

Comparison the Effect of Placenta Membrane Using Alone or With Silver Sulfadiazine in Treatment of Burns in Rats

Samiee-Rad F¹. MD, Beheshti A². MD, Zangivand AA³. GP, Sofiabadi M^{*1}. PhD

*Cellular & Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

¹Department of Pathology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

²Department of Dermatology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

³School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Abstract

Aims: Silver sulfadiazine is widely used for burning wound. Studies have shown that, dressing wounds with placental membrane can accelerate their healing. Our objective was to evaluate the recovery of second-degree burns in male rats that treated with topical Silver sulfadiazine-impregnated placental amniotic membrane.

Materials & Methods: In this experimental study, 64 male rats were divided into 4 similar groups. In all rats, the second degree burn was induced under general anesthesia. Wound dressing in the first group (control) included simple dressing, but amniotic membrane in second group, and Silver sulfadiazine in third group and in the fourth group it was Silver sulfadiazine impregnated amniotic membrane. At the end of the 7th, 14th, 21st and 28th day, under the general anesthesia, the tissue biopsies were taken from burns and microscopic evaluation was done. Data were analyzed statistically using ANOVA and P less than 0.05 was considered as significant.

Findings: In treated groups, the PMN leukocyte count was significantly lower than control ($p < 0.001$), also the amount of granular formation and its organization, the number of fibroblasts, and the rate of wound healing were greater than control ($p < 0.001$). There was no significant difference in measured parameters between the 3 treatment groups.

Conclusion: Considering the biological effects of the ammonium membrane, it is recommended to use it as an effective dressing method to accelerate burn wound healing.

Keywords:

Burn [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68002056>];

Amniotic Membrane [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000650>];

Silver Sulfadiazine [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Silver+sulfadiazine>];

*Corresponding Author

Tel: +982833336001

Fax: +982833324971

Address: Physiology Department, Medicine Faculty, Qazvin University of Medical Sciences, Shahid Bahonar Boulevard, Qazvin, Iran.

mohasofi@yahoo.com

Received: 08 Sep 2017

Accepted: 02 May 2018

ePublished: May 16, 2018

مقایسه اثر استفاده از پرده‌های جفتی تنها یا در همراهی با سیلور سولفادیاژین در ترمیم سوختگی موش‌های صحرایی

فاطمه سمیعی راد MD

گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

اکرم بهشتی MD

گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

امیر عبدالله زنگیوند GP

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

محمد صوفی آبادی * PhD

مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

چکیده

اهداف: از سیلور سولفادیاژین به‌طور گسترده‌ای برای پانسمان زخم سوختگی استفاده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که پانسمان زخم با لایه‌های جفت موجب تسریع در بهبود آن می‌شود. هدف این مطالعه ارزیابی نحوه ترمیم سوختگی درجه‌دو موش صحرایی نر با استفاده موضعی از سیلور سولفادیاژین به همراه لایه آمینون جفت بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۶۴ سر موش صحرایی نر به سه گروه یکسان تقسیم و تحت بیهوشی عمومی در همه آن‌ها سوختگی درجه‌دو ایجاد شد. پانسمان زخم در گروه اول (کنترل) شامل پانسمان ساده، گروه دوم لایه آمینون جفت، گروه سوم: پماد سیلور سولفادیاژین و گروه چهارم: پماد سیلور سولفادیاژین به همراه لایه آمینون بود. در پایان روز ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ تحت بیهوشی عمومی، بیوپسی از بافت سوختگی انجام و مورد ارزیابی میکروسکوپی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون آنوا تحلیل آماری و P کمتر از ۰/۰۵ حد معنی‌دار منظور شد. یافته‌ها: تعداد لوکوسیت PMN در گروه‌های تحت درمان به طور معنی‌داری از گروه کنترل کمتر بود ($p < 0.001$) همچنین میزان تشکیل بافت گرانوله، سازمان یافتگی آن، تعداد فیبروبلاست‌ها و سرعت ترمیم زخم در این گروه‌ها از گروه کنترل بیشتر بود ($p < 0.001$). تفاوت معنی‌داری در پارامترهای مورد سنجش، بین سه گروه مختلف درمان یافت نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات بیولوژیک لایه آمینون، استفاده از آن به‌عنوان یک روش پانسمان مؤثر در تسریع بهبود زخم سوختگی توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: سوختگی، لایه آمینون، سیلور سولفادیاژین.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۶/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۲

*نویسنده مسئول: mohasofi@yahoo.com

مقدمه

سوختگی یکی از آسیب‌های گسترده در سراسر جهان می‌باشد که اغلب قربانیان آن به توجه پزشکی جدی و بستری شدن در بیمارستان نیازمند می‌باشند^[1]. سوختگی یک‌شکل بسیار شدیدی از آسیب حرارتی است که منجر به بروز تغییراتی در شرایط متابولیک همراه با تضعیف سیستم ایمنی در مسیر بهبودی زخم خواهد شد و به دلیل آسیب سلولی غیرقابل برگشت از جمله بی‌ثباتی پرده سلول‌ها و کاهش ATP، نکرور بافت اتفاق می‌افتد^[2,3]. شکل ترمیم زخم سوختگی از دیگر روش‌های ترمیم زخم‌ها متفاوت نیست^[4]. ترمیم طبیعی یک زخم شامل تعامل پویا اجزاء بیولوژیکی مانند عوامل رشد و کموکاین سلولی و منتقله از راه خون، چند آبشار سیگنالی و همچنین ماتریکس

خارج سلولی می‌شود. بنابراین بهترین روش درمانی برای سرعت بخشیدن به ترمیم آن جلوگیری از پاسخ التهابی اولیه و اجزای آبخاری تنظیم‌کننده مولکولی التهاب مثل فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها خواهد بود. بنابراین، تعدیل سیتوکین‌ها با به‌کارگیری عوامل موضعی درمانی یک روش مهم در تسریع مراحل بهبود زخم به حساب می‌آید^[5,6].

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که پانسمان زخم با لایه‌های جفتی (پرده آمینوتیک) موجب شتاب در بهبود زخم می‌شود. در کشورهای چین و ژاپن استفاده از لایه جفتی انسان به‌عنوان یک روش مؤثر سابقه طولانی دارد. مردمان قدیم این کشورها معتقد بودند که مواد درون جفت دارای قدرت جادویی جوانی است^[7]. برای اولین بار استفاده از لایه‌های جفت انسان به‌عنوان یک روش بیولوژیک موقت پانسمان زخم توسط داگلاس در سال ۱۹۵۲ توصیف شد و پس از آن سابلاد در سال ۱۹۱۳ از لایه‌های جفت در ترمیم زخم سوختگی استفاده کرد. نتایج مطالعات آن‌ها نشان داد که پرده آمینوتیک فرآیند مهاجرت لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئر (PMN) را مهار و سبب تحریک بافت پوششی و شتاب در تشکیل بافت گرانوله در منطقه زخم می‌شوند و بدین سبب، موجب بهبود سریع‌تر زخم خواهند شد^[8].

تقریباً در همه دنیا به‌طور روزانه از پماد سیلور سولفادیاژین ۱٪ به‌عنوان یک روش معمول برای پانسمان زخم‌های سوختگی با ضخامت جزئی و حتی به‌طور انتخابی در سوختگی‌های شدیدتر نیز استفاده می‌شود و مصرف آن نسبت به ترکیباتی مانند نیترات نقره، سولفامیلون و استات مافنید، به‌عنوان عوامل ضد میکروبی در اولویت قرار دارد، اما متأسفانه به‌رغم اثرات مفید، مصرف موضعی آن باعث بروز برخی از عوارض جانبی سیستمیک مانند نوتروپنی، اریتم، کریستالوری و متهموگلوبینمی می‌شود بعضی از مطالعات اخیر نیز نشان داده‌اند که به‌کارگیری آن در سوختگی با ضخامت جزئی ممکن است موجب تأخیر در ترمیم سوختگی شود^[9-12].

همان‌گونه که ذکر شد استفاده از سیلور سولفادیاژین یک روش درمان موضعی روتین مهم برای سوختگی است، از سوی دیگر اهمیت پرده‌های جفتی هم به‌عنوان یک ترمیم‌کننده فیزیولوژیک زخم شناخته شده است، لذا تلفیق این دو روش ممکن است بهبود زخم‌ها را سریع‌تر سازد. بنابراین هدف ما از انجام مطالعه حاضر، مقایسه نحوه و کیفیت ترمیم زخم سوختگی درجه‌دو با استفاده موضعی از لایه آمینون جفت به‌تنهایی و یا به‌صورت آغشته با پماد سیلور سولفادیاژین در موش‌های صحرایی نر بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۴ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد از ۶۴ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar (وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) که از موسسه رازی (کرج) تهیه شدند استفاده گردید. موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه (هرکدام شامل ۱۶ حیوان) تقسیم شدند. نگهداری

موش‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای اتاق یعنی 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد) با ۱۲ ساعت تاریکی/ ۱۲ ساعت روشنایی و دسترسی آزاد به غذا صورت گرفت. قبل از شروع کار، این مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی قزوین تصویب شد و همه پروتکل‌ها مورد استفاده در این مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی اعلامیه هلسینکی ۱۹۷۵ بود. تعیین تعداد نمونه براساس مطالعات مشابه صورت گرفت. قبل از ایجاد سوختگی، موه‌های پشت گردن موش‌ها با ماشین اصلاح برقی استاندارد تراشیده شد. سپس حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین (شرکت GmbH، آلمان) و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلازین (شرکت گالوی، ایرلند) بیهوش و سوختگی توسط استامپ آهنی داغ (حدود ۸۰ درجه سانتی‌گراد) مدور (قطر ۱/۷۵ سانتی‌متر) به مدت ۱ ثانیه ایجاد شد. سوختگی درجه ۲ توسط از طریق تهیه اسلاید پاتولوژی و رنگ‌آمیزی اتوزین هماتوکسیلین (H & E) تأیید شد^[13]. گروه‌های آزمایش شامل: ۱. کنترل (پانسما ساده با سالی‌ن نرمال)، ۲. پانسما با پرده آمیون جفت، ۳. پانسما با پماد سیلور سولفادیازین (۱٪ شرکت دارویی سبحان)، ۴. پانسما با پماد سیلور سولفادیازین به همراه پرده آمیون جفت بود. هر روز یکبار محل زخم پاک و بافت نکروزه برداشته می‌شد و به‌جای آن پانسما تازه به‌صورت شتسو با نرمال سالی‌ن یا مصرف موضعی سیلور سولفادیازین با ضخامت ۱ میلی‌متر و یا گذاشتن لایه آمیون آغشته به ۱٪ سیلور سولفادیازین قرار می‌گرفت. به‌منظور جلوگیری از هرگونه خطر انتقال عفونت، سابقه پزشکی زنان با باردار طبیعی گرفته و مطالعات آزمایشگاهی نیز انجام شد و افراد مشکوک به سرطان، بیماری‌های عفونی و مواد مخدر و نیز موارد هپاتیت B و C، سیفلیس و HIV حذف شدند. به‌محض انجام سزارین انتخابی (در بیمارستان کوثر شهر قزوین)، در زیر هود، لایه‌های مرتبط جنینی جدا و سپس تحت شرایط استریل، با محلول رینگر شسته شده و لایه آمیون جدا و به ظروف استریل سرد (۴ درجه سانتی‌گراد) منتقل و بلافاصله پردازش می‌گردید یعنی به‌منظور حذف خون و آلاینده‌های دیگر چهار بار شتسو با نرمال سالی‌ن و پس از آن یک‌بار با داکین (محلول هیپوکلیت سدیم ۲۵٪) انجام و پس از آن دوباره با نرمال سالی‌ن، شسته می‌شدند و سپس هر نمونه به قطعات موردنظر تقسیم و به ظروف استریل منتقل شده و در یخچال (۴ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند. همه این مراحل در کمتر از ۲ ساعت انجام می‌شد. در پایان روز ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ تحت بیهوشی عمومی، بیوپسی برشی بافت از سوختگی و پوست طبیعی نزدیک آن برای ارزیابی میکروسکوپی انجام شد. محل برداشتن بیوپسی در روزهای مختلف یکسان بود^[14]. نمونه‌ها بافتی در بافر فرمالین ۱۰٪ ثابت شد و سپس

مراحل پاساژ، پردازش، جاسازی در پارافین، و برش سریال ۵ میکرونی انجام و بعد از رنگ‌آمیزی H&E اسلایدها در زیر میکروسکوپ نوری از نظر تعداد سلول‌های لکوسیت PMN، فیبروبلاست‌ها و رگ‌های خونی جدید مورد بررسی قرار گرفت. از تمام نمونه توسط دوربین الیمپوس DP25 تصاویر گرفته شد و توسط نرم‌افزار CellSens مورد بررسی کور شده توسط شمارشگر قرار گرفت^[15] سطح زخم نیز در روزهای ۷ و ۱۴ و ۲۱ و ۲۸ اندازه‌گیری و برای ارزیابی درصد بهبودی، از فرمول زیر استفاده شد. درصد سطح زخم = (سطح زخم در روز موردنظر * ۱۰۰) / سطح زخم در روز اول درصد بهبودی = (۱۰۰ - درصد سطح زخم)

کنترل و مشاهده روند بهبود توسط یکی از پژوهشگرانی که نسبت به گروه‌ها Blind بود انجام شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از بسته نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۹ مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی صورت گرفت. $p < 0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار پذیرفته شد.

یافته‌ها

بررسی میکروسکوپی نمونه‌های گروه‌های مختلف در روز هفتم نشان داد که بافت زخم حاوی مقادیر زیادی مخاط نکروتیک مخلوط با سلول‌های التهابی (به‌طور عمده متشکل از لکوسیت PMN) همراه با تخریب اپیدرم می‌باشد. همچنین آنژیوژنز بتازگی شروع و مراحل اولیه جایگزینی بافت گرانوله در بخش زیرین درم آغاز شده بود. به‌علاوه آدم و تخریب التهابی بافت همبند سست مشهود بود. در این مرحله، تعداد لکوسیت PMN در حیوانات تیمار شده در سه گروه تیمار به‌طور قابل‌توجهی از گروه کنترل کمتر بود ($p < 0.001$) ولی اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مختلف درمان وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱) مقایسه تعداد (میانگین ± خطای معیار) لکوسیت PMN در چهار گروه مورد مطالعه

گروه	کنترل	لایه آمیون	سیلورسولفادیازین	سیلورسولفادیازین + آمیون
هفته اول	۱۳۰±۲/۴	۱۰۸±۲/۳*	۱۰۷±۳/۱*	۱۰۲±۲/۱*
هفته دوم	۷۹±۲/۷	۴۷±۱/۵*	۳۲±۲/۳*	۳۸±۱/۴*
هفته سوم	۲۸±۲/۲	۱۸±۱/۷*	۱۲±۰/۹*	۱۲±۱/۷*
هفته چهارم

* سطح معنی داری $p < 0.001$ با گروه کنترل

با بررسی بافت‌شناسی زخم ۱۴ روز پس از سوختگی مشخص شد که سطح زخم سوختگی در همه گروه‌ها کاهش یافته ولی ترشحات آگزوداتیو فیبرینولکوسیت هنوز وجود داشت. انواع سلول‌های مزمن التهابی

گروه / زمان	کنترل	آمنیون	سیلورسولفادiazین	سیلورسولفادiazین + آمنیون
هفته اول	۵	۱۱*	۹*	۱۴*
هفته دوم	۱۲	۲۳*	۲۱*	۲۴*
هفته سوم	۲۹	۶۵*	۶۲*	۷۲*
هفته چهارم	۷۱	۱۰۰*	۹۸*	۱۰۰*

* سطح معنی داری $p < 0.001$ با گروه کنترل

همراه با سیلور سولفادiazین مزیت چندانی بر استفاده از لایه‌های جفت و یا سیلور سولفادiazین به‌تنهایی ندارد. در همین رابطه، در مطالعه نسبتاً مشابهی، اثربخشی پانسمان با پرده آمنیون جفت در پانسمان‌های محل دهنده گرفت در مقایسه با پانسمان‌های معمول آنتی‌بیوتیکی (پماد سیلور سولفادiazین) در ۴۲ بیمار با سوختگی درجه دو و سه مورد ارزیابی قرار گرفت که از نظر میزان عفونت در دو روش اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت. ولی همکاری بیماران در تعویض پانسمان پوشیده شده با آمنیون بهتر بود. همچنین مدت زمان ترمیم زخم در پانسمان با پرده آمنیون چهار روز کاهش یافت^[16]. در مطالعه دیگری، محمدی و همکارانش اثرات دو روش پانسمان با سیلور سولفادiazین و غشای آمنیوتیک انسان در زخم‌های سوختگی مورد بررسی قرار داده و نشان دادند که در بیماران با پانسمان پرده آمنیون نیاز به تزریق آلبومین، داروهای مسکن و میزان عفونت از گروه سیلور سولفادiazین بیشتر بود^[17]. همچنین در مطالعه دیگری اثر موضعی سولفادiazین و پرده آمنیوتیک که به آن‌ها اشعه ماوراءبنفش تابانده شده بود، به‌عنوان پوشش زخم در ۱۰۲ کودک مبتلا به سوختگی درجه دو ارزیابی شد. نتایج مطالعه حاکی از آن بود که تعداد تعویض پانسمان، میانگین اقامت در بیمارستان در گروه پرده آمنیوتیک به‌طور معنی‌داری از گروه سیلور سولفادiazین کمتر بود^[18]. برخی از نتایج این مطالعات مورد اشاره هم راستا با نتایج ما بوده ولی بعضی از آن‌ها با نتایج ما سازگار نیست که احتمالاً این عدم توافق ممکن است به علت اختلاف در شدت سوختگی گروه‌ها و به‌ویژه تفاوت در نوع گونه‌های مورد مطالعه باشد.

ترمیم زخم سوختگی یک فعالیت بیولوژیک پویا، پیچیده و مستمری است که از سه مرحله متمایز ولی مرتبط به هم یعنی: التهاب، تکثیر و تنظیم مجدد تشکیل شده است و از تعامل بین التهاب و عوامل واسطه رشد، نفوذ اجزای سلولی و رسوب ماتریکس خارج سلولی شکل می‌گیرد. در این بین با شروع التهاب واسطه‌های التهابی، سیگنال‌های آغاز روند بهبود زخم را از طرق مختلف،

(لنفوسیت، پلازما سل و ماکروفاژها) جایگزین سلول حاد التهابی شده بود و گرانول‌های بافتی و عروق خونی جدید مشاهده شد. در این مرحله به‌طور ویژه و نیز در هفته‌های بعدی تعداد فیبروبلاست‌ها و کانال‌های عروقی جدید (به‌جز هفته چهارم) به‌صورت معنی‌داری در گروه‌های تحت تیمار، از گروه کنترل بیشتر بود ($p < 0.001$) ولی همچنان بین سه گروه درمان اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۳ و ۴).

جدول ۲) مقایسه تعداد (میانگین ± خطای معیار) فیبروبلاست‌ها در گروه‌های مختلف

گروه / زمان	کنترل	لایه آمنیون	سیلورسولفادiazین	سیلورسولفادiazین + آمنیون
هفته اول	۸±۰/۸	۱۲±۰/۹*	۱۱±۰/۲*	۱۱±۱*
هفته دوم	۲۷±۰/۷	۳۸±۱/۱*	۳۲±۲/۶*	۳۲±۱/۱*
هفته سوم	۳۷±۱/۲	۴۳±۰/۹*	۳۸±۱/۹*	۴۲±۱/۲*
هفته چهارم	۳۹±۱/۱	۴۱±۱/۲*	۳۸±۱/۳*	۳۹±۰/۸*

* سطح معنی داری $p < 0.001$ با گروه کنترل

جدول ۳) مقایسه تعداد (میانگین ± خطای معیار) عروق جدید در گروه‌های مورد مطالعه

گروه / زمان	کنترل	لایه آمنیون	سیلورسولفادiazین	سیلورسولفادiazین + آمنیون
هفته اول	۶±۰/۲*	۱۲±۰/۸*	۹±۰/۲*	۹±۱/۱*
هفته دوم	۱۲±۱/۴	۲۵±۱/۶*	۲۱±۰/۳*	۲۴±۱/۸*
هفته سوم	۷±۰/۸	۱۱±۱/۲*	۷±۰/۳	۷±۰/۹
هفته چهارم	۴±۰/۷	۴±۰/۸	۳±۰/۱	۳±۰/۶

* سطح معنی داری $p < 0.001$ با گروه کنترل

درصد بهبود زخم در روز هفتم، چهاردهم، بیست و یکم و بیست و هشتم در گروه‌های تحت درمان با سولفاسالازین، لایه جفتی یا سولفاسالازین و لایه جفتی. به‌طور معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بود ($p < 0.001$) (جدول ۴). همچنین در هفته‌های ۲۱ و ۲۸ سازمان‌یافتگی بافت گرانوله، دانسیته فیبروبلاستی و رسوب فیبر کلاژن در گروه‌هایی که در آن‌ها از پرده جفت استفاده شده بود از گروه کنترل بیشتر بود. مضافاً اینکه در پایان هفته چهارم، اپیتلیزاسیون مجدد بخش مرکزی زخم در گروه کنترل هنوز ناقص بود (جدول ۴).

بحث

در این مطالعه اثر استفاده از پرده آمنیوتیک جفت به‌تنهایی و یا در همراهی با سیلور سولفادiazین در درمان سوختگی با ضخامت جزئی بررسی شد نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از پرده‌های جفتی

از جمله تولید برخی از اجزای ماتریس خارج سلولی، تشدید پاسخ التهابی و تشکیل بافت گرانوله آغاز می‌کنند. با این حال، گاهی ممکن است عوارض ناشی از ترکیبات التهابی مختلف بیشتر از اثرات مفید آن‌ها باشد که در این صورت تعدیل واکنش التهابی، به مدد روش‌های جدید درمانی ارزشمند خواهد بود^[19].

نتایج مطالعه ما نشان داد که درمان با پرده‌های جفت می‌تواند میزان مهاجرت لکوسیت PMN را کم ساخته و در نتیجه واکنش‌های التهابی را سرکوب سازد. البته مکانیسم اصلی این‌که چگونه پرده‌های جفت منجر به کاهش مهاجرت لکوسیت می‌شوند هنوز ناشناخته مانده است، اما یکی از مسیرهای احتمالی تحریک آپوپتوز سلول‌های PMN می‌باشد در کنار این فعالیت، پرده‌های جفت تولید سیتوکین (اینترلوکین) التهابی را کاهش داده و کموکاین را نیز مهار می‌سازند. همچنین با توجه به توانایی خود برای پیشگیری از عفونت میکروبی اثر مهاری قدرتمندی برای کاهش مهاجرت لکوسیتی به سطح زخم خواهند داشت^[21,20]. یکی از علل اصلی التهاب غیرقابل کنترل در زخم‌های سوختگی، عفونت میکروبی است. در همین رابطه گزارش شده است که پرده‌های جفتی پانسمان مرطوب با فعالیت ضد باکتری بروی زخم ایجاد می‌کنند و با مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها، پاسخ التهابی را کاهش داده و در نتیجه از این طریق با کاهش آدم موضعی و تراوش مویرگی، ارتشاح سلول‌های التهابی به‌ویژه لکوسیت PMN و ماکروفاژها را کم می‌سازند^[22]. در مطالعه ما مقدار تشکیل گرانولاسیون بافتی و تعداد فیبروبلاست در گروه‌های دریافت‌کننده پرده‌های جفت از گروه کنترل به‌ویژه بعد از هفته دوم سوختگی بیشتر بود. در مورد پرده‌های جفت این مکانیسم مطرح شده است که این غشاءها از طریق سرعت بخشیدن به تکثیر فیبروبلاستی تشکیل بافت گرانوله و رگ‌زایی را تشدید می‌کنند و ممکن است پرده‌های جفت فرآیند تولید بسیاری از عوامل رشد مانند فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGF)، اپیدرمی (EGF)، تغییردهنده بتا ($TGF-\beta$)، و اینترلوکین ۱ (IL-1) را تحریک نمایند که به تسریع مرحله پرولیفراتیو زخم و ترمیم آن کمک می‌کند^[23]. در مطالعه ما پرده‌های جفت باعث تحریک سنتز کلاژن باکیفیت بالاتر (ارتباط متقابل بیشتر بین الیاف) و سرعت بخشیدن به تشکیل بافت گرانوله و آژیوژنز به‌ویژه در هفته‌های پایانی شد. در همین زمینه ثابت شده که پرده‌های جفت با مهار $TGF-\beta$ و پلی پپتید متالوپروتئیناز بافتی (TIMPs)، فیبروبلاست‌ها را برای سنتز سریع الیاف کلاژن تحریک می‌کنند بعلاوه FGF به بلوغ زودتر کلاژن کمک می‌کند^[24].

با توجه به این نتایج، پرده‌های جفت می‌توانند یک بافت ایده آل برای پوشش موقت زخم و صدمات پس از سوختگی با ضخامت جزئی باشند این پرده‌ها از طریق کاهش التهاب و عفونت موجب تسریع روند بهبود زخم

شده و هزینه درمانی را در مقایسه با روش‌های دیگر کاهش می‌دهند. از سوی دیگر استفاده مزمین از سیلور سولفادیازین باعث توسعه مقاومت آنتی‌بیوتیکی شده و در ادامه ممکن است سرعت ترمیم زخم را کاهش دهد^[25]. همچنین این پماد ممکن است اثر سیتوتوکسیک بر فیبروبلاست‌های پوستی داشته باشد^[26]. بنابر تمامی این گزارش‌ها و یافته‌ها، به نظر می‌رسد استفاده از پرده‌های جفت به‌تنهایی شاید از به‌کارگیری آن‌ها به همراه سیلور سولفادیازین ارجحیت داشته باشد. با این حال، درمان و مراقبت از سوختگی یکی از چالش برانگیزترین مفاهیم در حوزه سلامت بوده که انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه را می‌طلبد و استفاده از پانسمان‌های بیولوژیک یا سنتتیک جدید در زخم‌های سوختگی توصیه‌ای بجا خواهد بود که منجر به تسریع در بهبودی زخم خواهد شد^[27,20].

نتیجه‌گیری

با توجه به اثر مشابه پرده‌های جفتی با روش پانسمان با پماد سولفادیازین در بهبود زخم، استفاده از آن‌ها به‌عنوان یک راه درمان زخم‌های سوختگی توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از کلیه همکارانی که در اجرای این طرح یاری کردند صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

تأییدیه اخلاقی: ملاحظات کار با حیوانات مصوب کمیته اخلاق دانشگاه رعایت شده است.

تعارض منافع: هیچ‌گونه ذکر نشده است.

سهم نویسندگان: فاطمه سمیعی راد (نویسنده اول) طراحی مطالعه/ جمع آوری داده‌ها/ آنالیز آماری/ تفسیر داده‌ها/ آماده سازی دست نوشته مقاله/ مرور متون (۶۰٪)؛ اکرم بهشتی (نویسنده دوم) طراحی مطالعه/ مرور متون (۱۰٪)؛ امیر عبدالله زنگیوند (نویسنده سوم) جمع آوری داده‌ها/ مرور متون (۵٪)؛ محمد صوفی آبادی (نویسنده چهارم) آنالیز آماری/ تفسیر داده‌ها/ آماده سازی دست نوشته مقاله/ مرور متون (۲۵٪).

منابع مالی: منابع این تحقیق توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین تأمین شده است.

منابع

- 1- Afshar M, Vafaei-Nezhad S, Shadi M, Ghaderi R. The important herbal plants of Iranian flora on burn healing. JGorgan Univ Med Sci. 2017;19(3):1-14. [Persian]
- 2- Atiyeh BS, Amm C, El-Musa K. Improved scar quality following primary and secondary healing of cutaneous wounds. Aesth Plast Surg. 2003;27:411-7.
- 3- Kenneth W, Finnsen S, Gianni M, Guglielmo D, Anie P. Dynamics of transforming growth factor beta signaling in wound healing and scarring. Adv

- of effective of amniotic membrane dressing vs. Conventional topical antibiotic dressing of skin graft donor site in burn patients. *Iranian Journal of Surgery*. 2011;19(1):16-23.
- 17- Mohammadi AA, Riazi H, Hasheminasab MJ, Sabet B, Mohammadi MK, Abbasi S, et al. Amniotic membrane dressing vs conventional topical antibiotic dressing in hospitalized burn patients. *IRCMJ*. 2009;11(1):66-70.
- 18- Mostaque AK, Rahman KB. Comparisons of the effects of biological membrane (amnion) and silver sulfadiazine in the management of burn wounds in children. *J Burn Care Res*. 2011;32(2):200-9.
- 19- Al-Waili NS, Salom K, Ahmad A, Al-Ghamdi AA. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical. *Sci World J*. 2011;11:766-87.
- 20- Halim AS, Khoo TL, Shah JM. Biologic and synthetic skin substitutes: an overview. *Indian J Plast Surg*. 2010;43(Suppl):S23-8.
- 21- Park WC, Tseng S. Modulation of acute inflammation and keratinocyte death by suturing, blood and amniotic membrane in PRK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2906-14.
- 22- AL-Waili N. Effect of honey on urinary excretion of prostaglandin and nitric oxide urinary nitrite. *Int Urol Nephrol*. 2005;37:107-11.
- 23- Kobayashi N, Kabuyama Y, Sasaki S, Kato K, Homma Y. Suppression of corneal neovascularization by culture supernatant of human amniotic cells. *Cornea*. 2002;21:62-7.
- 24- Yam H-K, Pang C-P, Fan DS, Fan B-J, Yu EY-W, Lam DS. Growth factor changes in ex-vivo human expansion of human limbal epithelial cells on human amniotic membrane. *Cornea*. 2002;21:101-5.
- 25- Cho Lee AR, Leem H, Lee J, Park KC. Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor. *Biomaterials*. 2005;26:4670-6
- 26- Du Toit DF, Page BJ. An in vitro evaluation of the cell toxicity of honey and silver dressings. *J Wound Care*. 2009;18:383-9.
- 27- Kumar PM, Ghosh A. Development and evaluation of silver sulfadiazine loaded microsphere based gel for partial thickness (second degree) burn wounds. *Eur J Pharm Sci*. 2017;96:243-54.
- Wound Care. 2013; 2(5): 195-214.
- 4- Atiyeh BS, Gunn SW, Hayek SN. State of the art in burn treatment. *World J Surg*. 2005;9:131-48.
- 5- Subhamoy D, Aaron B. Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing. *Baker Front Bioeng Biotechnol*. 2016;4:82.
- 6- Horacio R, Shailee B. Patel, irena pastar. The role of TGFβ signaling in wound epithelialization. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(7):482-91.
- 7- Tyszkiewicz JT, Uhrynowska-Tyszkiewicz IA, Kaminski A, Dziedzic- Goclawska A. Amnion allografts prepared in the central tissue bank in warsaw. *Ann Transplant*. 1999;4:85-90.
- 8- Rinastiti M, Harijadi AS, Sosroseno W. Histological evaluation of rabbit gingival wound healing transplanted with human amniotic membrane. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35:247-51.
- 9- Meenakshi V, Mangal Nagarsenker. Silver sulfadiazine nanosystems for burn therapy. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2013;14(1):254-64.
- 10- Gracia CG. An open study comparing topical silver sulfadiazine and silver sulfadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. *Burns*. 2001;27:67-74.
- 11- Lee AR, Moon HK. Effect of topically applied silver sulfadiazine on fibroblast cell proliferation and biomechanical properties of the wound. *Arch Pharm Res*. 2003;26:855-60.
- 12- Tumino G, Masuelli L, Bei R, Simonelli L, Santoro A, Francipane S. Topical treatment of chronic venous ulcers with sucralfate: a placebo controlled randomized study. *Int J Mol Med*. 2008;22:17-23.
- 13- Azhdari M, Haghroolsadat B, Mozaffari-khosravi H, Jalilimanesh M. Investigation of the Effect of Oral L-glutamine on Serum Albumin, Creatinine and Urea on Mice with Second-degree Burns. *ZUMSJ*. 2014;22(95):36-45. [Persian]
- 14- Toussaint J, Chung WT, Osman N, McClain SA, Raut V, Singer AJ. Topical antibiotic ointment versus silver-containing foam dressing for second-degree burns in swine. *Acad Emerg Med*. 2015;22(8):927-33.
- 15- Talas DU, Nayci A, Atis S, et al. The effects of corticosteroids on the healing of tracheal anastomoses in a rat model. *Pharmacol Res*. 2002; 45:299-304.
- 16- Salehi SH, Asadi K, Mousavi SJ. Evolution