لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۶، دورهٔ ۱۴، شمارهٔ ۴، صفحات: ۲۳-۱۸.

مقاله پژوهشی

پلاسمای غیر حرارتی به‌عنوان یک رویکرد درمانی جدید در ترمیم زخم

مائده چترایی [۱]
محمدرضا خانی [۲]
گیتی ترکمان [۳]
بابک شکری [۴]

خلاصه

مقدمه: افراد زیادی در سراسر جهان از زخم‌های مزمن رنج می‌برند که ازجمله علل اصلی ایجاد آن‌ها می‌توان به دیابت، چاقی، زخم‌های وریدی و آسیب‌های نخاعی اشاره داشت. زخم فشاری یکی از مشکلات رایج بیماران با صدمات نخاعی، افراد مسن و بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به‌شمار می‌رود. در این مطالعه اثرهای پلاسمای سرد بر فرآیند ترمیم زخم فشاری مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: در این مطالعه به‌منظور تولید پلاسمای غیرحرارتی گاز هلیوم تحت اعمال یک ولتاژ بالا (۵ kv) و فرکانس (۲۵ kHz) قرار داده شد و سپس توان و دمای بهینه از طریق مشخصه‌یابی پلاسما تعیین گردید. برای ایجاد زخم فشاری، پوست حیوان به‌مدت ۸ ساعت بین دو مگنت با قطر ۱۰و ضخامت ۵ میلی‌متر قرار گرفت. زخم‌ها به‌صورت تصادفی در دو گروه کنترل و درمان با پلاسما مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه درمان با پلاسما، زخم‌ها به‌مدت ۵ روز، روزانه ۳ بار و هربار به‌مدت ۶۰ ثانیه تحت تابش پلاسما قرار گرفتند. در روزهای ۷ و ۲۱ پس از ایجاد زخم، از زخم‌ها نمونه‌برداری و آزمون بیومکانیکی از نوع کشش‌پذیری روی آن‌ها انجام شد. فرآیند بهبود زخم نیز با اندازه‌گیری مساحت سطح زخم در روزهای مختلف دورهٔ درمان مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی تغییرات سطح زخم نشان داد که پلاسما به‌صورت معنی‌دار منجر به تسریع بسته شدن سطح زخم می‌شود. علاوه‌براین شواهد مطالعات بیومکانیکی در مقایسه با گروه کنترل، بیانگر تأثیر پلاسما در افزایش قدرت مکانیکی و مقاومت بافت ترمیم‌یافته در برابر پارگی می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعهٔ حاضر در توافق با تحقیقات پیشین نشان داد که پلاسمای سرد با افزایش میزان انقباض زخم و قدرت مکانیکی بافت در تسریع فرآیند بهبود زخم اثرهای مثبتی خواهد داشت.

واژه‌های کلیدی: ترمیم زخم، زخم فشاری، پلاسمای سرد، کشش‌پذیری

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی پلاسما، پژوهشکدهٔ لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. استادیار، پژوهشکدهٔ لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. استاد، گروه فیزیوتراپی دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۴. استاد، گروه فیزیک و پژوهشکدهٔ لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسندهٔ مسئول: بابک شکری، تلفن: ۰۹۱۳۵۵۳۹۸۶۲
پست الکترونیک: b-shokri@sbu.ac.ir

[Downloaded from icml.ir on 2024-04-27]

مقدمه

یکی از معضلات مهم پزشکی و بخصوص توان‌بخشی، زخم بستر یا زخم فشاری می‌باشد که اقدام سریع و به‌موقع را می‌طلبد زیرا سطح و عمق زخم به‌تدریج وسیع می‌گردد و احتمال عفونی شدن می‌باشد که این موضوع نیز بهبود را به تعویق می‌اندازد. زخم فشاری یا زخم بستر در اثر اعمال فشاری بیش از فشار طبیعی مویرگ‌ها (۳۲ میلی‌متر جیوه) به مدت طولانی بر سطح پوست ایجاد می‌شود و می‌تواند پوست، عضله، بافت نرم، غضروف و استخوان را درگیر کند[۱]. علاوه بر فشار، وجود عواملی همچون اصطکاک، نیروهای برشی و رطوبت ایجاد زخم فشاری را تسریع می‌کنند[۲،۳و۴]. اغلب افراد مسن، افراد مبتلا به فلج پا یا نقص‌ها و آسیب‌های نخاعی و یا بیماران بخش اعصاب و جراحی اعصاب در معرض خطر ابتلا به این نوع زخم می‌باشند[۵،۱و۶]. ازجمله عوارض زخم‌های فشاری می‌توان به ایجاد عفونت و مرگ بیمار ناشی از ورود عفونت به خون اشاره داشت که این عفونت‌ها معمولاً به‌سختی به آنتی‌بیوتیک پاسخ می‌دهند. سالانه بیش از ۲/۵ میلیون بیمار در آمریکا نیازمند درمان و مراقبت‌های ویژهٔ زخم فشاری هستند و حدود ۸/۵ میلیارد دلار هزینه درمان این زخم‌ها می‌شود[۷].

عواقب حاصل از زخم‌های فشاری که گریبانگیر بیماران می‌شود و هزینهٔ درمان مربوط به آن‌ها، تلاش گسترده در جهت کاهش این مشکل را توجیه می‌کند. لذا نیاز به روش‌ها و نظریه‌های جدید به‌منظور بهبود ترمیم زخم در شرایط مختلف حس می‌شود. در حال حاضر مطالعات بسیاری بیانگر نقش مؤثر پلاسما در تسریع ترمیم زخم‌های مزمن بوده است[۱۷-۸] ، از این رو در این مطالعه بر آن شدیم که به‌عنوان یک روش درمانی نوین و ایمن، تأثیر پلاسمای سرد هلیوم بر درمان زخم فشاری ایجادشده در نمونهٔ حیوانی را مورد بررسی قرار دهیم.

در علم فیزیک "پلاسما" به حالت چهارم ماده پس از جامد، مایع و گاز اشاره دارد. اروین لانگمور در سال ۱۹۲۸ نخستین کسی بود که گاز یونیزه را "پلاسما" نامید. هدف او از این نام‌گذاری تأکید بر این مسئله بود که ویژگی‌های مایعات یونی موجود در زیست‌شناسی و پزشکی همانند مشخصات پلاسما در علم فیزیک است[۱۸]. پلاسما دربردارندهٔ مجموعهٔ پیچیده‌ای از الکترون‌ها، یون‌های مثبت و منفی، اتم‌ها و مولکول‌های باردار و خنثی، تابش‌های فرابنفش و گرمایی، میدان‌های الکترومغناطیس و رادیکال-های آزاد و ... است و معمولاً به‌واسطهٔ دما، میدان‌های الکتریکی و انواع مختلف تابش‌های موجود در آن مشخصه‌یابی می‌شود. هنگامی‌که همهٔ این مؤلفه‌ها همزمان به‌طور مستقیم برروی بافت یا سلول اعمال شوند، بدون ایجاد آسیب حرارتی یا اثر تخریبی بر روی بافت یا سلول زنده، عملکردهای بیولوژیکی را تحت‌تأثیر قرار داده و خواص فیزیکی و شیمیایی آن‌ها را تغییر می‌دهند[۱۹]. پلاسماهای غیرحرارتی اثر ناچیزی بر بافت های سالم اطراف دارند بااین‌حال از طریق غیرفعال‌سازی باکتری‌های گرم مثبت و منفی، قارچ‌ها، ویروس‌ها و ارگانیسم‌ها یا پاتوژن‌های بیگانه، ضدعفونی و استریلیزاسیون مناسب بافت زنده امکان‌پذیر است. یکی از مزایای شکل گازی پلاسما امکان نفوذ آن در سطوح ناهمگن و حفره‌های کوچک‌تر از ابعاد میکرومتر است که استفاده از تکنیک‌های سنتی شیمیایی و سیالات در این زمینه با شکست مواجه می‌شود. مزیت دیگر پلاسما قابلیت استفادهٔ بدون تماس، بدون درد، ایمن و غیرتهاجمی است که دارورسانی در سطوح مولکولی را امکان‌پذیر می‌سازد[۲۰].

جدا از اثرات ضدعفونی‌کنندهٔ پلاسما، وجود رادیکال نیتریک‌اکسید به‌عنوان گونه‌ای که فرآیندهای بسیاری را در فیزیولوژی پوست انسان تنظیم می‌کند، یک مؤلفهٔ مهم و ارزشمند در اثربخشی پلاسما در درمان انواع بیماری‌های پوستی و زخم‌ها محسوب می-شود[۲۱]. همچنین پلاسما دارای خاصیت ضدالتهابی، ضد خارش و میکروب‌کشی است و ازاین‌رو برای کاربردهای پوستی در ترمیم زخم یا درمان بیماری‌های التهابی پوستی همچون اگزما، پسوریازیس و آکنه ایدئال و مناسب خواهد بود[۲۲و۲۳]. مطالعات بیشتر نشان‌داده‌است که پلاسمای سرد با تغییر بیان ژن مولکول‌های کلیدی در ترمیم زخم، دارای پتانسیل ارتقاء ترمیم زخم است[۲۴].

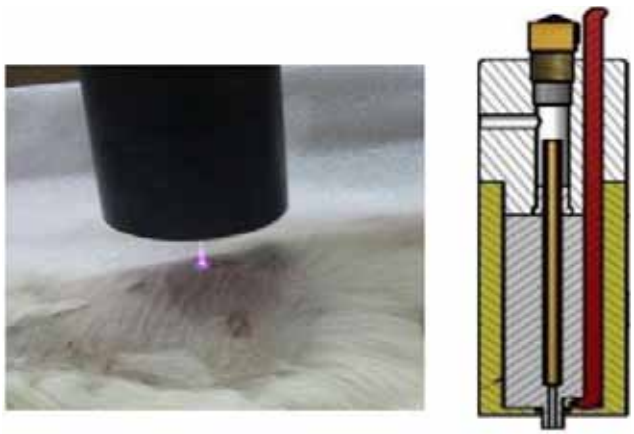
روش بررسی

در این مطالعه از ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار دارای وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم که همگی تحت شرایط استاندارد (دمای ۲۰-۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد و دسترسی آسان به آب و غذا) نگهداری می‌شدند، استفاده شده است که به‌طور تصادفی در سه گروه نرمال، کنترل و درمان با پلاسما قرار گرفتند. پس از بیهوشی موش‌ها، برای ایجاد زخم فشاری با تزریق داخل صفاقی داروی بیهوشی ترکیبی کتامین (۱۰۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰ mg/kg) موی پشت آن‌ها تراشیده‌شد و سطح پوست با اتانول ۷۰ درصد ضدعفونی گردید سپس مطابق شکل ۱ پوست به‌آرامی بین دو مگنت نئودیوم با قطر ۱۰ و ضخامت ۵ میلی‌متر قرار گرفت.

شکل۱: نحوهٔ قرار دادن مگنت روی پوست حیوان به‌منظور ایجاد زخم

[Downloaded from icml.ir on 2024-04-27]

در این مطالعه از پلاسمای فشار اتمسفری غیرحرارتی هلیوم تولیدشده در ولتاژ متناوب ۵ کیلوولت و فرکانس ۲۵ کیلوهرتز استفاده شد. تصویری از ساختار و پیکربندی دستگاه مورد استفاده در شکل۲ قابل مشاهده است. ساختار اصلی پلاسما جت متشکل از یک لوله مسی به‌عنوان الکترود مرکزی (آند) و یک واشر مسی به‌عنوان کاتد است که این دو الکترود به‌وسیلهٔ یک استوانهٔ دی‌الکتریک از یکدیگر جدا شده‌اند. زمانی که گاز هلیوم در داخل لوله مسی جریان می‌یابد و منبع تغذیهٔ ولتاژ بالا روشن می‌شود، در اثر ایجاد تخلیهٔ الکتریکی یک پلاسمای سرد با دمایی نزدیک به دمای اتاق در هوای احاطه‌کنندهٔ دستگاه تشکیل می‌شود.



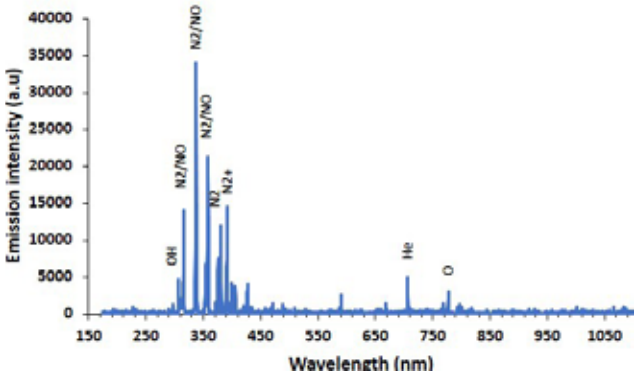
شکل۲: (الف) شماتیک ساختار پلاسما جت و (ب) تابش پلاسما بر سطح زخم

به‌منظور مشخصه‌یابی پلاسمای تولید شده؛ از طیف‌سنجی نور گسیلی برای شناسایی گونه‌های فعال و همچنین محاسبهٔ دمای گاز پلاسما به‌طور تقریبی با کمک نرم‌افزار Specair و مقایسهٔ طیف تجربی با طیف شبیه‌سازی‌شده استفاده شد. پس‌از به‌دست‌آوردن حالت بهینه، درمان با پلاسما به‌مدت ۵ روز، روزانه ۳ بار و هربار به‌مدت ۶۰ ثانیه انجام شد. در روزهای ۷ و ۲۱ پس‌از ایجاد زخم، از زخم‌ها نمونه‌برداری و آزمون بیومکانیکی از نوع کشش‌پذیری روی آن‌ها انجام شد. به‌منظور بررسی تغییرات مساحت سطح زخم نیز در روزهای مختلف طی دورهٔ درمان از سطح زخم عکس‌برداری و مساحت سطح زخم با استفاده از نرم‌افزار پردازش تصویر imageJ محاسبه شد.

در پایان اطلاعات جمع‌آوری‌شده در مراحل مختلف به کمک نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (one-way ANOVA) با تست تکمیلیTukey و همچنین آنالیز independent T-test مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت و سطح معنی‌داری در کلیهٔ تست‌ها $p<0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

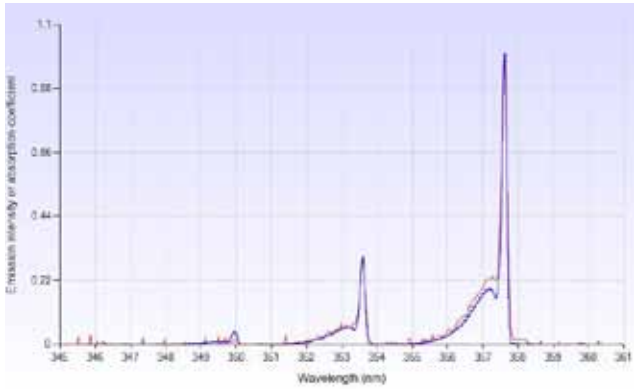
طیف‌سنجی نور گسیلی در ولتاژ ۵ kv و فاصلهٔ ۱۰ میلی‌متر از نازل جت پلاسما ثبت گردید که در شکل ۳ قابل‌مشاهده است. نتایج طیف‌سنجی نشان می‌دهد که جت پلاسمای مورد نظر حاوی عناصر فعالی مانند O, OH, NO, N_2, N_2+ و ... می‌باشد. وجود چنین عناصر فعالی منجر به خواص مؤثر پلاسما در ترمیم و ضدعفونی کردن محل زخم می‌شود.



شکل۳: طیف‌سنجی نور گسیلی پلاسمای هلیوم

مقایسهٔ طیف تجربی پلاسما با طیف شبیه‌سازی‌شده توسط نرم‌افزار Specair در شکل ۴ نشان داده شده است. با توجه به شکل می‌توان مشاهده کرد که قله‌های دو طیف با تقریب نسبتاً خوبی با یکدیگر همپوشانی دارند و می‌توان مشخصات آن‌ها را یکسان درنظر گرفت. به‌عبارت‌دیگر دمای دورانی پلاسما ۳۰۰ کلوین و دمای ارتعاشی ۳۹۰۰ کلوین خواهد بود که این امر تصدیق‌کنندهٔ این ادعاست که پلاسمای موردنظر یک پلاسمای سرد می‌باشد و ازنظر دمایی در حدود دمای اتاق (T=۳۰۰k) است.

تصاویر ثبت‌شده از سطح زخم در روزهای مختلف در دو گروه کنترل و پلاسما در شکل ۵ قابل مشاهده است. مقایسهٔ تغییرات ظاهری سطح



شکل۴: مقایسهٔ طیف تجربی پلاسما با طیف شبیه‌سازی‌شده توسط نرم‌افزار

[Downloaded from icml.ir on 2024-04-27]

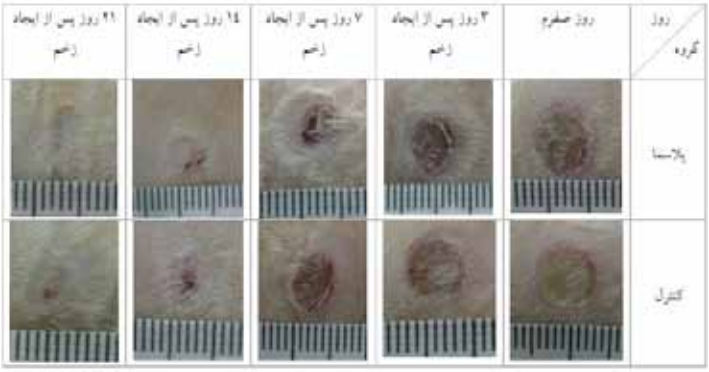
زخم در دو گروه بیانگر تسریع بسته‌شدن زخم در گروه پلاسما می‌باشد و بنابراین نتیجه می‌شود که روش درمانی پلاسما منجربه تسریع فرآیند ترمیم و بسته شدن زخم می‌شود که این امر در مطالعات بالینی می‌تواند ارزش درمانی داشته باشد.

در نمودار ۱ روند تغییرات مساحت سطح زخم (برحسب میلی‌متر مربع) در روزهای مختلف طی دوره بهبود در دو گروه کنترل و درمان با پلاسما نشان داده‌شده‌است. مشاهده می‌شود که علیرغم یکسان بودن (عدم وجود تفاوت معنی‌دار) سطح زخم در روز صفر، در تمام روزهای مورد مطالعه سطح زخم در گروه درمان با پلاسما کمتر از گروه کنترل بوده و روند کاهش سطح زخم با سرعت بیشتری طی شده است. در روزهای ۷، ۱۴و ۲۱ پس‌از ایجاد زخم، ازلحاظ آماری تفاوت معنی‌دار بین دو گروه مشاهده شد ($p<0.05$).

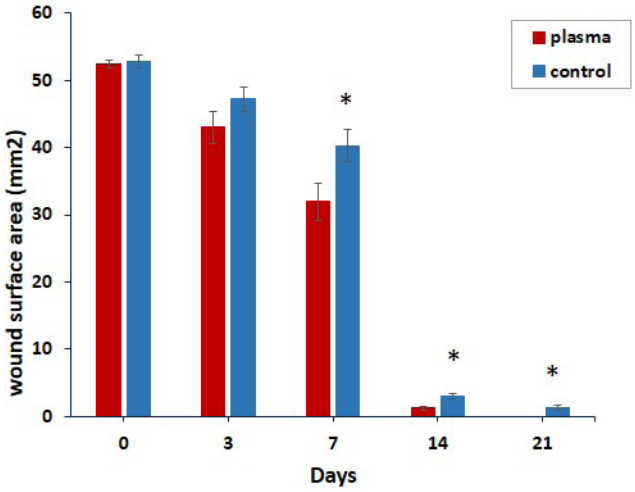
به‌منظور بررسی روند ترمیم زخم‌های پوستی، پارامترهای مکانیکی بافت حداکثر نیروی تحمل‌شده توسط بافت و میزان سفتی ارتجاعی بافت که نشان‌دهندهٔ میزان استحکام و مقاومت کششی بافت ترمیم‌یافته هستند، بررسی و تحلیل شد که نتایج حاصل به ترتیب در نمودارهای ۲ و ۳ ارئه شده است.

در اثر ایجاد زخم و آسیب دیدن بافت‌های پوستی، میزان تحمل کشسانی پوست به‌شدت کاهش می‌یابد ولی برای نمونه‌های تحت تیمار با پرتوی پلاسما نتایج نشان می‌دهد که توانایی تحمل کشسانی پوست به میزان قابل‌توجهی بازیابی می‌شود به‌گونه‌ای که در روز ۲۱ پس‌از ایجاد زخم هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه درمان با پلاسما و نرمال مشاهده نشد.

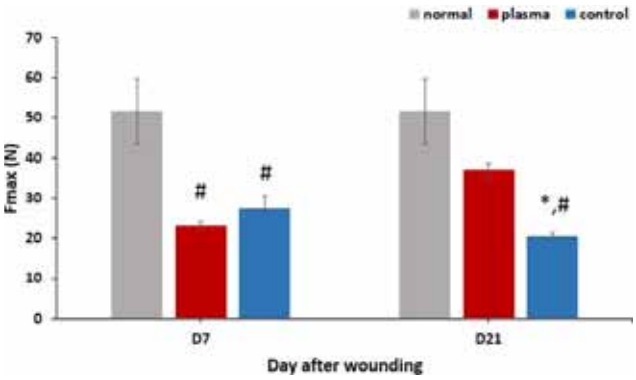
مدول الاستیسیته یا همان مدول یانگ بیانگر میزان سفتی ارتجاعی بافت پوست و یکی از پارامترهای مهم در ارزیابی روند التیام زخم محسوب می‌شود. در اثر ایجاد زخم، سفتی ارتجاعی بافت نسبت به پوست سالم کاهش می‌یابد و به عبارتی بافت شل می‌شود. همان‌گونه‌که از نتایج مشاهده می‌شود، در روز ۲۱ پس‌از ایجاد زخم، میانگین سفتی ارتجاعی در گروه پلاسما به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است.



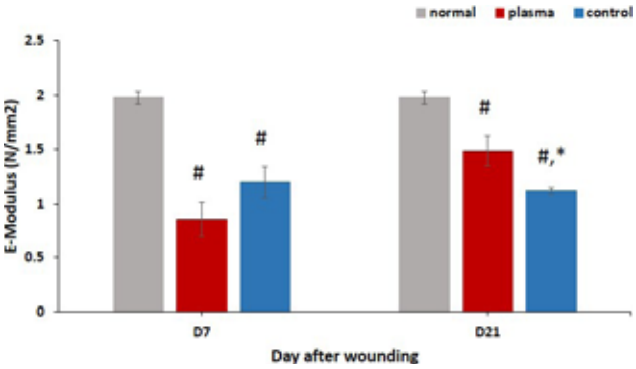
شکل۵: تغییرات ظاهری سطح زخم در روزهای مختلف طی دورهٔ درمان در دو گروه



نمودار۱: مساحت سطح زخم در روزهای مختلف طی دورهٔ بهبود در گروه‌های کنترل و درمان. علامت * نشان‌دهندهٔ وجود اختلاف معنی‌دار با گروه پلاسما می‌باشد($p<0.05$).



نمودار۲: مقایسهٔ حداکثر نیروی قابل تحمل برای بافت در روزهای ۷ و ۲۱ پس‌از ایجاد زخم بین گروه‌های موردمطالعه. علامت * نشان‌دهندهٔ وجود اختلاف معنی دار با گروه پلاسما و علامت # نشان‌دهندهٔ اختلاف با گروه نرمال می‌باشد($p<0.05$).



نمودار۳: مقایسهٔ سفتی ارتجاعی در روزهای ۷ و ۲۱ پس‌از ایجاد زخم بین گروه‌های مورد مطالعه. علامت * نشان‌دهندهٔ وجود اختلاف معنی‌دار با گروه پلاسما و علامت # نشان دهندهٔ اختلاف با گروه نرمال می باشد($p<0.05$).

[Downloaded from icml.ir on 2024-04-27]

نتیجه‌گیری

توسعهٔ پالس‌های فوق سریع لیزری ما را قادر به استفاده از اندرکنش به‌طورکلی از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که درمان با پلاسمای هلیوم موجب تسریع معنی‌دار فرآیند التیام زخم فشاری می‌شود که با مطالعات قبلی انجام‌شده با تکنولوژی‌های پلاسمایی مختلف مطابقت دارد. به‌نحوی‌که این تیمار موجب افزایش استحکام و قدرت مکانیکی زخم‌های فشاری و همچنین تسریع فرآیند ترمیم و بسته‌شدن زخم می‌شود که این امر در مطالعات بالینی می‌تواند ارزش درمانی داشته باشد.

References:

1. Moore Z EH, Cowman S. Wound cleansing for pressure ulcers. Cochrane Libr., 2013.

2. Swisher SL. Impedance sensing device enables early detection of pressure ulcers in vivo. Nat. Commun. 2015; 6: 6575.

3. T. Edition, Principles of Surgery.

4. Ayello EA , Lyder CH. A new era of pressure ulcer accountability in acute care. Adv Ski. Wound Care, 2008; 21(3): 132–4.

5. Strong AL. Adipose Stromal Cells Repair Pressure Ulcers in Both Young and Elderly Mice: Potential Role of Adipogenesis in Skin Repair. Stem Cells Transl. Med., 2015; 4(6): 632.

6. Salcido S. Animal Models in Pressure Ulcer Research Animal Models in Pressure Ulcer Research. no. February 2007, 2016.

7. Karimian M. Prevalence of Bedsore in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. 2016; 26(136): 202–10.

8. Nastuta AV, Topala I, Grigoras C, Pohoata V, Popa G. Stimulation of wound healing by helium atmospheric pressure plasma treatment. J. Phys. D. Appl. Phys., 2011; 44(10): 105204,.

9. Emmert S. Atmospheric pressure plasma in dermatology: Ulcus treatment and much more. Clin. Plasma Med., 2013; 1(1): 24–9.

10. García-Alcantara E. Accelerated mice skin acute wound healing in vivo by combined treatment of argon and helium plasma needle. Arch. Med. Res., 2013; 44(3): 169–77.

11. Haertel B, Woedtke T von, Weltmann KD, Lindequist U. Non-thermal atmospheric-pressure plasma possible application in wound healing. Biomol. Ther. (Seoul)., 2014; 22, (6): 477.

[Downloaded from icml.ir on 2024-04-27]

12. Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, Vollmar B, Woedtke T von. A cold plasma jet accelerates wound healing in a murine model of full-thickness skin wounds. Exp. Dermatol., 2016; 49.

13. Jo H, Jun HW, Shin J, Lee SH. Therapeutic Uses of Atmospheric Pressure Plasma: Cancer and Wound. Biomed. Eng. Front. Res. Converging Technol., 2015; 9: 1–511.

14. Isbary G. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: Results of a randomized controlled trial. Br. J. Dermatol., 2012; 167(2): 404–10.

15. Nakajima Y. Cold plasma on full-thickness cutaneous wound accelerates healing through promoting inflammation, re-epithelialization and wound contraction. Clin. Plasma Med., 2014; 2(1): 28–35.

16. Jacofsky MC. Spatially resolved optical emission spectroscopy of a helium plasma jet and its effects on wound healing rate in a diabetic murine model. Plasma Med., 2014; 4(1–4).

17. Nakajima Y. A simple technique to improve contractile effect of cold plasma jet on acute mouse wound by dropping water. Plasma Process. Polym., 2015; 12(10): 1128–38.

18. Fridman G, Friedman G, Gutsol A, Shekhter AB, Vasilets VN, Fridman A. Applied plasma medicine. Plasma Process. Polym., 2008; 5(6): 503–33.

19. Suschek CV, Opländer C. The application of cold atmospheric plasma in medicine: The potential role of nitric oxide in plasma-induced effects. Clinical Plasma Medicine, 2016; 4(1)Elsevier: 1–8.

20. Heinlin J. Plasma applications in medicine with a special focus on dermatology. J. Eur. Acad. Dermatology Venereol., 2011; 25(1): 1–11.

21. Hoffmanns MA. Acidification and nitrite/nitrate accumulation by non-thermal dielectric barrier discharge (DBD)affect human dermal fibroblasts. 2015; 5(2): 1–19.

22. Tiede R, Hirschberg J, Daeschlein G, Woedtke T von, Vioel W, Emmert S. Plasma Applications: A Dermatological View. Contrib. to Plasma Phys., 2014; 54(2): 118–30.

23. Chutsirimongkol C, Boonyawan D, Polnikorn N, Techawatthanawisan W, Kundilokchai T. Non-thermal plasma for acne treatment and aesthetic skin improvement. Plasma Med., 2014; 4(1–4): 79–88.

24. Arndt S. Cold atmospheric plasma (CAP) changes gene expression of key molecules of the wound healing machinery and improves wound healing in vitro and in vivo. PLoS One, 2013; 8(11): e79325.

[Downloaded from icml.ir on 2024-04-27]