت. یک تفاوت نزدیک به معناداری در یک مورد ارزیابی (خودارزیابی در ۲۴ هفته پس از تزریق در ارزیابی FAS، $P=0/0662$؛ شکل ۲۰-۱۴) مشاهده شد. در کارآزمایی بالینی فاز I، DLT وجود نداشت. هیچ کدام از SAEها مرتبط با درمان در نظر گرفته نشد.



شکل ۲۰-۱۴. اصلاح شیار شیار بینی-گونه‌ای (پیکان‌های سیاه) با فیبروبلاست‌های کشت شده اتولوگ. (الف-د) نماهای رو به رو پیش از درمان و ۱، ۳، و ۶ ماه پس از درمان. (ن-ی) نماهای نیم رخ پیش از درمان و ۱، ۳، و ۶ ماه پس از درمان.

بافت نرم قابل تزریق با استفاده از سلول‌های مشتق از بافت چربی

دو نوع سلول مشتق شده از بافت چربی را می‌توان به صورت بالینی برای بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت استفاده کرد.

سلول‌های بخش عروقی استروما (SVF)

اگرچه فیبروبلاست‌های انسانی کشت شده می‌توانند برای افزایش حجم بافت نرم استفاده شوند، اما برای استفاده بالینی از سلول‌های کشت شده، نیاز به تأیید FDAو روش‌های کشت زمان بر وجود دارد. این محدودیت‌ها استفاده از سلول‌های کشت شده برای اهداف بالینی را دشوار می‌سازد. به همین دلیل، مؤلف به جای فیبروبلاست‌های انسانی کشت شده، از سلول‌های SVFکه از بافت چربی جدا شده اند، استفاده می‌کند، زیرا حجم زیادی از سلول‌های SVF را می‌توان از طریق لیپوساکشن بدون نیاز به کشت سلول به دست آورد.

در بافت چربی انسانی، به جز آدیپوسیت‌ها، جمعیتی از سلول‌ها که از نظر فنوتیپی مشابه فیبروبلاست‌ها هستند، در SVF شناسایی شده اند. این سلول‌ها را می‌توان پس از هضم بافت چربی به دست آورد و به عنوان سلول‌های SVF نامیده می‌شوند. در مقابل، سلول‌های SVF که به پلاستیک پلیت کشت برای کشت سلول می‌چسبند، بدون توجه به گسترش بعدی به عنوان سلول‌های استرومای مشتق از چربی

(ADSCها)[1] نامیده می‌شوند.

سلول‌های SVF یک جمعیت سلولی هتروژن هستند که شامل سلول‌های ماست، پری سیت‌ها، پیش آدیپوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضله صاف، سلول‌های اندوتلیال، برخی سلول‌های پیش ساز و سلول‌های بنیادی می‌باشند. ترکیب و تعداد سلول‌های SVF ارزیابی شده است. اشجیان و همکاران[2] گزارش دادند که پردازش یک میلی لیتر از بافت چربی ساکشن شده به طور معمول حدود $۱/۲ \times ۱۰^{۶}$ سلول SVF ایجاد می‌کند. سوگا و همکاران[3] نشان دادند که $۱/۰ \times ۱۰^{۶}$ سلول SVF می‌تواند از ۱ گرم بافت چربی به دست آید و تنها ۱ از ۳۰ سلول SVF تازه جداسازی شده، یک ADSC بود. مؤلف گزارش کرده است که ۱/۳-۲/۵ سانتی پواز $۱۰^{۵}$ سلول SVF فعال از نظر متابولیکی از هر میلی لیتر از بافت چربی ساکشن شده جدا شده است.

در مقایسه با سایر روش‌های سلول درمانی، اتوگرفت سلول‌های SVF کشت نشده دارای مزایای زیر است. اول، بافت چربی فراوان است، به راحتی در مقادیر زیاد به دست می‌آید و تهیه‌ی آن بی خطر است. بافت چربی بزرگ‌ترین بافت در بدن است و بسیاری از بیماران مقادیر زیادی از آن را دارند. دوم، سلول‌های SVF به راحتی در دسترس هستند. علی رغم اینکه سلول‌های اتولوگ پیوند می‌شوند، بیماران نیازی به انتظار برای آماده شدن سلول‌ها ندارند زیرا فرآیند کشت سلولی حذف می‌شود. در نهایت، سلول درمانی SVF ممکن است نیازی به تأیید FDA نداشته باشد، اگرچه استفاده از کلاژناز برای اهداف بالینی ممکن است در برخی کشورها مشکل ساز باشد. در واقع، کلاژناز قبلاً به صورت بالینی برای دبریدمان، درمان گلوکوم و درمان جمع شدگی‌های دوپویترن استفاده شده است. علاوه بر این، بیشتر کلاژناز در مرحله شستشو در فرآیند جداسازی سلول حذف می‌شود.

مطالعه پایه

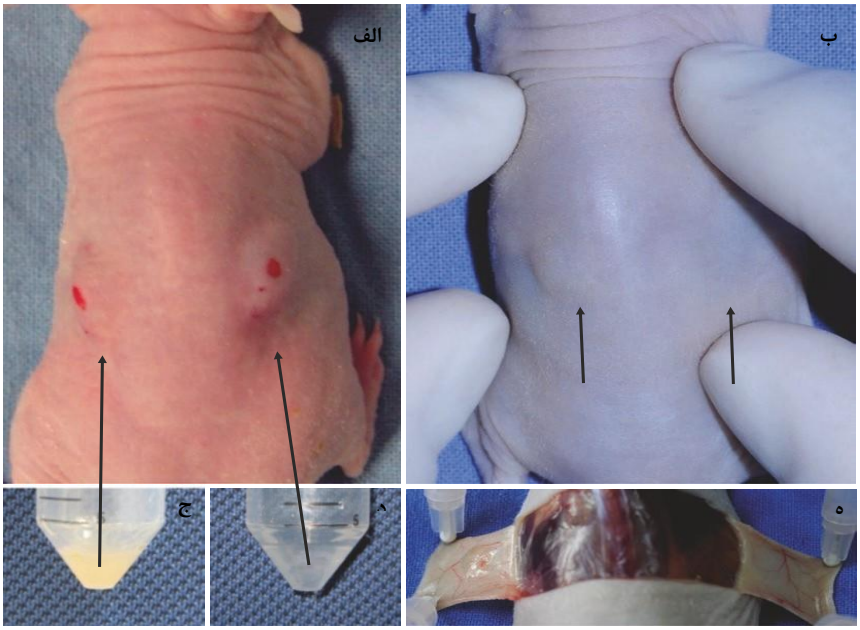
چه بافت‌هایی توسط سلول‌های SVF تشکیل می‌شوند؟

همانطور که قبلاً ذکر شد، سلول‌های SVF یک گروه ناهمگن از سلول‌ها را شامل می‌شوند که عبارتند از فیبروبلاست‌ها، سلول‌های ماهیچه صاف عروق، انواع سلول‌های پیش ساز، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های بنیادی مشتق از چربی می‌باشد. بنابراین، ممکن است این فرضیه وجود داشته باشد که سلول‌های SVF کشت نشده سوسپانسیون شده در یک پُرکننده‌ی HA ممکن است پس از پیوند، انواع بافت‌های مختلفی را تشکیل دهند. چندین مطالعه قبلی در شرایط درون تنی و برون تنی نشان داده اند که سلول‌های SVF کشت نشده تحت شرایط مختلف سلولی دهی قابلیت تمایز آدیپوژنیک، استخوان زایی و رگ زایی دارند. یوشیمورا و همکاران[4] سلول‌های SVF کشت نشده را در بالین برای افزایش حجم زیبایی پستان و تصحیح آتروفی چربی به صورت انتقال به کمک سلول (CAL)[5] با ضمیمه کردن سلول‌های SVF جدا شده‌ی تازه به چربی آسپره شده به کار بردند. آن‌ها نشان دادند که این روش تمایز آدیپوژنتیک سلول‌های SVF کشت نشده را القاء می‌کند. در مورد CAL، چندین مطالعه نشان دادند که آدیپوسیت‌ها تحت شرایط ایسکمی دچار آپوپتوز یا نکروز می‌شوند، اما سلول‌های SVF در

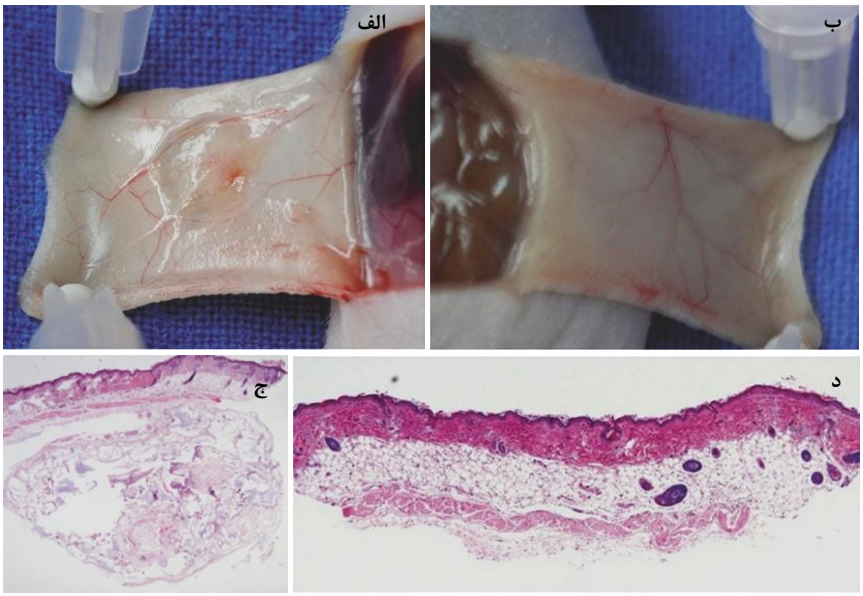
1. Adipose-derived stromal cells (ADSCs)
2. Ashjian et al.
3. Suga et al.
4. Yoshimura et al.
5. Cell-assisted lipotransfer (CAL)

مراحل اولیه پیوند زنده می‌مانند. سلول‌های SVF زنده ممکن است به آدیپوسیت‌ها تمایز یابند، که احتمالاً به دلیل سیتوکین‌های آزاد شده از آدیپوسیت‌های در حال مرگ است. با این حال، تزریق سلول‌های SVF انسانی کشت نشده سوسپانسیون شده در یک پُرکننده HA نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. مؤلف بررسی کرده است که چه نوع بافت هایی از پیوند سلول‌های SVF انسانی کشت نشده با یک پُرکننده‌ی HA، در بافت زیر جلدی تشکیل می‌شود. سلول‌های SVF از بافت چربی لیپوساکشن شده انسان، جدا شدند. برای گروه آزمایش، سلول‌های SVF در یک پُرکننده HA سوسپانسیون شدند. در گروه کنترل، پُرکننده حاوی سلول نبود. این ایمپلنت‌ها به طور زیر جلدی به پشت موش‌های برهنه تزریق شدند. پس از ۱۶ هفته، نواحی تزریق برداشته شد و یک بررسی بافت شناسی شامل ایمونوهیستوشیمی برای تأیید وجود کلاژن انسانی انجام شد. نمونه‌های گروه آزمایش نشان دادند که بافت‌های همبند فیبری به داخل و اطراف پُرکننده‌ی HA نفوذ می‌کردند. فیبرهای کلاژن و فیبروبلاست‌ها در اطراف ساختارهای عروقی تازه شکل گرفته، یافت شدند. در مقابل، گروه کنترل سلول یا ذرات HA را نشان نداد. ایمونوهیستوشیمی گروه آزمایش بیان قوی کلاژن انسانی را نشان داد. هرچند، گروه کنترل رنگ آمیزی منفی را نشان داد.

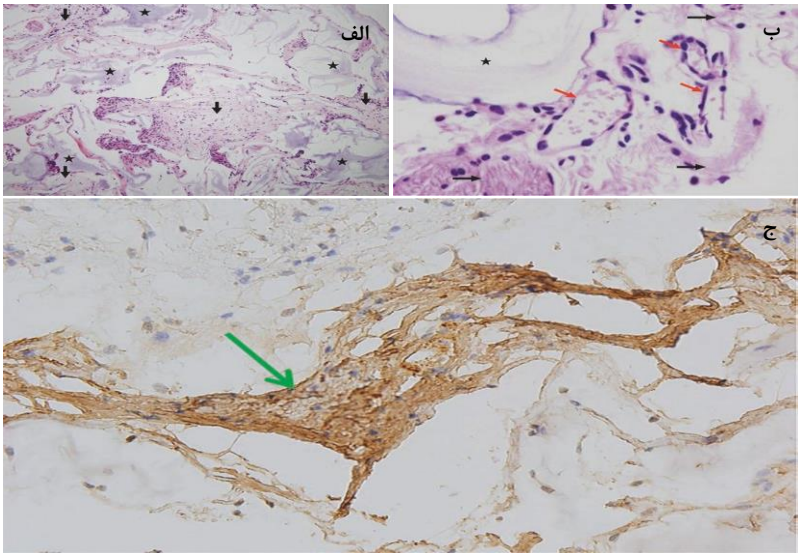
بنابراین، می‌توان نتیجه گیری کرد که تزریق زیر جلدی سلول‌های SVF انسانی مشتق از چربی سوسپانسیون شده در پُرکننده‌ی HA، بافت فیبرووواسکولار تشکیل می‌دهد. هیچ بافت دیگری از جمله چربی، استخوان، غضروف و عصب تولید نمی‌شود. این موضوع نشان دهنده امکان استفاده از این ماده به عنوان یک پُرکننده پایدار برای افزایش حجم بافت نرم است (شکل‌های ۲۱-۱۴، ۲۲-۱۴ و ۲۳-۱۴).



شکل ۲۱-۱۴. ایمپلنت‌های پُرکننده‌ی HA–سلول SVF به صورت زیر جلدی به پشت یک موش برهنه بدون تیموس تزریق شد. (الف و ب) عکس‌ها بلافاصله و ۱۶ هفته پس از تزریق گرفته شدند. ندول سمت چپ موش با تزریق سلول‌های SVF مخلوط با پُرکننده‌ی HA ایجاد شد. ندول سمت راست با تزریق تنها پُرکننده‌ی HA بدون سلول تشکیل شد. (ج) مجموعی پُرکننده‌ی HA–سلول SVF (د) پُرکننده‌ی HA بدون سلول‌های SVF. (ه) در هفته ۱۶ پس از تزریق، فلپ‌های پوستی هر دو محل برای مشاهده دقیق ندول‌ها برداشته شد.



شکل ۲۲-۱۴. (الف و ب) نماهای نزدیک از ندول‌ها در شکل ۲۱,۱۴ ه. (ج و د) یافته‌های میکروسکوپی گروه‌های سلول SVF و کنترل (رنگ آمیزی H&E، ۴۰×). در گروه سلول SVF، به خوبی مشخص شده که بافت‌های همبند فیبری به درون و اطراف ذرات HA نفوذ می‌کنند. از سوی دیگر، در گروه کنترل، نه بافت و نه ذرات HA در محل تزریق مشاهده نمی‌شود.



شکل ۲۳-۱۴. نماهای بزرگنمایی ندول گروه سلولی SVF. (الف) رنگ آمیزی H&E (۱۰۰×). پیکان‌های سیاه نشان دهنده بافت پیوندی فیبری و عروق تازه تشکیل شده است. ستاره ها: ذرات پُرکننده‌ی HA. (ب) رنگ آمیزی H&E (۴۰۰×). پیکان‌های سیاه: بافت همبند فیبری. پیکان‌های قرمز: عروق. ستاره: ذره پُرکننده‌ی HA. (ج) رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با آنتی کلاژن نوع I انسانی (۱۰۰×). یک پیکان سبز (رنگ قهوه‌ای تیره) وجود کلاژن انسانی را نشان می‌دهد.

توانایی‌های سنتز ماتریکس سلول‌های SVF

اگرچه سلول‌های SVF می‌توانند به عنوان یک منبع قابل اعتماد برای مهندسی بافت در بافت نرم محسوب شوند، اما برخلاف فیبروبلاست‌ها، هیچ استاندارد کمی در مورد مقادیر مورد نیاز برای ترمیم مؤثر بافت نرم ارائه نشده است. گروه‌های متعدد پتانسیل سلول‌های

SVF را در مهندسی بافت برای کاربردهای درون تنی و برون تنی مطالعه کرده اند. با این وجود، تعداد بهینه سلول‌های مورد نیاز در عمل بالینی نامشخص است. برای استفاده مؤثر از سلول‌های SVF در محیط بالینی، باید توانایی تشکیل بافت این سلول‌ها ارزیابی شود. در مورد فیبروبلاست‌ها، چندین محصول تجاری در دسترس هستند و دستورالعمل‌های استاندارد با توجه به شماره سلول‌ها صادر شده است. در مقابل، سلول‌های SVF ماهیت ناهمگن دارند و شامل سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، انواع سلول‌های پیش ساز و سلول‌های بنیادی می‌باشند. این ویژگی چند سلولی سلول‌های SVFپیش بینی نتایج تشکیل بافت نرم پس از پیوند را دشوار می‌سازد. در حال حاضر، مقدار سلول‌های SVF مورد استفاده در درمان به تجربیات تجربی پزشکان بستگی دارد و هیچ مطالعه قبلی توانایی‌های تشکیل بافت نرم سلول‌های SVF و فیبروبلاست‌ها را مقایسه نکرده است. همانطور که در فصل ۴ توضیح داده شد، مؤلف یک مطالعه آزمایشگاهی برای مقایسه توانایی‌های فیبروبلاست‌ها و سلول‌های SVF برای تولید ECM انجام داده است.

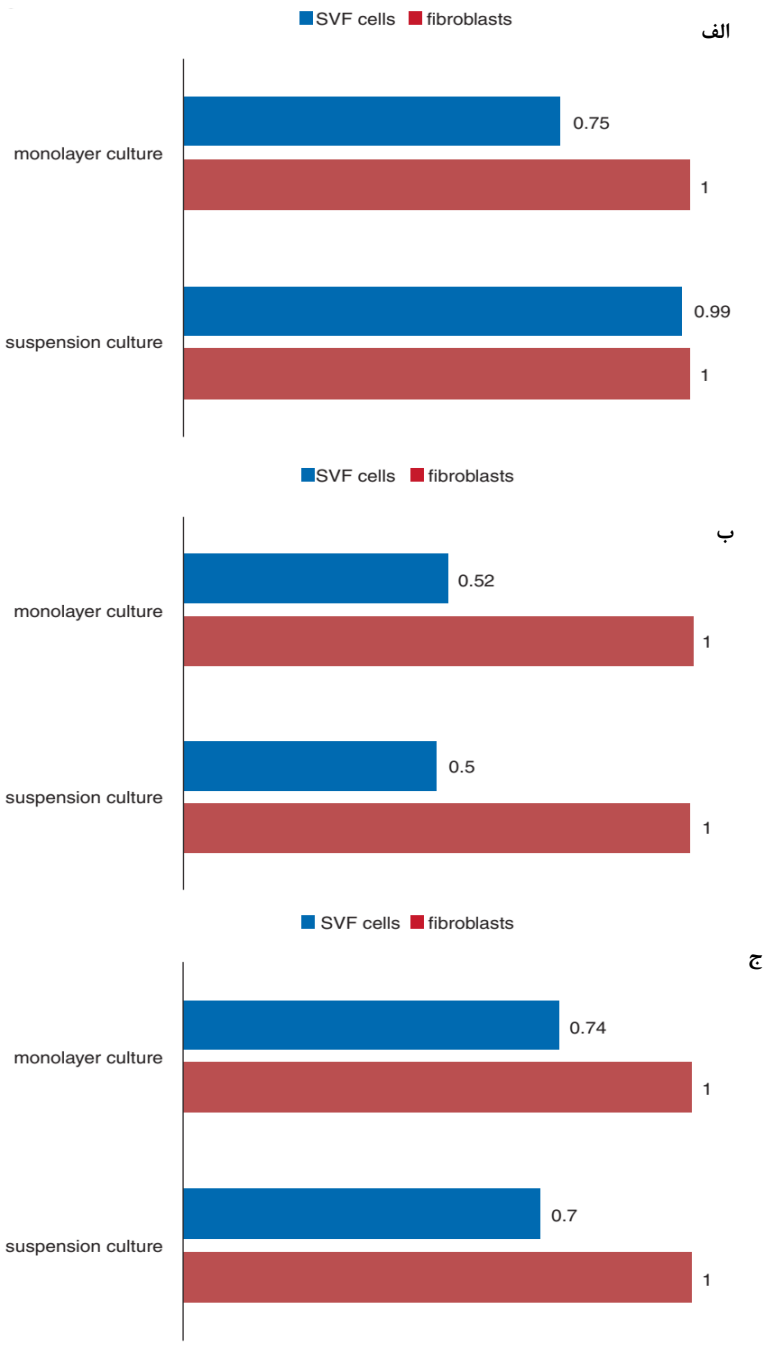
نتایج نشان داد که توانایی‌های سنتز کلاژن و تولید گلیکوزامینوگلیکان (GAG) سلول‌های SVF به ترتیب ۵۰ تا ۵۲ درصد و ۷۰ تا ۷۴ درصد از آنچه فیبروبلاست‌ها تولید می‌کنند، می‌باشد. این امر بیانگر این است که سلول‌های SVF تقریبا ۶۰ درصد از توانایی تشکیل ECM فیبروبلاست‌ها را دارند (شکل ۲۴-۴۴). این بدان معنی است که حدود ۶۷ درصد (۶۰٪/۱۰۰٪) سلول‌های SVF بیشتری برای تولید همان مقدار ECM که فیبروبلاست‌ها تولید می‌کنند، مورد نیاز است، یعنی انتظار می‌رود که $۱/۰ \times ۱۰^{۷}$ فیبروبلاست‌ها معادل $۱/۶۷ \times ۱۰^{۷}$ سلول SVF باشد. بر اساس نتایج به دست آمده در آزمایشگاه مؤلف، $۱/۲–۳/۵ \times ۱۰^{۵}$ سلول SVF فعال متابولیکی را می‌توان در هر ۱ میلی لیتر از بافت چربی انسان به دست آورد (داده‌ها منتشر نشده است). بنابراین، برای به دست آوردن $۱/۰ \times ۱۰^{۷}$ سلول SVF، باید ۴۸ تا ۱۳۹ میلی لیتر از بافت چربی آسپیره شود و این سلول‌ها باید تقریباً همان مقدار سنتز ECM را مانند $۱/۰ \times ۱۰^{۷}$ فیبروبلاست ایجاد کنند.

روش استفاده

جداسازی سلول‌های SVF

بافت‌های چربی شکمی از بیماران با لیپوساکشن و با استفاده از یک کانولا با قطر داخلی ۳ میلی‌متر به دست می‌آیند. نمونه‌های به دست آمده با DPBS شسته می‌شوند و سپس در محیط DMEM/F-12 حاوی ۰٪/۰۷۵ کلاژناز نوع I به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه می‌شوند. لایه چربی بالایی حذف می‌گردد و قسمت مایع باقی مانده در $۳۰۰ \times g$ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ می‌شود. پلت[1] به دست آمده با ۱۶۰ میلی مولار آمونیوم کلراید (NH_4Cl) به مدت ۱۰ دقیقه همراه می‌شود تا گلبول‌های قرمز لیز شوند. سپس سلول‌های باقی مانده دو مرتبه در ۴۰ میلی لیتر DPBS شسته می‌شوند، مجدداً در ۵ میلی لیتر DPBS سوسپانسیون می‌شوند و از طریق یک مِش نایلونی ۱۰۰ میکرومتری فیلتر می‌گردند. تراکم سلولی با شمارش توسط هموسیتومتر تعیین می‌شود و زنده مانی سلولی با استفاده از روش‌های حذفی تریپان بلو ارزیابی می‌گردد.

1. Pellet



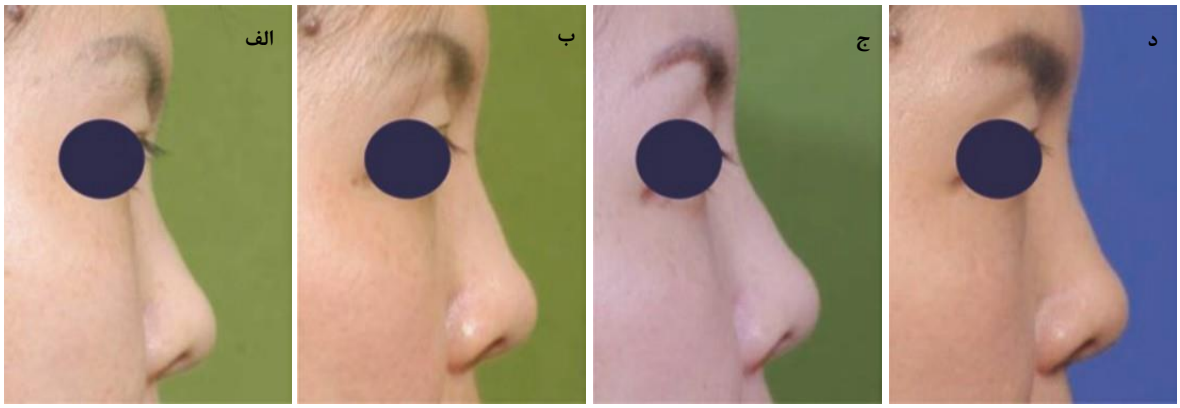
شکل ۱۴-۲۴. (الف) نسبت‌های تکثیر فیبروبلاست‌ها و سلول‌های SVF. (ب) نسبت سنتز کلاژن فیبروبلاست‌ها و سلول‌های SVF. (ج) نسبت تولید GAG فیبروبلاست‌ها و سلول‌های SVF.

تزریق سلول‌های SVF

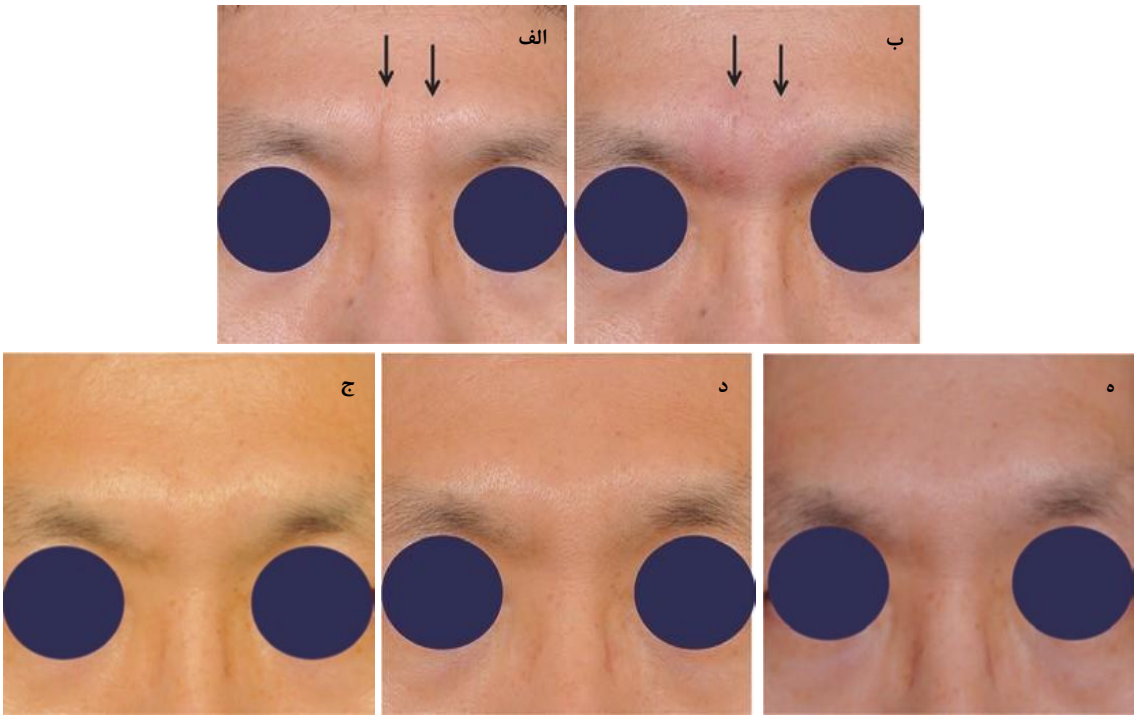
پنج تا ده میلیون سلول SVF (تا حد امکان) در ۱/۰ تا ۱/۵ میلی لیتر از یک پُر کننده‌ی HA سوسپانسیون می‌شود. همه شرایط، از جمله تکنیک‌های آماده سازی پوست و تزریق، به گونه‌ای تنظیم شده اند که با شرایطی که برای تزریق فیبروبلاست پوستی استفاده می‌شود، یکسان باشد.

تجربه بالینی

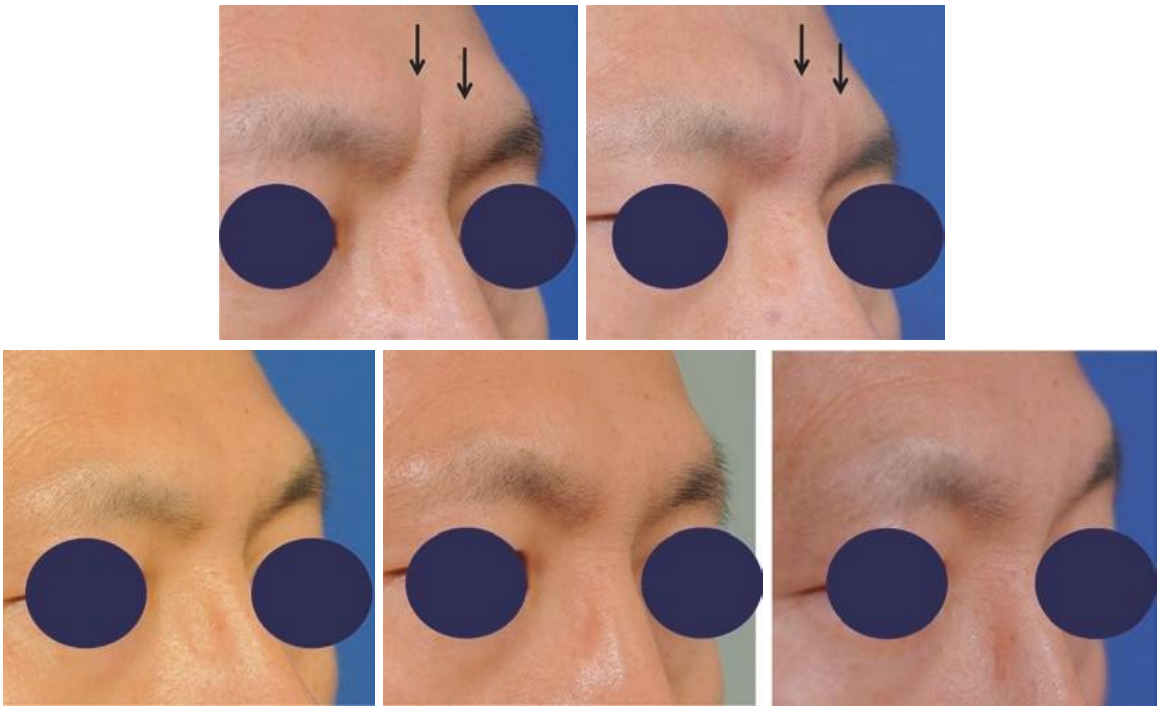
مؤلف از بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت یک پُرکننده‌ی HA با سلول‌های SVF برای جراحی زیبایی بینی و اصلاح چین و چروک استفاده کرده است. بر اساس تجارب مؤلف، هر فرد نتایج متغیری را در تأثیر طولانی مدت افزایش حجم بافت نرم نشان داده است، حتی اگر اکثر بیماران نتایج مطلوبی را نشان دهند (شکل‌های ۲۵-۱۴، ۲۶-۱۴ و ۲۷-۱۴). مطالعات بیشتری برای تعیین قطعی تأثیر بافت نرم قابل تزریق تهیه شده با مهندسی بافت با استفاده از سلول‌های SVF در افزایش حجم بافت نرم مورد نیاز است.



شکل ۲۵-۱۴. یک زن ۳۸ ساله با تزریق مجموعه‌ی پُرکننده‌ی HA–سلول SVF برای جراحی زیبایی بینی تحت درمان قرار گرفت. (الف) نمای قبل از عمل (ب–د) شش ماه، ۱ سال و ۶ سال پس از درمان.



شکل ۲۶-۱۴. چین و چروک‌های عمیق گلابلار (خطوط اخم) (پیکان) در یک مرد ۴۳ ساله با تزریق سلول‌های SVF سوسپانسیون شده در یک پُر کننده‌ی HA اصلاح شد. (الف) نمای قبل از عمل (ب) بلافاصله پس از تزریق. (ج–ه) شش ماه، ۳ سال و ۷ سال پس از درمان.



شکل ۲۷-۱۴. نماهای نیم رخ بیمار شکل ۲۶,۱۲

آدیپوسیت‌های تمایز یافته آزمایشگاهی

یک پُرکننده چربی تزریقی از ADSCها کشت شده ایجاد شده است. ADSCها که شامل سلول‌های بنیادی و سلول‌های پیش ساز مختلف هستند، قابلیت تکثیر و تمایز به آدیپوسیت‌ها را دارند. بر اساس مطالعه‌ی قبلی، پیوند ADSCهای تمایز یافته به سمت آدیپوژنز، که همان آدیپوسیت‌های نابالغی هستند که حاوی قطرات چربی سیتوپلاسمی تیپیک می‌باشند، در شرایط درون تنی تشکیل بافت چربی را تقویت می‌کنند. قطر آدیپوسیت‌های نابالغ بلافاصله تمایز یافته در حدود ۲۰–۵۰ میکرون است. پس از تزریق سلول‌ها در حیوانات، قطر آن‌ها به ≤۱۰۰ میکرون افزایش می‌یابد زیرا آدیپوسیت‌های نابالغ به طور کامل بالغ می‌شوند و از نظر بافت شناسی مشابه آدیپوسیت‌های طبیعی تشکیل شده ظاهر می‌شوند. بنابراین، آدیپوسیت‌های نابالغ که ADSCهای تمایز یافته به سمت آدیپوژنز هستند، می‌توانند به عنوان منبع سلولی برای افزایش حجم بافت نرم استفاده شوند. مطالعات تجربی مختلفی برای بررسی اثر تزریق آدیپوسیت نابالغ بر افزایش حجم بافت نرم انجام شده است که نتایج مطلوب و امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهند. با این حال، هیچ گزارشی بالینی وجود ندارد که تأثیر تزریق آدیپوسیت نابالغ بر افزایش حجم بافت نرم را نشان دهد. یک شرکت زیست پزشکی (آنتروژن، سئول، کره)[1] مجوز استفاده از پُرکننده چربی تزریقی را که از آدیپوسیت‌های تمایز یافته در شرایط آزمایشگاهی به دست آمده از FDA کره دریافت کرده است.

1. Anterogen, Seoul, Korea

روش استفاده

آماده سازی آدیپوسیت‌های نابالغ تزریقی

بافت‌های چربی شکمی از بیماران با استفاده از لیپوساکشن تحت بی حسی موضعی گرفته شد. نمونه‌های بافت لیپوساکشن (حدود ۵۰ میلی لیتر برای هر بیمار) به مدت ۸۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد با ۰/۰۲۵ درصد کلاژناز نوع I هضم می‌شوند. سپس آدیپوسیت‌های شناور از SVF با سانتریفیوژ در g × ۳۰۰ به مدت ۵ دقیقه جدا می‌شوند. سلول‌های SVF در محیط DMEM/F-12 حاوی ۱۰ درصد سرم گاوی جنینی (FBS) کشت داده شده و به مدت ۲۴ تا ۷۲ ساعت نگهداری می‌شوند. پس از این مدت، فلاکس با DPBS شسته می‌شود تا هرگونه سلول غیرچسبنده حذف شود. سلول‌های چسبنده که اکنون به آن‌ها ADSC گفته می‌شود، به مدت ۷ تا ۱۱ کشت داده می‌شوند تا فضای فلاسک را پر کنند. سپس ADSCهای تکثیر شده برای تحریک تمایز به سمت آدیپوژنز تحت تأثیر محیط تمایزی زیر قرار می‌گیرند: DMEM/Ham's F-12 حاوی سه درصد FBS، بیوتین (۳۳ میکرومول در لیتر)، پانتوتنات[1] (۱۷ میکرومول در لیتر)، انسولین نوترکیب انسانی (۱ میکرومول در لیتر)، دگزامتازون (۱ میکرومول در لیتر)، ایزوبوتیل-متیل گزانتین[2] (IBMX، ۰,۱۸۷۵ میلی‌مول در لیتر)، و ایندومتاسین (۰/۲ میلی مول در لیتر). پس از ۳ روز دوره‌ی القا، سلول‌ها هر ۲ تا ۳ روز با همان محیط بدون IBMX و ایندومتاسین برای باقی مانده دوره کشت تغذیه می‌شوند. آدیپوسیت‌های نابالغ تمایز یافته با مشاهده میکروسکوپی نوری تغییرات مورفولوژیکی از ساختار فیبروبلاست مانند به یک ساختار سلولی گرد حاوی واکوئل‌های چربی شناسایی می‌شوند. تمایز سلولی به آدیپوسیت‌های نابالغ با رنگ آمیزی Oil Red O تأیید می‌شود. آدیپوسیت‌های تمایز یافته با انکوباسیون در ۰/۱ درصد تریپسین-EDTA به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد برداشت[3] می‌شوند. تریپسین-EDTA با افزودن DMEM غیر فعال می‌شود. پس از این، سوسپانسیون سلولی سه مرتبه در دمای اتاق با DMEM بدون فنول رِد شسته می‌شود. زنده مانی آدیپوسیت‌های نابالغ با استفاده از روش حذف رنگ تریپان بلو در چهار تکرار با استفاده از هموسیتومتر ارزیابی می‌شود. سلول‌ها در غلظت نهایی $۳/۸ \times ۱۰^{۷}$ سلول در میلی لیتر در DMEM مجدداً سوسپانسیون می‌شوند.

تزریق آدیپوسیت‌های نابالغ

پس از آماده سازی پوست اطراف ضایعه‌ای که قرار است اصلاح شود با استفاده از محلول‌های متداول ضدعفونی‌کننده، سوسپانسیون آدیپوسیت نابالغ به لایه‌های زیر درمی و زیرجلدی ضایعه با استفاده از یک سوزن ۲۵ گیج تزریق می‌شود. فرم دهی فوری با فشار انگشت انجام می‌شود تا از دانه دانه شدن ناهموار احتمالی در ایمپلنت تزریق شده جلوگیری شود. نواحی با افزایش تراکم غدد چربی و منافذ بزرگ پوستی تزریق نمی‌شوند.

مطالعه بالینی

مؤلف یک مطالعه پایلوت برای ارزیابی امکان استفاده از این پُرکننده با مهندسی بافت، که متشکل از آدیپوسیت‌های اتولوگ نابالغ تمایز یافته ازADSC های

1. Pantothenate
2. Isobutylmethylxanthine
3. Harveste

کشت شده است، برای استفاده بالینی انجام داد. هشت بیمار به منظور افزایش حجم بافت نرم با تزریق آدیپوسیت‌های اتولوگ تمایز یافته در شرایط آزمایشگاهی درمان شدند. این روش برای اصلاح چین و چروک‌های پلک، چین‌های عمیق بینی-لبی، چین و چروک‌های گلابلار (خطوط اخم) و پیشانی کمتر برجسته، به ترتیب بر روی ۴، ۲، ۱ و ۱ بیمار استفاده شد.

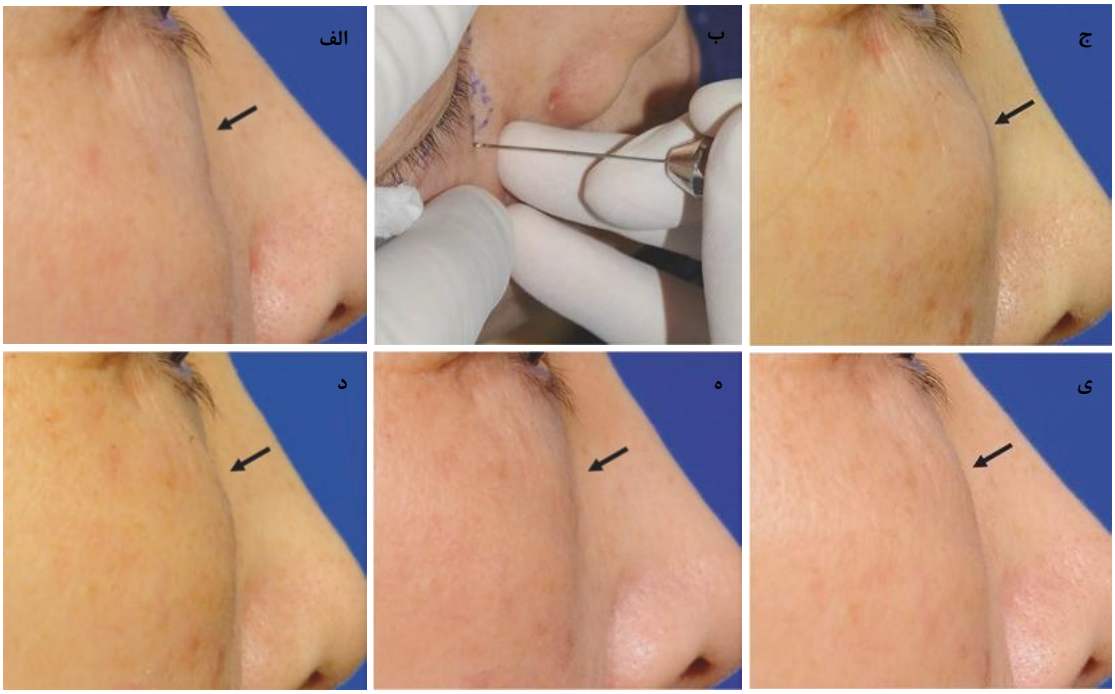
تعداد کل آدیپوسیت‌های مورد نیاز برای هر بیمار $۱۰^۸$ × ۵/۸-۱/۳ سلول بود. زمان لازم برای تولید تعداد کافی آدیپوسیت جهت تزریق بین ۲۱ تا ۲۸ روز بود. میزان تمایز آدیپوسیت‌های نابالغ بین ۸۴/۸ درصد تا ۸۵/۶ درصد متغیر بود و زنده مانی بین ۹۴/۶ درصد تا ۹۷/۳ درصد گزارش شد.

روش تزریق بسیار ساده و قابل انجام بود. بیماران بلافاصله پس از این روش دچار اریتم و ادم خفیف در محل‌های تزریق شدند، اما این وضعیت طی ۱ تا ۳ روز به طور کامل برطرف شد. بنابراین، بیماران می‌توانند فعالیت‌های عادی خود را در مدت کوتاهی پس از عمل از سر بگیرند.

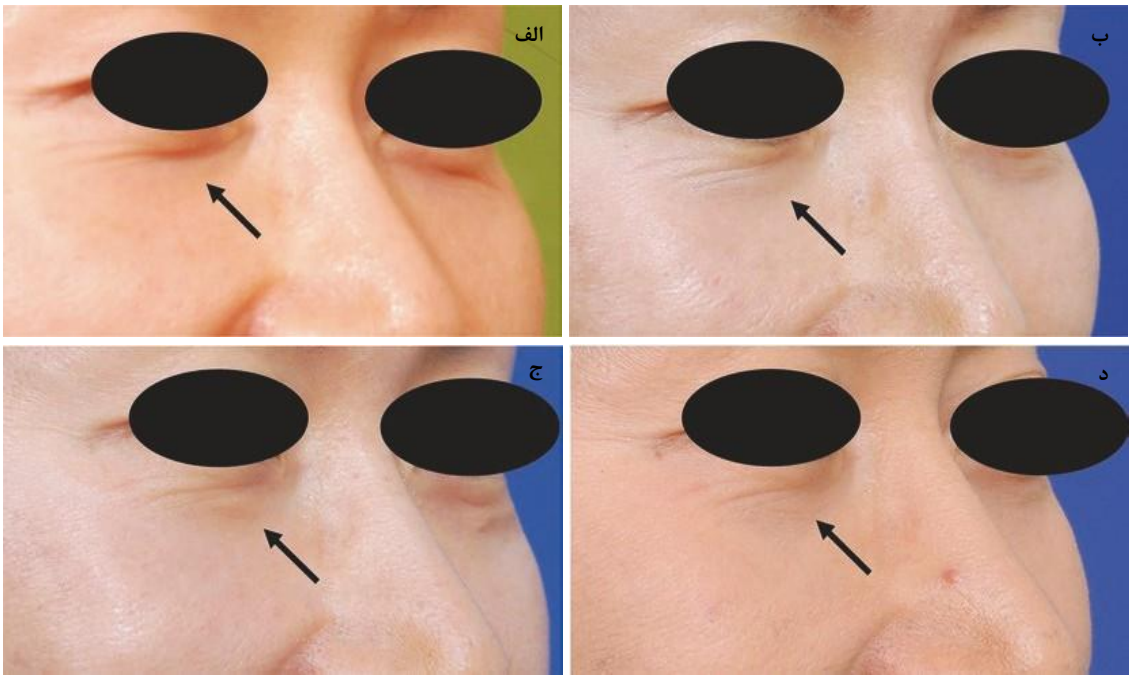
یک تا ۳ روز پس از تزریق، حجم پُرکننده تزریقی کاهش یافت زیرا محیط کشت (DMEM) که همراه با آدیپوسیت‌ها تزریق شده بود، جذب شد. در طول ۲ تا ۳ هفته بعد، حجم تزریق تغییرات قابل توجهی نداشت. پس از آن، یک اثر افزایش حجم بافت نرم همراه با افزایش حجم در اطراف ناحیه تزریق مشاهده شد. با توجه به خود ارزیابی‌های بیماران، افزایش حجم در بیشتر بیماران بین ۲ تا ۴ هفته رخ داد. افزایش حجم اضافی قابل مشاهده نبود و اثر افزایش حجم پس از این دوره‌های اولیه بدون کاهش حجم به خوبی حفظ شد. اکثر بیماران در مورد اثربخشی بالینی این روش توافق داشتند. شکایت اصلی از سوی بیماری که نتایج کمتری را نسبت به انتظار خود گزارش کرده بود، این بود که اثر افزایش حجم هنوز نتوانسته بود انتظارات او را برآورده کند. بیماران از فرم طبیعی و احساس افزایش حجم رضایت داشتند.

در یکی از بیمارانی که برای چین و چروک‌های کناره پلک هایش تحت درمان قرار گرفته بود، درجه‌ی خفیفی از بی نظمی کانتور مشاهده شد. با این حال، نه بیمار و نه جراح این را از نظر بالینی مهم در نظر نگرفتند. هیچ موردی از عفونت، رد، تشکیل برآمدگی یا گرانولوم، تشکیل کلوئید، یا اصلاح بیش از حد گزارش نشد.

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که تزریق آدیپوسیت تمایز یافته آزمایشگاهی از نظر فنی در اصلاح چین و چروک‌ها و افزایش حجم بافت نرم امکان پذیر و مؤثر است (شکل‌های ۲۸-۱۴ و ۲۹-۱۴).



شکل ۲۸-۱۴. یک زن ۴۷ ساله با تزریق آدیپوسیت تمایز یافته آزمایشگاهی برای اصلاح نقص‌های بافت نرم پلک‌های تحتانی به دلیل افزایش سن تحت درمان قرار گرفت. پیکان‌ها ضایعه را نشان می‌دهند. (الف) نمای قبل از عمل (ب) تزریق سلول‌های چربی (ج) بلافاصله پس از تزریق، ادم در محل تزریق ایجاد می‌شود (د) دو روز پس از درمان ادم تقریباً برطرف شد (ه) یک ماه پس از درمان. اثر افزایش حجم بافت نرم در اطراف ناحیه تزریق مشاهده شد. (ی) پانزده ماه پس از درمان. اثر افزایش حجم بدون کاهش یا افزایش حجم اضافی به خوبی حفظ شد.



شکل ۲۹-۱۴. یک زن ۴۰ ساله با تزریق آدیپوسیت تمایز یافته آزمایشگاهی برای اصلاح چین و چروک‌های عمیق پلک‌های تحتانی تحت درمان قرار گرفت. پیکان‌ها ضایعه را نشان می‌دهند. (الف) نمای قبل از عمل (ب) یک ماه پس از درمان. اثر افزایش حجم بافت نرم در اطراف ناحیه تزریق مشاهده شد. (ج) دوازده ماه پس از درمان (د) هجده ماه پس از درمان. افزایش حجم به خوبی حفظ شد.

مطالعه بیشتر

Alster TS, West TB. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. Plast Reconstr Surg. 2000;105:2515–25.

Ashjian PH, De Ugarte DA, Katz AJ, et al. Lipoplasty: from body contouring to tissue engineering. Aesthet Surg. 2002;22:121–7.

Austin H, Weston G. Rejuvenation of the aging mouth. Clin Plast Surg. 1992;19:511–4.

Boss WK, Usal H, Chernoff G, et al. Autologous cultured fibroblasts as cellular therapy in plastic surgery. Clin Plast Surg. 2000;27:613–26.

Botti G, Villedieu R. Augmentation cheiloplasty by using mucomuscular flaps. Aesthet Plast Surg. 1995;19:69–74.

Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid. A unique topical vehicle for the localized delivery of drugs in the skin. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2005;19:308–18.

Burres SA. Recollagenation of acne scars. Dermatol Surg.1996;22:364–7.

Cho SW, Kim I, Kim SH, et al. Enhancement of adipose tissue formation by implantation of adipogenic-differentiated preadipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2006;345:588–94.

Choi YS, Cha SM, Lee YY, et al. Adipogenic differentiation of adipose tissue derived adult stem cells in nude mouse. Biochem Biophys Res Commun. 2006;345:631–7.

Coleman SR. Long-term survival of fat transplant: controlled demonstrations. Aesthet Plast Surg. 1995;19:421–5.

Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? Clin Plast Surg. 2001;28:111–9.

Davidson BA. Lip augmentation using the palmaris longus tendon. Plast Reconst Surg. 1995;95:1108–10.

DeVore DP, Hughes E, Scott JB. Effectiveness of inject- able filler materials for smoothing wrinkle lines and depressed scars. Med Prog Technol. 1994;20:243–50.

Dragoo JL, Choi JY, Lieberman JR, et al. Bone induction by BMP-2 transduced stem cells derived from human fat. J Orthop Res. 2003;21:622–9.

Duranti F, Salti G, Bovani B, et al. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation: a clinical and histologic study. Dermatol Surg. 1998;24:1317–25.

Elson ML. Soft tissue augmentation. A review Dermatol Surg. 1995;21:491–500.

Eppley BL, Dadvand B. Injectable soft-tissue fillers: clinical overview. Plast Reconstr Surg. 2006;206(118):98–106.

Ersek RA, Beisang AA III. Bioplatique: a new textured copolymer microparticle promises performance in soft-tissue augmentation. Plast Reconstr Surg. 1991;87:693–702.

Fagien S. Autologous collagen injections to treat deep glabellar furrows. Plast Reconstr Surg. 1994;93:642.

Garfein ES, Orgill DP, Pribaz JJ. Clinical applications of tissue engineered constructs. ClinPlast Surg. 2003;30:485–98.

Gatti JE. Permanent lip augmentation with serial fat grafting. Ann Plast Surg. 1999;42:376–80.

Glatz FR, Kalkanis J, Neumeister M, et al. Volume analysis of preadipocyte injection for vocal cord medialization. Laryngoscope. 2003;113:1113–7.

Gold MH. The Fibrel mechanism of action study: a preliminary report. J Dermatol Surg Oncol. 1994;20:586–90. Han SK, You HJ. Wound coverage using advanced technology in Korea. J Korean Med Assoc. 2011;54:594–603.

Han SK, Shin SH, Kang HJ, Kim WK. Augmentation rhinoplasty using injectable tissue-engineered soft tissue: a pilot study. Ann Plast Surg. 2006;56:251–5.

Hemmrich K, von Heimburg D, Cierpka K, et al. Optimization of the differentiation of human preadipocytes in vitro Differentiation. 2005;73:28–35.

Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. Biomaterials. 2000;21:2529–43.

Isenberg JS. Further clinical experience in permanent lip augmentation using autologous breast implant capsules. Ann

Plast Surg. 1998;40:265–7.

Katz AJ, Llull R, Hedrick MH, et al. Emerging approaches to the tissue engineering of fat. Clin Plast Surg. 1999;26:587–603.

Kim DY, Namgoong S, Han SK, et al. Optimal viscosity and particle shape of hyaluronic acid filler as a scaffold for human fibroblasts. J Craniofac Surg. 2015;26(5):1534–8.

Knapp TR, Kaplan EN, Daniels JR. Injectable collagen for soft tissue augmentation. Plast Reconstr Surg. 1977;60:398–405.

Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science. 1993;260:920–6.

Larsen NE, Pollack CT, Reiner K, et al. Hylan gel bio-material: dermal and immunologic compatibility. J Biomed Mater Res. 1993;27:1129–34.

Lee H, Park TG. Photo-cross-linkable, biomimetic, and thermo-sensitive pluronic grafted hyaluronic acid copolymers for injectable delivery of chondrocytes. J Biomed Mater Res A. 2009;88:797–806.

Masuda T, Furue M, Matsuda T. Novel strategy for soft tissue augmentation based on transplantation of fragmented omentum and preadipocytes. Tissue Eng. 2004;10:1672–83.

Matsumoto D, Sato K, Gonda K, et al. Cell-assisted lipo- transfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. Tissue Eng. 2006;12:3375–82.

Millikan L. Long-term safety and efficiency with Fibrel in the treatment of cutaneous scars: results of a multi- center study. J Dermatol Surg Oncol. 1989;15:837–42.

Mitchell JB, McIntosh K, Zvonic S, et al. Immunophenotype of human adipose-derived cells: temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. Stem Cells. 2006;24:376–85.

Mizuno H, Itoi Y, Kawahara S, et al. In vivo adipose tissue regeneration by adipose-derived stromal cells isolated from GFP transgenic mice. Cells Tissues Organs. 2008;187:177–85.

Moon KC, Lee HS, Han SK, Chung HY. Correcting Nasojugal groove with autologous cultured fibroblast injection: a pilot study. Aesthet Plast Surg. 2018;42(3):815–24.

Moon KC, Kim KB, Han SK, et al. Assessment of long- term outcomes of soft-tissue augmentation by injecting fibroblasts suspended in hyaluronic acid filler. JAMA Facial Plast Surg. 2019;21(4):312–8.

Moseley TA, Zhu M, Hedrick MH. Adipose-derived stem and progenitor cells as fillers in plastic and reconstructive surgery. Plast Reconstr Surg. 2006;118:121–8.

Noël D, Caton D, Roche S, et al. Cell specific differences between human adipose-derived and mesenchymal- stromal cells despite similar differentiation potentials. Exp Cell Res. 2008;314:1575–84.

Nunery WR, Hetzler KJ. Dermal fat graft as a primary enucleation technique. Ophthalmology. 1985;92:1256–61.

Richter W. Nonimmunogenicity of purified hyaluronic acid preparations tested by passive cutaneous anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol. 1974;47:211–7.

Richter W, Ryde E, Zetterstrom EO. Nonimmunogenicity of purified sodium hyaluronate preparation in man. Int Arch Allergy Immunol. 1979;59:45–8.

Schäffler A, Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells--basic and clinical implications for novel cell-based therapies. Stem Cells. 2007;25:818–27.

Schoeller T, Lille S, Wechselberger G, et al. Histomorphologic and volumetric analysis of implanted autologous preadipocyte cultures sus- pended in fibrin glue: a potential new source for tissue augmentation. Aesthet Plast Surg. 2001;25:57–63.

Shin SH, Yun TK, Han SK, et al. Comparison of the matrix synthesizing abilities of human adipose-derived stromal vascular fraction cells and fibroblasts. J Craniofac Surg. 2015;26(4):1246–50.

Spira M, Rosen T. Injectable soft tissue substitutes. Clin Plast Surg. 1993;20:181–8.

Stegman SJ, Chu S, Bensch K, et al. A light and electron microscopic evaluation of Zyderm collagen and Zyplast implants in aging human facial skin: a pilot study. Arch Dermatol. 1987;123:1644–9.

Suga H, Matsumoto D, Inoue K, et al. Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular

components in aspirated fat tissue. Plast Reconstr Surg. 2008;122:103–14.

Torio-Padron N, Baerlecken N, Momeni A, et al. Engineering of adipose tissue by injection of human preadipocytes in fibrin. Aesthet Plast Surg. 2007;31:285–93.

Tsugi W, Inamoto T, Yamashiro H, et al. Adipogenesis induced by human adipose tissue-derived stem cells. Tissue Eng Part A. 2009;15:83–93.

Von Heimburg D, Hemmrich K, Zachariah S, et al. Oxygen consumption in undifferentiated versus differentiated adipogenic mesenchymal precursor cells. Respir Physiol Neurobiol. 2005;146:107–16.

Wechselberger G, Russell RC, Neumeister MW, et al. Successful transplantation of three tissue engineered cell types using capsule induction technique and fibrin glue as a delivery vehicle. Plast Reconstr Surg. 2002;110:123–9.

West TB, Alster TS. Autologous human collagen and der- mal fibroblasts for soft-tissue augmentation. Dermatol Surg. 1998;24:510–2.

Yoo G, Lim JS. Tissue engineering of injectable soft tissue filler: using adipose stem cells and micronized acellular dermal matrix. J Korean Med Sci. 2009;24:104–9.

Yoon ES, Han SK, Kim WK. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within restylane for soft tissue augmentation. Ann Plast Surg. 2003;51:587–92.

You HJ, Namgoong S, Rhee SM, Han SK. Tracking and increasing viability of topically injected fibroblasts suspended in hyaluronic acid filler. J Craniofac Surg.2016;27(2):521–5.

Zuk PA, Zhu M, Ashjian PH, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol cell. 2002;13:4279–95.

فصل ۱۵

ایجاد و استقرار تیم پانسمان زخم

خلاصه

مقالات موجود به طور جامع به بررسی مزایای خدمات تخصصی مراقبت از زخم و مراقبت تیم‌های چند رشته‌ای برای بیماران با زخم‌های مزمن پرداخته اند. با این حال، اطلاعاتی در مورد توسعه و ادغام تیم‌های پانسمان زخم برای بیمارانی که به مراقبت تخصصی زخم نیاز ندارند، کم است. یک استراتژی مؤثر برای ارائه مراقبت با کیفیت بالا به بیماران مجروح بستری ضروری است. با این حال، تعداد کمی از بیمارستان‌ها تیم خاصی را برای مراقبت‌های غیر تخصصی پزشکی، از زخم دارند. در غیاب واحد تخصصی، مسئولیت مراقبت از زخم تقسیم شده و پانسمان‌ها ممکن است به طور نامنظم انجام شوند. بنابراین، مؤلف در پی نظام مند کردن و سازماندهی یک تیم پانسمان زخم در بیمارستان بود. تیم پانسمان زخم در بیمارستان گورو[1] دانشگاه کره در سال ۲۰۱۷ تأسیس شد. در این فصل، مزایای تیم پانسمان زخم با گزارش تجربیات ما از تأسیس چنین تیمی توضیح داده می‌شود. در چهار سال گذشته، ۱۸۰۸۷۲ مورد زخم تحت مدیریت تیم پانسمان زخم قرار گرفت. از نظر نوع زخم، تعداد ۸۰۲۹۷ (۴۵/۳ درصد) زخم‌های مرتبط با کاتتر بودند، در حالی که ۴۸۰۳۶ (۲۷/۱ درصد)، ۲۶۰۵۶ (۱۴/۷ درصد) و ۲۰۷۳۹ (۱۱/۷ درصد) به ترتیب دارای زخم‌های فشاری، زخم‌های عفونی و زخم‌های ساده بودند. در نظرسنجی رضایت، گروه‌های بیمار، پرستار و پزشک میزان رضایت بالایی را نشان دادند. عوارض مربوط به پانسمان در ۱۳۶ مورد (۰/۰۸ درصد) گزارش شد. تمام عوارض به خوبی درمان شدند و عوارض

1. Guro Hospital

جدی به همراه نداشتند. تیم پانسمان زخم می‌تواند رضایت بیماران و ارائه دهندگان خدمات بهداشتی را با عوارض کم افزایش دهد. این یافته‌ها ممکن است چارچوبی بالقوه برای ایجاد مدل‌های خدماتی مشابه ارائه دهند.

شیوع و بروز بستری‌های بیمارستانی به دلیل تغییر کردن جمعیت شناسی افزایش یافته است. خدمات مراقبت‌های بهداشتی به طور مستمر با چالش هایی برای ارائه مداخلات پیچیده تر مواجه هستند. اگرچه برخی از بیماران در هنگام پذیرش با زخم‌های مزمن مراجعه می‌کنند، انواع مختلفی از زخم‌ها می‌توانند در بیمارستان‌ها به دلیل استفاده از دستگاه‌های پزشکی و داروها مانند عوامل وازو اکتیو ایجاد شوند. طبق گزارشی، بیماران مجروح به طور کلی ۲۷ تا ۵۰ درصد از تخت‌های بیمارستانی حاد را در هر روز اشغال می‌کنند. این درصد به دلیل ادامه روند پیری جمعیت انتظار می‌رود، افزایش یابد. افزایش شیوع و بروز زخم‌های حاد و مزمن در بین بیماران بستری از نگرانی‌های اصلی است. بر اساس این عوامل، نیاز به مدیریت زخم به طور قابل توجهی افزایش خواهد یافت. یکی از چالش‌های کلیدی برای بیمارستان‌ها، فقدان خدمات یکپارچه مراقبت از زخم است. در حالی که انواع خاصی از زخم‌ها ابیشتر به درمان تخصصی نیاز دارند، زخم‌های ساده ناشی از آسیب‌های روزمره اغلب توسط ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی اولیه قابل درمان هستند. علاوه بر این، بیمارستان‌ها معمولاً زخم‌های مزمن بیمارانی را درمان می‌کنند که نمی‌توانند درمان‌های فعال را (مانند دبریدمان جراحی) دریافت کنند یا به دلیل خطرات مرتبط با بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای، از انجام روش‌های اصلی امتناع می‌کنند. در اکثر مراکز سطح سه، به جای مراقبین ویژه زخم، دستیاران آموزش‌دیده و/یا متخصص داخلی در هر بخش، مراقبت از زخم را برای بیمارانی که نیاز به درمان تخصصی ندارند، ارائه می‌کنند. عدم آموزش و تعلیم روتین در مورد پانسمان حرفه‌ای زخم و تنوع بسیار زیاد محصولات، روش‌ها و درمان‌های پانسمان زخم، مشکلات بالقوه‌ای را ایجاد می‌کند. روش‌های پانسمان زخم در بین افراد متفاوت است. پانسمان‌های غیر استاندارد، نامناسب و غیر قابل تکرار موجب افزایش سختی نظارت بر ترمیم زخم و اطمینان از تداوم مراقبت می‌شود که منجر به رضایت پایین بیماران از سیستم‌های مرسوم مراقبت از زخم می‌گردد.

به خصوص در کره، قانون بهبود محیط آموزشی و وضعیت کارآموزان پزشکی در سال ۲۰۱۵ به تصویب رسید و در دسامبر ۲۰۱۷ به اجرا درآمد. اساساً، این قانون به منظور محدود کردن ساعات کاری دستیاران یا کارورزان آموزشی به حداکثر ۸۰ ساعت در هفته، تنظیم شده است و بدین ترتیب کار مداوم بیش از ۳۶ ساعت در هفته را ممنوع می‌کند. بنابراین، مراقبت از زخم‌های بستری باید به اشتراک گذاشته شود تا از طولانی شدن ساعت کاری جلوگیری کرده و با هفته کاری ۸۰ ساعتی که در این قانون ذکر شده، تطابق داشته باشد.

از این رو، به یک استراتژی مؤثر برای ارائه مراقبت با کیفیت بالا به بیماران مجروح بستری نیاز است. تا آنجا که مؤلف می‌داند، تعداد کمی از بیمارستان‌ها تیم خاصی هستند که مسئول مراقبت غیر تخصصی زخم هستند. در غیاب واحد تخصصی، مسئولیت مراقبت از زخم توزیع شده و پانسمان‌ها ممکن است به طور نامنظم انجام شوند. بنابراین، مؤلف در پی نظام مند کردن و سازماندهی یک تیم پانسمان

زخم در بیمارستان بود.

اگرچه مقالات موجود به طور جامع به بررسی مزایای خدمات مراقبت تخصصی زخم و مراقبت تیمی چند رشته‌ای برای بیماران با زخم‌های مزمن پرداخته اند، اما اطلاعات در مورد توسعه و ادغام تیم‌های پانسمان زخم برای بیمارانی که نیاز به مراقبت‌های تخصصی زخم ندارند، کم است. در این فصل، مزایای تیم پانسمان زخم با گزارش تجربیات ما از تأسیس چنین تیمی توضیح داده می‌شود.

نقش تیم پانسمان زخم

به طور ایده آل، هر زخم باید توسط یک متخصص زخم درمان شود تا مؤثرترین درمان ارائه گردد. با این حال، منابع برای درمان‌های تخصصی زخم در بیشتر بیمارستان‌ها محدود است. جدیدترین یافته‌های پزشکی نشان می‌دهد که متخصصان زخم عموماً رویکرد پیشگیرانه و تهاجمی تر را برای مراقبت از زخم ترجیح می‌دهند. در بیمارستان‌ها، متخصصان زخم (جراحان پلاستیک و پرستاران متخصص در مدیریت زخم) عمدتاً زخم هایی را که به سختی ترمیم می‌شوند، مانند زخم‌های دیابتی را درمان می‌کنند. آن‌ها درمان و مراقبت‌های تخصصی، از جمله دبریدمان جراحی، پانسمان‌های بیولوژیک و اکسیژن درمانی هایپرباریک را ارائه می‌دهند.

بنابراین، تیم پانسمان زخم بر روی اجرای یک رویکرد استانداردتر متمرکز شده است که به مراقبت تخصصی زخم نیاز ندارد. آن‌ها زخم را به طور کامل تمیز کرده تا از عفونت و سایر عوارض جلوگیری کنند و پانسمان‌های مناسبی به کار می‌برند تا رطوبت زخم حفظ شده و به ترمیم آن کمک شود. یک پرستار پانسمان به دقت زخم را زیر نظر دارد تا اطمینان حاصل کند که به درستی ترمیم می‌یابد. اگر زخم علائم عفونت یا عدم توانایی در ترمیم را نشان دهد، پرستار بدون معطلی با مدیر یا معاون مدیر تیم مشاوره می‌کند.

تأسیس تیم پانسمان زخم

تخمین تعداد بیمارانی که احتمالاً از خدمات پانسمان زخم استفاده خواهند کرد، باید یکی از موانع اصلی در فرآیند برنامه‌ریزی اولیه تیم باشد. بنابراین، قبل از تأسیس یک تیم رسمی پانسمان زخم، به یک تیم آزمایشی نیاز است. در بیمارستان مؤلف، تیم آزمایشی شامل یک مدیر پزشک، یک پرستار متخصص زخم و دو پرستار پانسمان بود. آن‌ها مشاوره‌های ارزشمندی و دیدگاه‌های منحصر به فردی را بر اساس تجربیات شخصی خود ارائه دادند تا به تیم پانسمان زخم در انجام مسئولیت هایشان کمک کنند. تیم رسمی در سال ۲۰۱۷ در بیمارستان گورو دانشگاه کره، سئول، که یک بیمارستان آموزشی با ۱۰۷۵ تخت، تأسیس شد. تیم پانسمان زخم شامل یک مدیر تیم (مؤلف)، یک معاون (یک جراح پلاستیک دارای بورد تخصصی در ترمیم زخم)، یک دستیار ارشد جراحی پلاستیک، یک پرستار متخصص زخم (هماهنگ‌کننده مرکز زخم دیابتی) و شش پرستار پانسمان تمام وقت بود. با توجه به مزیت حضور همه اعضای تیم در یک مکان، تیم مطالعه در یک بخش بیماران مستقر شد.

تحصیلات اعضای تیم

آموزش برای تمام پرسنل از اهمیت بالایی برخوردار است. پرستاران آموزش دیده و محترم برای موفقیت تیم پانسمان زخم ضروری هستند. بنابراین، اعضای تیم آموزش‌های گسترده‌ای را در زمینه پانسمان زخم گذراندند و با محصولات و روش‌های مختلف پانسمان

زخم آشنا شدند. یک برنامه آموزشی جامع باید شامل دروس و تمرین‌های دقیق در آموزش درون بیمارستانی در طول دوره آزمایشی باشد. به ویژه، هر متقاضی برای شرکت در این واحد تخصصی پرستاری حداقل به ۱ سال تجربه بالینی و ۳ هفته آموزش پیش بالینی نیاز داشت. در هفته اول، تیم پانسمان زخم بر نقش اصلی خود مسلط شد، با سیستم ارجاع آشنا شد و دانش پایه‌ای درباره مدیریت زخم به دست آورد. آموزش در طول هفته‌های دوم و سوم تمرین آزمایشی پانسمان کاتتر، خراشیدگی و زخم فشاری را پوشش داد.

اعضای تیم علاوه بر این، تحت یک برنامه مراقبت از زخم به مدت ۶ ماه که توسط انجمن مدیریت زخم کره (KWMS)[1] ارائه شد، قرار گرفتند. برنامه آموزشی آن‌ها شامل سخنرانی‌ها، تمرین و امتحانات کتبی بود. پس از قبولی در آزمون، اعضای تیم گواهینامه‌های حرفه‌ای معتبر از طرف KWMS را دریافت کردند.

تیم پانسمان زخم در جلسات هفتگی برای ارزیابی موارد پیچیده شرکت می‌کرد. آن‌ها موارد دشواری را که در طول تمرین به وجود آمده بود، مورد بحث قرار می‌دادند، در حالی که مدیر یا معاون تیم، برنامه‌های درمانی را تعدیل می‌کردند (شکل ۱–۱۵).



شکل ۱–۱۵. جلسه هفتگی تیم پانسمان زخم

1. Korean Wound Management Society (KWMS)

فرآیند سیستم ارجاع

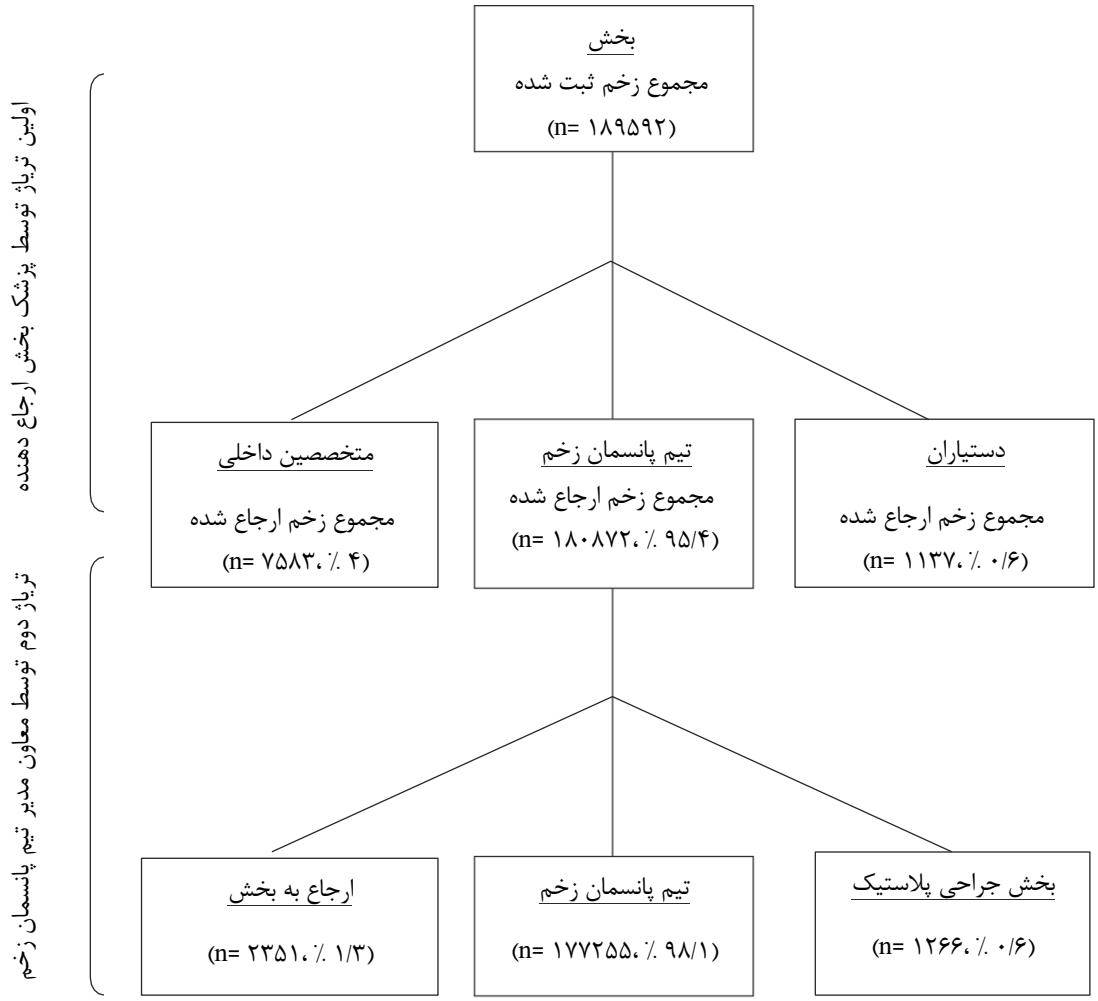
کمک‌های اداری در حصول اطمینان از این که زیر ساخت‌های سازمانی می‌توانند از تیم پانسمان در ارائه بالاترین استاندارد مراقبت حمایت کند، حیاتی بود. مدارک الکترونیکی پزشکی که در بیمارستان نصب و اجرا شده بودند، اصلاح شد تا امکان ارجاع و مستند سازی مناسب بیماران فراهم شود.

هنگامی که بیماران از طریق کلینیک سرپایی یا بخش اورژانس پذیرش می‌شدند یا از بیمارستان دیگری منتقل می‌شدند، از پرستاران بخش خواسته می‌شد که تمامی زخم‌های آن‌ها را، صرف نظر از شدت، ثبت و به طور مختصر مستند کنند. پس از آن، از پزشک بخش پذیرش خواسته می‌شد که تصمیم بگیرد آیا بیمار باید به (۱) تیم پانسمان زخم با عنوان زخم نیازمند مراقبت تخصصی نیست، (۲) دستیار در بخش پذیرش، یا (۳) متخصص داخلی در بخش پذیرش ارجاع داده شود.

اگر پزشک بخش پذیرش تصمیم به ارجاع بیمار به تیم پانسمان زخم می‌گرفت، فرآیند ارجاع از طریق سیستم مدارک الکترونیکی پزشکی انجام می‌شد. در فرم ارجاع، پزشک موظف بود محل زخم (بخش خاصی از بدن)، نوع پانسمان مورد نیاز (مانند پانسمان کاتتر یا زخم)، اندازه (ابعاد یا عمق) زخم، هرگونه بیماری زمینه‌ای (مانند دیابت یا بیماری مزمن کلیوی) و بخش ارجاع بیمار را مشخص کند. علاوه بر این، فرم فضای متنی آزادی برای پزشک فراهم می‌کرد تا دلیل ارجاع را توضیح دهد.

سپس، معاون مدیر تیم پانسمان یک فرآیند تأیید بر اساس شدت زخم بیمار و سلامت عمومی او انجام می‌داد. پس از انجام این فرآیند تریاژ، هر زخم به عنوان یکی از موارد زیر تعیین می‌شد: (۱) بیمار به لیست تیم پانسمان اضافه می‌شد، (۲) بیمار برای درمان به بخش بازگردانده می‌شد (عمدتاً زخم‌های جراحی حاد)، یا (۳) بیمار به یک متخصص زخم (مانند جراح پلاستیک) ارجاع داده می‌شد. این دو مرحله از تریاژ – که توسط پزشک بخش پذیرش شروع شد و توسط معاون مدیر تیم پانسمان تأیید می‌شد – امکان یک تریاژ دقیق و مناسب را بر اساس شدت زخم بیمار و سلامت عمومی بیمار فراهم می‌کرد (شکل ۲–۱۵).

سیستم ارجاع فعلی از طریق مراحل مختلف اصلاحی ایجاد شد. در مرحله اولیه، زمانی که یک سیستم ارجاع مبتنی بر مدارک الکترونیکی پزشکی ایجاد نشد، ارجاعات بر اساس اطلاع رسانی‌های شفاهی یا مستند از بخش ارجاع به بخش و تیم پانسمان یا بالعکس انجام می‌شد. این جریان یک طرفه تصمیم گیری‌های همزمان و هم راستا را در عمل محدود کرد و باعث بروز خطا در انتقال نظرات هر تیم کاری شد. بنابراین، ما توسعه روش‌های جدیدی برای بهبود ارجاعات و مشاوره‌ها بر اساس سیستم مدارک الکترونیکی پزشکی را پیشنهاد کردیم. شکل کنونی سیستم ارجاع فهرست کاری پانسمان را تسریع کرده و تعداد بیمارانی که در یک روز مدیریت می شوند را افزایش داد.



شکل ۲-۱۵. یک نمودار CONSORT که فرآیند ارجاع-تریاژ-تخصیص را نشان می‌دهد.

عناصر کلیدی

هر بیمارستان نمی‌تواند از یک رویکرد یکسان برای تشکیل تیم پانسمان زخم استفاده کند. منابع انسانی دردسترس، سیستم‌های مراقبت از بیمار و جمعیت بیماران منحصر به فرد هستند. با این حال، بدیهی است که عناصر کلیدی خاصی در هنگام توسعه یک تیم پانسمان ضروری هستند. عناصر طراحی و عملیاتی خاصی احتمال موفقیت تیم پانسمان را افزایش می‌دهند. ابتدا، تیم باید شامل پزشکان و/یا پرستاران متخصص زخم مجرب باشد که می‌توانند پانسمان‌های مناسب برای انواع مختلف زخم‌ها را ارائه دهند. دومین عنصر کلیدی در این مدل، وجود یک مکانیسم ارجاع به وضوح تعریف شده است. ارتباط یکی دیگر از پیش نیازهای موفقیت است. اعضای تیم پانسمان زخم باید پذیرای پیشنهادات باشند و مستند سازی کافی ارائه دهند تا از بروز سوءتفاهم‌ها و اختلافات جلوگیری شود. فرآیند ارجاع به تسهیل بررسی سریع زخم و پرونده هر بیمار کمک می‌کند و این گونه اعضای تیم می‌توانند تصمیم بگیرند که کدامیک از بیماران باید در لیست تیم پانسمان زخم قرار گیرند. پرستاران به آموزش و تمرین نسبتاً سختگیرانه نیاز دارند تا مهارت‌ها و دانش لازم برای ارائه پانسمان‌های مناسب را به دست آورند.

به طور کلی، ارائه آموزش و تمرین مستمر به اعضای تیم ضروری است. به عنوان مثال، اعضا باید در طول بحث‌های موردی و جلسات هفتگی تیم با یکدیگر ارتباط برقرار کنند تا از پیچیدگی‌ها جلوگیری کنند و الگوهای درمانی را بسط دهند. در طول جلسات تیمی، اعضا باید وضعیت هر بیمار را مشاهده کرده و در مورد آن بحث کنند و برنامه‌های درمانی در حال انجام را راهبردی کنند. ارزیابی‌های زخم شامل طبقه بندی زخم نیز باید انجام شوند. بنابراین، بحث‌های موردی جزء ضروری مراقبت مؤثر از زخم هستند. مؤلف همچنین می‌خواهد اهمیت فرهنگ مثبت همبستگی و همکاری درون بیمارستان، به ویژه بین پرستاران بخش و تیم پانسمان را بیشتر مورد تأکید قرار دهد. در نهایت، تیم باید در نزدیکی به بخش‌های بیماران مستقر شود تا دسترسی آسان به بیماران فراهم شود.

مطالعه بالینی

داده‌های مربوط به تعداد و انواع زخم‌های مدیریت شده توسط تیم پانسمان، بخش‌های ارجاع دهنده و عوارض از مدارک الکترونیکی پزشکی به دست آمد. پس از ایجاد سیستم ارجاع مبتنی بر مدارک پزشکی الکترونیکی که امکان بررسی‌های آماری را فراهم می‌کرد، داده‌های بین جولای ۲۰۱۸ تا ژوئن ۲۰۲۲ برای ارزیابی انواع زخم‌ها و پیامد آن‌ها تجزیه و تحلیل شدند.

علاوه بر این، یک نظرسنجی با استفاده از یک پرسشنامه انجام شد. بیمارانی که زخم‌های آن‌ها توسط تیم پانسمان، پرستاران بخش، پرستاران تیم پانسمان و دستیاران/متخصصین داخلی درمان شده بودند، در این نظرسنجی شرکت کردند. از آن‌ها دعوت شد تا پس از کسب رضایت نامه آگاهانه، پرسشنامه را تکمیل کنند. این فرآیند به طور متوالی در بیمارانی که بین می۲۰۲۲ و ژوئن ۲۰۲۲ پذیرش شده بودند و به اندازه کافی از ثبات ذهنی برای پاسخ دادن به پرسشنامه به طور داوطلبانه برخوردار بودند، انجام شد. پرستاران با حداقل ۵ سال سابقه در بخش برای مقایسه تفاوت‌های پس از ایجاد این سیستم مورد بررسی قرار گرفتند.

پرسشنامه شامل یک نمره رضایت در مقیاس ۰ تا ۱۰ (۰ = بدترین و ۱۰ = بهینه) درباره تجربه تیم پانسمان زخم بود. از شرکت‌کنندگان در نظرسنجی خواسته شد که مزایا و معایب این سیستم را به طور آزادانه توضیح دهند. بازخورد بیماران، پرستاران بخش و تیم پانسمان، دستیاران و متخصصان داخلی به طور ناشناس جمع آوری شد؛ همچنین شرکت کنندگان پیشنهادات و انتقادات کتبی خود را برای بهبود ارائه دادند.

مشخصات دموگرافیک زخم

پرستاران بخش بین جولای ۲۰۱۸ تا ژوئن ۲۰۲۲ تعداد ۱۸۹۵۹۲ زخم را در سامانه مدارک پزشکی الکترونیکی ثبت کردند. از این تعداد، ۱۸۰۸۷۲ زخم (۹۵/۴ درصد) به تیم پانسمان زخم ارجاع داده شدند، در حالی که ۷۵۸۳ (۴ درصد) و ۱۱۳۷ (۰/۶ درصد) زخم به ترتیب به متخصص داخلی و دستیاران بخش مربوطه تخصیص داده شدند. این تریاژ اولیه بلافاصله پس از تکمیل ثبت زخم توسط پزشک مسئول بیمار انجام شد.

از میان ۱۸۰۸۷۲ زخم ارجاع شده به تیم پانسمان، ۲۳۵۱ نفر را (۱/۳ درصد) از نظر تیم پانسمان واجد شرایط مدیریت شناخته نشدند که عمدتاً به دلیل زخم‌های جراحی حاد بودند. همچنین ۱۲۶۶ (۰/۶ درصد) زخم دیگر که نیاز به مدیریت تخصصی زخم داشتند، به بخش جراحی پلاستیک تخصیص داده

شدند. ۱۷۷۲۵۵ نفر باقی مانده (۹۸/۱ درصد) ارجاعات توسط تیم پانسمان زخم درمان شدند. تریاژ ثانویه توسط معاون تیم پانسمان با استفاده از سیستم ارجاع الکترونیکی مبتنی بر مدارک پزشکی انجام شد.

پس از تکمیل فرایند ارجاع-تریاژ-تخصیص، تیم پانسمان تمام زخم‌های اختصاص یافته را مدیریت کرد (به‌طور میانگین ۱۲۰ تا ۱۵۰ مورد در روز).

موارد ارجاع شده به تیم پانسمان بر اساس طبقه بندی تعیین شده توسط خدمات بررسی و ارزیابی بیمه سلامت جمهوری کره[1] گروه بندی شدند. از میان موارد ارجاع شده به تیم پانسمان، ۸۰۲۸۷ (۴۵/۳ درصد) پانسمان مربوط به کاتتر بود، در حالی که ۴۸۰۳۶ (۲۷/۱ درصد)، ۲۶۰۵۶ (۱۴/۷ درصد)، ۲۰۷۳۹ (۱۱/۷ درصد)، ۱۰۳۳ (۰/۶ درصد) و ۸۸۶ (۰/۵ درصد) به ترتیب مربوط به پانسمان زخم‌های فشاری، پانسمان زخم‌های عفونی، پانسمان زخم‌های ساده، پانسمان زخم‌های هرپس و پانسمان زخم‌های سوختگی بودند. اکثر بخش هایی که از تیم پانسمان زخم درخواست خدمات می‌کردند مرتبط به طب داخلی بودند. به ویژه، بخش‌های آنکولوژی (۱۸/۷ درصد)، ریه (۱۳/۳ درصد) و بیماری‌های عفونی (۱۱/۳ درصد) سه بخشی بودند که بیشتر ارجاع دهنده را داشتند (جدول ۱-۱۵).

نتیجه نظرسنجی

گروه بیماران

صد بیمار (۵۷ مرد و ۴۳ زن با میانگین سنی ۱۱/۶ ± ۵۵/۳ سال) انتخاب شدند. یک شرکت کننده از شرکت در مطالعه خودداری کرد و ۹۹ نفر پرسشنامه را تکمیل کردند. گروه بیماران نمره رضایتمندی ۸/۹ را در نظرسنجی نشان داد. به طور خاص، مزایای خدمات عبارت بودند از: سهولت در ارتباط با کادر پزشکی (۷۲٪)، مهارت‌های حرفه‌ای در پانسمان (۶۳٪)، آموزش مؤدبانه و دقیق به بیمار در مورد مراقبت از زخم (۵۸٪) و انجام منظم پانسمان (۳۹٪).

گروه پرستاران بخش

نتایج نظرسنجی پرستاران بخش حاکی از نمره رضایتمندی ۸/۱ بود. مزایای اصلی خدمات عبارت بودند از: کاهش حجم کاری از قبیل آماده سازی مواد پانسمان، اطلاع رسانی به متخصصان داخلی یا دستیاران، و مستندسازی سوابق پزشکی (۳۳٪)، افزایش رضایت بیمار (۲۹٪) و مدیریت حرفه‌ای و سیستماتیک زخم (۲۳٪). با این حال، اندیکاسیون محدود برای مراقبت زخم توسط تیم پانسمان (۱۵٪) و کاهش علاقه‌ی پزشک در مورد پذیرش مراقبت از زخم بیمار (۶٪) به عنوان معایب مشاهده شد.

1. Health Insurance Review and Assessment Service of the Republic of Korea

جدول ۱-۱۵. میانگین مراجعات ماهانه به تیم پانسمان زخم از بخش‌های بالینی مربوطه در طول دوره مطالعه

بخش‌ها	تعداد کل	میانگین سالانه (٪)
انکولوژی	۱۲۰۱۲	۳۰۰۳ (۱۸/۷)
ریه	۸۵۷۰	۲۱۴۳ (۱۳/۳)
بیماری‌های عفونی	۷۲۴۷	۱۸۱۲ (۱۱/۲)
نفرولوژی	۵۵۲۴	۱۳۸۱ (۸/۶)
جراحی اعصاب	۳۸۵۸	۹۶۵ (۶/۰)
نورولوژی	۳۷۰۶	۹۲۷ (۵/۸)
پزشکی خانواده	۳۰۶۵	۷۶۶ (۴/۸)
ارتوپدی	۲۶۵۷	۶۶۴ (۴/۱)
هماتولوژی	۲۲۷۴	۵۶۹ (۳/۵)
گوارش	۱۸۶۴	۴۶۶ (۲/۹)
توانبخشی	۱۸۵۷	۴۶۴ (۲/۹)
قلب	۱۵۵۹	۳۹۰ (۲/۴)
کبد	۱۵۲۴	۳۸۱ (۲/۴)
جراحی کبد پانکراس	۱۴۹۵	۳۷۴ (۲/۳)
اطفال	۱۳۴۶	۳۳۷ (۲/۱)
جراحی عروق	۱۱۶۳	۲۹۱ (۱/۸)
زنان و زایمان	۷۲۱	۱۸۰ (۱/۱)
جراحی قفسه سینه	۶۲۳	۱۵۶ (۱/۰)
جراحی پلاستیک	۵۷۲	۱۴۳ (۰/۹)
روماتولوژی	۵۴۸	۱۳۷ (۰/۹)
بخش اداری تناسلی	۵۳۴	۱۳۴ (۰/۸)
جراحی کولورکتال	۴۶۴	۱۱۶ (۰/۷)
روانپزشکی	۲۶۹	۶۷ (۰/۴)
جراحی دستگاه گوارش	۲۵۲	۶۳ (۰/۴)
غدد درون ریز	۱۶۵	۴۱ (۰/۳)
چشم پزشکی	۸۰	۲۰ (۰/۱)
جراحی تروما	۷۷	۱۹ (۰/۱)
جراحی غدد درون ریز پستان	۷۵	۱۹ (۰/۱)
بیهوشی	۵۲	۱۳ (۰/۱)
جراحی اوروماگزیلاری	۴۵	۱۱ (۰/۱)
گوش، حلق و بینی	۳۶	۹ (۰/۱)
مجموع	**۶۴۲۳۴**	**۱۹۰۵۹ (۱۰۰)**

گروه پرستاران تیم پانسمان

پرستاران تیم پانسمان نمره رضایتمندی ۸/۲ را در نظرسنجی نشان دادند. رضایت از کسب مهارت‌های علمی و عملی در مدیریت زخم، فرصت‌های آموزشی گسترده از سوی کارشناسان در برنامه‌های مختلف حمایت شده در داخل و خارج از بیمارستان و افزایش اعتماد به نفس ناشی از کار در تیم تخصصی مراقبت از زخم؛ از امتیازات تیم پانسمان زخم در نظر گرفته شد، در حالی که معایب آن افزایش استرس ناشی از مسئولیت‌های مدیریت زخم یا ارتباط بین پرستاران بخش بود.

گروه دستیاران/متخصصین داخلی

نمره رضایت گروه دستیاران و متخصصین داخلی از نظرسنجی ۹/۱ بود. کاهش حجم کاری در بخش، که به آن‌ها امکان صرفه جویی در زمان و استراحت را می‌داد به عنوان نقطه قوت تیم پانسمان زخم ذکر شد. با این حال، کاهش فرصت‌ها برای مدیریت زخم در عمل یک نقطه ضعف در نظر گرفته شد.

عوارض

در کل، ۱۳۶ مورد (۰/۰۸٪) از عوارض مرتبط با پانسمان در طول ۴ سال گزارش شد. از میان آن‌ها، مسراسیون زخم ناشی از ترشحات، شایع‌ترین عارضه بود (۲۸/۷٪، ۳۹ مورد)، به دنبال آن پارگی پوست به دلیل پانسمان ثانویه (۳۴/۶٪، ۴۷ مورد)، درماتیت ناشی از پانسمان ثانویه (۱۶/۲٪، ۲۲ مورد)، درماتیت ناشی از استفاده مزمن از ضدعفونی‌کننده‌ها (۱۴/۰٪، ۱۹ مورد) و خونریزی پس از دبریدمان (۶/۶٪، ۹ مورد؛ جدول ۲-۱۵) قرار داشت. تمام عوارض به خوبی درمان شدند و پیامد جدی به همراه نداشتند.

جدول ۲-۱۵. عوارض گزارش شده مربوط به روش کار انجام شده توسط تیم پانسمان زخم در طول دوره مطالعه

عوارض	کل (n)	تعداد(n/yr)	درصد(%)
پارگی پوست در اثر پانسمان ثانویه	۴۷	۱۱/۸	۳۴/۶
مسراسیون زخم به خاطر ترشحات	۳۹	۹/۸	۲۸/۷
درماتیت ناشی از پانسمان ثانویه	۲۲	۵/۵	۱۶/۲
درماتیت ناشی از استفاده از ضد عفونی کننده‌ها	۱۹	۴/۸	۱۴/۰
خونریزی پس از دبریدمان	۹	۲/۳	۶/۶
مجموع	**۱۳۶**	**۳۴/۲**	**۱۰۰**

مزایا

بارزترین مزیت اجرای این خدمت، افزایش رضایتمندی هر یک از بخش‌های کادر درمانی است. هر بخش می‌تواند با استفاده از فرآیند ارجاع سیستماتیک، زمان را صرفه‌جویی کرده و حجم کاری خود را کاهش دهد. پرستاران پانسمان می‌توانند خدمات حرفه‌ای مراقبت از زخم را از طریق مواد پانسمان جدید تحت راهنمایی متخصص مراقبت از زخم تیم ارائه دهند. پرستاران

بخش از اطلاع رسانی به دستیاران یا متخصصین داخلی در مورد مراقبت از زخم بیماران بستری آزاد می‌شوند. مدیریت زخم‌های فشاری که در هر زمانی از بستری شدن بیمار در بیمارستان رخ می‌دهد، دشوار است. بدتر شدن وضع زخم‌های فشاری می‌تواند با برنامه‌ی منظم تشخیص و پیشگیری که توسط تیم پانسمان زخم اعمال می‌شود پیشگیری شود.

قابل ذکر است که قانون کره برای بهبود محیط آموزشی و وضعیت کارآموزان پزشکی در دسامبر ۲۰۱۷ اجرایی شد و شرایط مربوط به محدودیت ساعات کاری کارآموزان و دستیاران به یک مسئله بحرانی در کره تبدیل شد. سیاست‌های مختلفی که برای تنظیم ساعات کار کارآموزان و استراتژی هایی برای تعدیل کارهای روتین که عمدتاً توسط متخصصین داخلی یا دستیاران انجام می‌شوند؛ توجه مدیران بیمارستان‌های آموزشی را به خود جلب کردند. مراقبت از زخم فرد بستری، که یکی از کارهای روتین اصلی متخصصین داخلی یا دستیاران می‌باشد، با اجرای این سیستم توسط تیم پانسمان زخم می‌تواند به صورت حرفه‌ای و کارآمدتری انجام شود. در نتیجه، رضایت بیمارانی که از این خدمات استفاده می‌کنند، در کنار پرستاران، دستیاران و متخصصان داخلی افزایش می‌یابد.

ایجاد یک تیم پانسمان زخم مزایای زیر را به همراه دارد: تیم می‌تواند پانسمان زخم حرفه‌ای (یا حداقل بهتر از متوسط) ارائه دهد و بدین ترتیب مراقبت ایمن، مناسب و کارآمد از زخم را تضمین کند. علاوه بر این، می‌تواند برنامه‌ی تعویض پانسمان به موقع و برنامه‌های خود مراقبتی از زخم، آموزش و پیگیری‌های منظم را ارائه دهد. پانسمان‌های زخم که توسط یکی از اعضای تیم انجام می‌شود، ارتباط مستمر بین بیماران و ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی را ارتقاء می‌دهد و در نتیجه اعتماد و نتایج بالینی را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، تیم پانسمان زخم می‌تواند بخشی از حجم کاری آموزش دستیاران و متخصصین داخلی را به عهده بگیرد.

در بیمارستان مؤلف، در ابتدا فرض بر این بود که تیم عمدتاً بیماران داخلی را درمان خواهد کرد. با این حال، به سرعت مشخص شد که بیماران جراحی نیز به خدمات پانسمان زخم نیاز دارند. این فرآیندها با پیشرفت این پروژه گسترش خواهند یافت.

هدف این فصل ارائه اطلاعات مفید در مورد ایجاد یک تیم پانسمان زخم کارآمد و استاندارد است. بر اساس تجربه ما در ایجاد یک تیم پانسمان زخم، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که این تیم می‌تواند با ارائه خدمات حرفه‌ای مراقبت از زخم و پانسمان منظم، رضایت بیماران را افزایش دهد. علاوه بر این، پرستاران بخش و متخصصان یا دستیاران از این سیستم راضی هستند زیرا حجم کاری آن‌ها کاهش یافته است. علاوه بر این، مراقبت از زخم با استفاده از این سیستم ایمن است. نتایج مثبت و امیدوارکننده ما انتظار می‌رود که چارچوب بالقوه‌ای برای ایجاد مدل‌های خدمات مشابه فراهم کند.

مطالعه بیشتر

Boateng J, Catanzano O. Advanced therapeutic dressings for effective wound healing - a review. J Pharm Sci. 2015;104(11):3653–80.

Bolton L, McNees P, van Rijswijk L, et al. Wound-healing outcomes using standardized assessment and care in clinical practice. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2004;31(2):65–71.

Cowman S, Gethin G, Clarke E, et al. An international eDelphi study identifying the research and education priorities in wound management and tissue repair. J Clin Nurs. 2012;21(3–4):344–53.

Hughes R, editor. Patient safety and quality: an evidence- based handbook for nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.

Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. Syst Rev. 2016;5(1):1–6.

Jones V, Grey JE, Harding KG. Wound dressings. BMJ. 2006;332(7544):777–80.

Namgoong S, Yang JP, Yoo KH, et al. Comparison of per- fusion values after percutaneous transluminal angioplasty according to the severity of ischemia in the diabetic foot. Int Wound J. 2019;16(1):176–82.

Namgoong S, Jung SY, Han SK, et al. Clinical experience with surgical debridement and simultaneous meshed. skin grafts in treating biofilm-associated infection: an exploratory retrospective pilot study. J Plast Surg Hand Surg. 2020;54(1):47–54.

Nowossadeck E, Prütz F, Teti A. Population change and the burden of hospitalization in Germany 2000–2040: decomposition analysis and projection. PLoS One. 2020;15(12):e0243322.

Oh SH, Kim JS. Changes in the training conditions of residents by enforcement of medical residents act. J Digit Converg. 2019;17(12):427–34.

Oh SH, Kim JS, Lee PS. A survey on training and working conditions of residents in 2015. J Korean Med Assoc. 2015;58(12):1179–89.

Olsson M, Järbrink K, Divakar U, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a systematic review. Wound Repair Regen. 2019;27(1):114–25.

Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. J Wound Care. 2009;18(4):154.

Smith G, Greenwood M, Searle R. Ward nurses' use of wound dressings before and after a bespoke education programme. J Wound Care. 2010;19(9):396–402.

Sohn S, Seo Y, Jeong Y, et al. Changes in the working conditions and learning environment of medical residents after the enactment of the medical resident act in Korea in 2015: a national 4-year longitudinal study. J Educ Eval Health Prof. 2021;18:7.

Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound dressings and comparative effectiveness data. Adv Wound Care (New Rochelle). 2014;3(8):511–29.

Tan BK, Tan EWX, Chong SJ, et al. An economic evaluation of chronic wound management in a tertiary hospital. Wound Pract Res. 2016;24(3):130–6.

Wu SC, Marston W, Armstrong DG. Wound care: the role of advanced wound-healing technologies. J Am Podiatr Med Assoc. 2010;100(5):385–94.

You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. J Korean Med Sci. 2014;29(3):311–9

Mashhad University of
Medical Sciences
Vice Chancellor for
Research and Technology

Innovations and Advances in Wound Healing

By:

Seung-Kyu Han

Translated by:

Dr. Mohammad Hadi Saeed Modaghegh

Dr. Elaheh Emadi