

درمان زخم مقاوم دیابتی با استفاده از تری کلرو استیک اسید و فیروبلاست؛ گزارش دو مورد

دکتر محمد علی نیلفروش زاده^۱، دکتر فریبا جعفری^۲، دکتر منصور سیاوش^۳، آسیه حیدری^۴،
دکتر نازلی انصاری^۵، دکتر امیرحسین سیادت^۶

گزارش مورد

چکیده

مقدمه: زخم پا یکی از مهم‌ترین عوارض دیابت است و احتمال ابتلا به آن در طول زندگی هر بیمار مبتلا به دیابت به میزان ۱۵ درصد می‌باشد. تاکنون، روش‌های درمانی متعددی برای درمان زخم پای دیابت ارایه شده است. در صورت پاسخ ندادن به درمان‌های استاندارد، درمان‌های دیگر و یا روش‌های نوین مورد استفاده قرار می‌گیرد.

معرفی بیمار: دو بیمار مرد مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ و دارای زخم پای مقاوم به درمان، در این مطالعه وارد شدند. درمان شامل محلول تری کلرو استیک اسید (TCA یا Trichloro acetic acid) ۵۰ درصد و فیروبلاست اتولوگ برای آن‌ها انجام شد. در هر دو بیمار، درمان توأم با بهبودی کامل زخم پا بود و در یک بیمار، زخم عمیقی که تا سطح تاندون پشت پا گسترش یافته بود، پس از ۱۰ هفته از کاربرد فیروبلاست، بهبودی کامل پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: تری کلرو استیک اسید و فیروبلاست اتولوگ می‌تواند به عنوان انتخاب درمانی برای زخم پای دیابتی مقاوم در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: زخم پای دیابتی مقاوم به درمان، تری کلرو استیک اسید، فیروبلاست اتولوگ

ارجاع: نیلفروش زاده محمد علی، جعفری فریبا، سیاوش منصور، حیدری آسیه، انصاری نازلی، سیادت امیرحسین. **درمان زخم مقاوم دیابتی با استفاده از تری کلرو استیک اسید و فیروبلاست؛ گزارش دو مورد.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۵): ۲۲۵۹-۲۲۵۲

مقدمه

زخم پا یکی از مهم‌ترین عوارض دیابت است که احتمال ابتلا به آن در طول زندگی هر بیمار به میزان ۱۵ درصد می‌باشد (۱). زخم پای دیابتی یکی از

معضلات درمانی در بیماران مبتلا به دیابت محسوب می‌گردد. این زخم‌ها به دنبال اختلال در گردش خون و همچنین نوروپاتی ایجاد می‌شوند و هزینه‌ی بالا و ناخوشی‌هایی را در پی خواهند داشت. تاکنون

* نسخه‌ی انگلیسی این مقاله در مجله‌ی J Skin Stem Cell سال ۲۰۱۴ دوره‌ی ۱ شماره‌ی ۲ به چاپ رسیده است.

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- پزشک، محقق، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۶- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: jaffary@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر فریبا جعفری

پای دیابتی شامل کنترل عفونت با آنتی‌بیوتیک مناسب، دبریدمان، کنترل قند، کاهش فشار بر روی زخم و برنامه‌های آموزشی جهت کنترل زخم را دریافت کرده و هر دو بیمار تحت واکيوم‌تراپی قرار گرفته بودند.

با وجود اجرای درمان استاندارد، هیچ کدام از این بیماران علائم بهبودی را نشان ندادند و به کلینیک زخم مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان ارجاع داده شدند. اطلاعات بیماران در پرونده ثبت شد و از آن‌ها رضایت‌نامه‌ای جهت شرکت در مطالعه اخذ گردید. از بیماران هر هفته توسط دوربین دیجیتال (Canon-Iso400D) در شرایط یکسان عکس گرفته شد. طول، عرض و مساحت زخم توسط نرم‌افزار PictZar® (PictZar Biovisual version 5.05.2, Technologies, New Jersey, USA) قبل و بعد از درمان مشخص شد.

درجه‌بندی زخم با توجه به جدول ۱ (۵) و نمره‌ی عفونت زخم در جدول ۲ (۶) نشان داده شده است. میزان بهبودی بر اساس تفاوت درصد مساحت زخم قبل و بعد از درمان برآورد گردید. اطلاعات دموگرافیک دو بیمار شامل جنس، سن، مدت زمان دیابت، مدت زمان زخم، ABI، مرحله‌بندی و درجه‌بندی زخم در جدول ۳ ارائه شده است.

روش‌های درمانی متعددی برای درمان زخم پای دیابتی ارائه شده است. درمان عفونت، دبریدمان (Debridement)، کنترل قند، ترمیم عروق، استفاده از اکسیژن پرفشار، اصلاح ناهنجاری‌های پا، برداشتن فشار از روی پا و واکيوم‌تراپی از جمله درمان‌های استاندارد این‌گونه زخم‌ها می‌باشد (۲).

در صورت پاسخ ندادن به درمان‌های استاندارد، درمان‌هایی مانند تحریک الکتریکی از طریق لیزر حرارتی و لیزر کم‌توان، فاکتورهای رشد، درمان با محلول تری‌کلرو استیک اسید (Trichloro acetic acid یا TCA) و درمان‌های نوینی همچون سلول‌های بنیادی مطرح شده است (۳-۴). در مطالعه‌ی حاضر تأثیر روش درمان توأم محلول تری‌کلرو استیک اسید و انتقال فیبروبلاست اتولوگ در درمان زخم پای دیابتی در دو بیمار به تفصیل بررسی شد.

معرفی بیمار

دو بیمار مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ و دارای زخم پای مقاوم به درمان در این مطالعه وارد و به طور منظم ویزیت شدند. شاخص فشار خون پا به فشار خون دست (Ankle-Brachial index یا ABI) در عروق خلفی پا و تیبالیس قدامی جهت ارزیابی وضعیت عروقی بیماران اندازه‌گیری گردید که در این بیماران طبیعی بود. بیماران درمان‌های استاندارد زخم

جدول ۱. سیستم طبقه‌بندی زخم بر اساس دانشگاه نگزاس (۵)

مرحله	درجه ۰	درجه ۱	درجه ۲	درجه ۳
A	ضایعه‌ی قبل از زخم یا بعد از زخم بدون پارگی پوست	زخم سطحی	زخم عمقی تا تاندون یا کپسول	زخم با نفوذ به استخوان یا مفصل
B	عفونت +	عفونت +	عفونت +	عفونت +
C	ایسکمی +	ایسکمی +	ایسکمی +	ایسکمی +
D	عفونت و ایسکمی	عفونت و ایسکمی	عفونت و ایسکمی	عفونت و ایسکمی

جدول ۲. درجه‌بندی عفونت زخم پای دیابتی جهت ارزیابی عفونت زخم (۶)

شاخص	درجه ۰	درجه ۱	درجه ۲	درجه ۳
ترشح چرکی	ندارد	-	-	دارد
ترشح غیر چرکی (سروز خونی)	ندارد	خفیف = رنگ صورتی و به سختی محسوس	متوسط = رنگ قرمز پریده با لبه‌های مشخص	شدید
اریتم (Erythema)	ندارد	خفیف	متوسط	شدید = رنگ قرمز تا قرمز تیره
اندوراسیون (سفتی)	ندارد	خفیف	متوسط	شدید
تندرنس (حساسیت به لمس) (علائم معاینه)	ندارد	خفیف	متوسط	شدید
درد (علائم بیمار)	ندارد	خفیف	متوسط	شدید
گرمی موضعی (در مقایسه با قسمت جانبی غیر عفونی پا)	یکسان	به طور خفیف افزایش یافته	به طور متوسط افزایش یافته	به شدت افزایش یافته

هر یک از هفت شاخص از ۰ تا ۳ درجه‌بندی و سپس همگی درجات به عنوان نمره‌ی کل زخم عفونی جمع‌بندی می‌گردد.

جدول ۳. اطلاعات دموگرافیک بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی

بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی	سن (سال)	جنس	مدت زمان دیابت (سال)	درجه‌ی زخم	مرحله‌ی زخم	ABI*	محل زخم	مدت زمان زخم (ماه)
بیمار ۱	۶۴	مرد	۱	۲	D	۰/۹۰	سطح خلفی پای چپ	۵
بیمار ۲	۷۱	مرد	۱۰	۲	D	۰/۸۶	سطح خلفی پای چپ	۱

*ABI: Ankle-Brachial index

آزمایشگاه کشت سلول واقع در مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک منتقل شد. پس از گرفتن نمونه‌ی پوستی و طی مراحل آماده‌سازی و کشت، کشت فیبروبلاست انجام شده در بیمار اول نشان داد که تعداد سلول‌ها در هنگام تزریق پس از دو بار پاساژ و طی ۴۵ روز به حدود ۶۵۰۰۰۰۰ سلول و در بیمار دوم پس از دو بار پاساژ و طی ۳۵ روز به حدود ۶۷۵۰۰۰۰ سلول جهت تزریق رسیده بود.

جهت آمادگی زخم برای پیوند سلول و همچنین از بین بردن بافت هایپرکراتوتیک اطراف، زخم با استفاده از تیغ جراحی اسکالپل شماره‌ی ۱۵ تا زمانی که خونریزی نقطه‌ای ایجاد شود، دربرید گردید. لایه‌ی نازکی از

پس از ضد عفونی کردن ناحیه‌ی زخم، محلول تری‌کلرو استیک اسید ۱۰۰ درصد در اطراف زخم و از نوع ۵۰ درصد آن در مرکز زخم توسط اپلیکاتور پنبه‌ای مالیده شد. سپس توسط محلول نرمال سالین شستشو و روی زخم با گاز استریل پوشانده شد. پوشش زخم تا یک هفته به صورت روزانه تعویض گردید. تمام درمان‌ها و ارزیابی‌های معمول برای همگی بیماران به مدت ۵ هفته صورت گرفت.

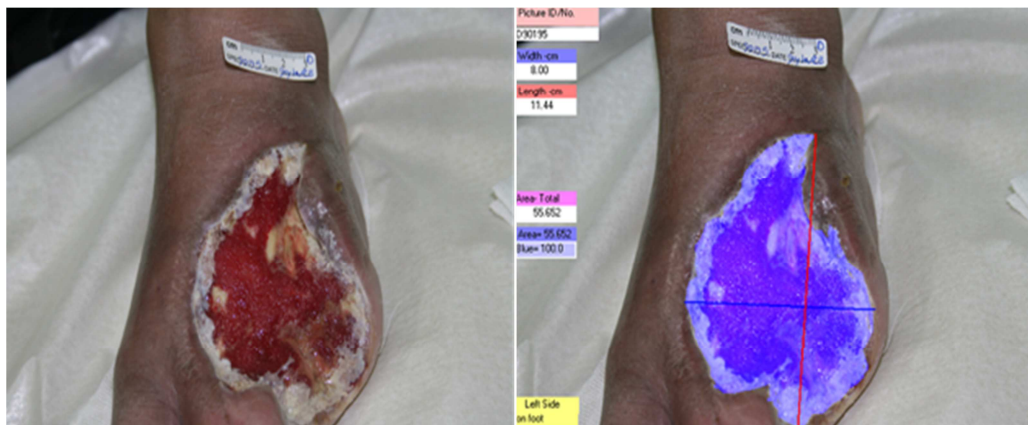
برای به دست آوردن فیبروبلاست اتولوگ، یک بیوپسی پانچ (Punch biopsy) به اندازه‌ی ۴ میلی‌متر از پشت گوش بیمار گرفته شد و هر دو نمونه‌ی پوست و خون بیمار جهت کشت فیبروبلاست به

تری کلرو استیک اسید، قطر بزرگ زخم ۱۱/۰۴ سانتی متر و مساحت ۴۱/۷۸ سانتی متر مربع (مرحله B، درجه ۲) شد (شکل ۲).

قطر بزرگ زخم در بیمار دوم برابر با ۶/۵۸ سانتی متر و مساحت ۱۹/۹۴ سانتی متر مربع بود (مرحله D، درجه ۲) (شکل ۴). در این بیمار تری کلرو استیک اسید ۵۰ درصد در اطراف زخم و تری کلرو استیک اسید ۳۵ درصد در مرکز زخم برای ۵ هفته استعمال گردید. بعد از ۵ هفته درمان، اندازه زخم به قطر بزرگ ۶/۲۱ سانتی متر و مساحت ۱۶/۳۱ سانتی متر مربع (مرحله D، درجه ۲) کاهش یافت (شکل ۵).

محلول فیروپلاست با استفاده از سرنگ استریل بر روی زخم ریخته و سپس با پانسمان میپتل (پانسمان سیلیکون غیر چسبناک) و تگادرم ۳ متری (پانسمانی شامل یک غشای نازک پلی اورتان پوشیده شده با یک لایه ی اکریلیک چسبنده) پوشیده شد و بانداژ صورت گرفت. برای بیماران به مدت ۱۴ روز، سیپروفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز و کلیندامایسین ۳۰۰ میلی گرم سه بار در روز جهت پیشگیری از عفونت تجویز و پانسمان روز پنجم باز شد.

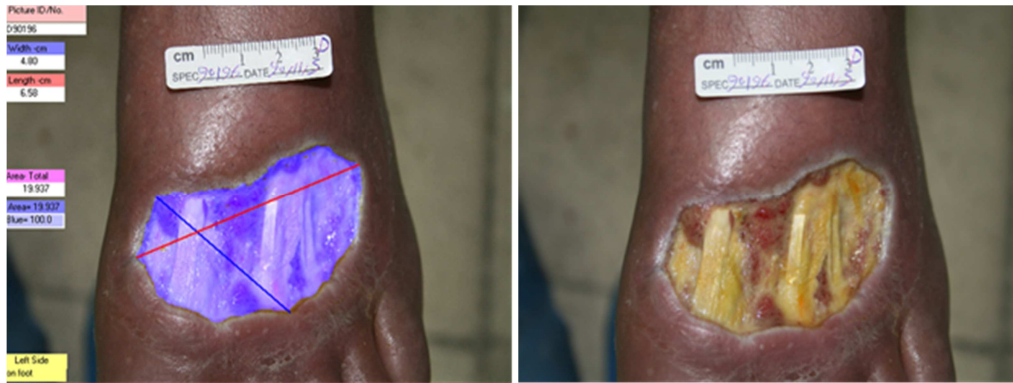
در بیمار اول، قطر بزرگ زخم ۱۱/۴۴ سانتی متر با مساحت ۵۵/۶۵ سانتی متر مربع بود (مرحله D، درجه ۲) (شکل ۱). بعد از ۵ هفته استعمال



شکل ۱. بیمار اول قبل از استعمال تری کلرو استیک اسید



شکل ۲. بیمار اول ۵ هفته بعد از استعمال تری کلرو استیک اسید



شکل ۴. بیمار دوم قبل از استعمال تری کلرو استیک اسید



شکل ۵. بیمار دوم ۵ هفته بعد از استعمال تری کلرو استیک اسید



شکل ۶. بیمار دوم ۱۰ هفته بعد از درمان با فیروبلاست

تری کلرو استیک اسید ۵۰ درصد به صورت هفتگی و تا ۴ هفته در اطراف زخم مالیده شد. در این بیمار نیز در نهایت نمره‌ی عفونت زخم صفر، قطر بزرگ $1/61$ سانتی‌متر و مساحت آن $1/05$ سانتی‌متر مربع شد (مرحله‌ی A، درجه‌ی ۱) (شکل ۶). میزان

بعد از استعمال فیروبلاست، اپیتلیزاسیون و کاهش در اندازه‌ی زخم بیمار اتفاق افتاد. بعد از ۴ هفته از استعمال فیروبلاست، نمره‌ی عفونت زخم ۱، قطر بزرگ زخم $5/71$ سانتی‌متر و مساحت آن $9/26$ سانتی‌متر مربع بود (مرحله‌ی B، درجه‌ی ۱). سپس

سکرتین پاراکرین تشکیل شده، به بهبودی سریع زخم کمک می‌کند (۱۱). یک مرور سیستماتیک که انواع روش‌های درمانی مؤثر در درمان زخم پای دیابتی را مورد مطالعه قرار داد، کاربرد کشت فیروبلاست پوستی در بهبودی زخم‌های غیر ایسکمیک کف پا در طول ۱۲ هفته را گزارش نمود (۳). همچنین در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی قطعی بیان شد که در گروه مداخله با فیروبلاست، بهبودی در طول ۱۲ هفته به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود (۱۲).

مطالعات انجام شده بر روی فیروبلاست‌های زخم‌های دیابتی نشان می‌دهد که مورفولوژی آن‌ها در طی روند زخم تغییر یافته، باعث کاهش ظرفیت پرولیفراتیو آن‌ها می‌گردد. تأثیر درماترافت در زخم‌های مزمن پای دیابتی در مطالعات متعدد کارآزمایی بالینی نشان داد که تأثیر این درمان به طور قابل توجهی بیشتر از سایر درمان‌های مرسوم می‌باشد. فیروبلاست‌ها در زخم‌های حاد و مزمن باعث کاهش درد، بهبودی سریع و جوشگاه کمتر و از طرف دیگر نتایج زیبایی بهتری شده‌اند (۱۳). پس از استفاده از جایگزین‌های پوستی در زخم‌های حاد جراحی، توانایی آن‌ها در تحریک بافت گرانوله تأیید گردید و بافت انتقالی پس زده نشد (۱۴). نتایج مطالعه‌ی حاضر کاربرد فیروبلاست را به عنوان یک روش مؤثر برای درمان زخم‌های دیابتی مقاوم پیشنهاد می‌دهد.

بهبودی در این بیمار ۹۵ درصد بود و زخم به طور کامل راپیتلیزاسیون شد.

بحث

۲۵ درصد از بیماران مبتلا به دیابت در طول زندگی با خطر پیشرفت زخم پا روبه‌رو هستند (۷). متأسفانه اغلب درمان‌های ارایه شده برای زخم پای دیابتی ناکافی می‌باشد (۸). در مطالعه‌ی حاضر دو بیمار مبتلا به دیابت که به درمان‌های رایج پاسخ مناسبی ندادند، تحت روش پیشنهادی درمان توأم با محلول تری‌کلرو استیک اسید ۵۰ درصد و فیروبلاست اتولوگ قرار گرفتند. هر دو درمان در بهبودی زخم پای بیماران مؤثر بود؛ به طوری که در یک بیمار زخم عمیقی که تا سطح تاندون‌های خلفی پا نفوذ کرده بود، پس از ۱۰ هفته از کاربرد فیروبلاست بهبودی کامل یافت.

تری‌کلرو استیک اسید جایگاه مهمی در عوامل پیلینگ شیمیایی دارد و یکی از کاربردهای بدیع آن، استفاده در درمان زخم‌های مقاوم است. مطالعات نشان داده‌اند که بعد از دو هفته استعمال تری‌کلرو استیک اسید، بازسازی سلولی تسریع می‌یابد (۹-۱۰). جهت بهبود ایسکمی زخم دیابت، سلول‌های بنیادی و سلول‌های آندوتلیال و فیروبلاست‌ها به صورت سوسپانسیون و یا بر روی داربست (اسکافولد) استفاده می‌شود؛ به طوری که رگ‌های خونی جدید توسط تحریک فاکتورهای رشد و گیرنده‌های

References

1. Dalla PL, Faglia E. Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(4): 431-47.
2. Aalami Harandi B, Aalami Harandi A, Siavashi B. Diabetic foot ulcer management review of literature. *Iran J Surg* 2009; 16(4): 1-7. [In Persian].
3. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(Suppl 1): S119-S144.
4. Nilfroushzadeh MA, Jaffary F, Siavash M, Heidari A, Ansari N, Siadat AH. Treatment of Recalcitrant Diabetic Ulcers With Trichloroacetic Acid and Fibroblasts. *J Skin Stem Cell* 2014; 1(2 SP e23312).
5. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35(6): 528-31.
6. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg* 1986; 204(3): 322-30.
7. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293(2): 217-28.
8. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Healing diabetic neuropathic foot ulcers: are we getting better? *Diabet Med* 2005; 22(2): 172-6.
9. Nguyen TH, Rooney JA. Trichloroacetic acid peels. *Dermatologic Therapy* 2000; 13(2): 173-82.
10. Nifroushzadeh MA, Jafary F, Reiszadeh MR. Comparative effect of topical trichloroacetic acid and intralesional meglumine antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Int J pharm* 2006; 2(6): 633-6.
11. Ulicna M, Danisovic L, Vojtassak J. Does cell therapy and tissue engineering represent a promising treatment of diabetic foot ulcers? *Bratisl Lek Listy* 2010; 111(3): 138-43.
12. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. 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(6): 1701-5.
13. Wong T, McGrath JA, Navsaria H. The role of fibroblasts in tissue engineering and regeneration. *Br J Dermatol* 2007; 156(6): 1149-55.
14. Gibbs S, van den Hoogenband HM, Kirtschig G, Richters CD, Spiekstra SW, Breetveld M, et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br J Dermatol* 2006; 155(2): 267-74.

Treatment of Recalcitrant Diabetic Ulcers with Trichloroacetic Acid and Fibroblasts; Case Report

Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD¹, Fariba Jaffary MD², Mansour Siavash MD³,
Asieh Heidari MSc⁴, Nazli Ansari MD⁵, Amir Hossein Siadat MD⁶

Case Report

Abstract

Background: Foot ulcer, with a prevalence of 15% in general population, is one of the main complications in patients with diabetes. So far, different therapeutic methods have been provided for the treatment of foot ulcers. When no response to the standard treatment methods is observed, other methods would be applied.

Case Report: In this report, we introduce two men with type 2 diabetes mellitus and recalcitrant diabetic foot ulcer who were treated with topical 50% trichloroacetic acid solvent and autologous fibroblasts. The treatment resulted in complete healing of foot ulcers in both patients.

Conclusion: Trichloroacetic acid and autologous fibroblast can be considered as therapeutic choice for recalcitrant diabetic foot ulcer.

Keywords: Trichloroacetic Acid, Autologous Fibroblasts, Recalcitrant diabetic ulcer

Citation: Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Siavash M, Heidari A, Ansari N, Siadat AH. **Treatment of Recalcitrant Diabetic Ulcers with Trichloroacetic Acid and Fibroblasts; Case Report.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(315): 2252-9

*The English version of this article has been previously published in J Skin Stem Cell: 2014, Vol 1, No: 2.

1- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan AND Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- General Practitioner, Researcher, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Assistant Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Fariba Jaffary MD, Email: jaffary@pharm.mui.ac.ir