

بررسی تأثیر فاکتور رشد اپیدرمال موضعی در تسریع بهبود زخم پای دیابتی

دکتر باقر لاریجانی، دکتر مژگان افشاری، دکتر منیره فدایی، دکتر محمد پژوهی، دکتر محمدحسن باستان‌حق،
دکتر رضا برادر جلیلی

چکیده

مقدمه: مشکلات پای یکی از شایع‌ترین و جدی‌ترین عوارض دیابت است. نوروپاتی محیطی، درگیری عروق و اختلالات ایمنی در ایجاد این عارضه دخیل هستند. تلاش‌های فراوانی برای پیشگیری و درمان زخم پای دیابتی صورت گرفته است و هدف این مطالعه نیز بررسی تأثیر فاکتور رشد اپیدرمال در تسریع بهبود زخم پای دیابتی بوده است. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه که به صورت کارآزمایی کنترل شده یک سوکور انجام گرفت، ۳۰ بیمار دیابتی دچار زخم پا (۱۴ زن و ۱۶ مرد با گستره سنی ۲۷ تا ۷۷ سال) فاکتور رشد اپیدرمال (EGF) و ۱۰ بیمار با شرایط مشابه (۳ زن و ۷ مرد با گستره سنی ۳۲ تا ۷۵ سال) دارونما دریافت کردند. در هر دو گروه، دبریدمان، شستشو با نرمال سالین، درمان سیستمیک آنتی‌بیوتیکی و بانداژ روزانه انجام گرفت. مدت درمان و پیگیری ۴ هفته بود. میزان بسته شدن زخم بر اساس فرمول: $[۱۰۰ \times \text{اندازه اولیه} / \text{اندازه اولیه} - \text{اندازه پس از ۴ هفته}]$ محاسبه گردید. یافته‌ها: پس از ۴ هفته، میانگین میزان بسته شدن زخم در گروه EGF به میزان معنی‌داری بیشتر از گروه دارونما بود ($۷۱/۲\%$ در مقابل $۴۸/۹\%$; $p=۰/۰۳$). بسته شدن کامل زخم در ۷ نفر از بیماران گروه EGF و یک نفر از گروه دارونما دیده شد. استفاده از EGF به میزان معنی‌داری مؤثرتر از دارونما در بهبود زخم پای دیابتی بود ($RR = ۳/۴$) با حدود اطمینان ۹۵% ($۱/۸۴$ تا $۱۳/۶۱$). نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که EGF به میزان معنی‌داری سبب تسریع در بهبود زخم پای دیابتی می‌شود.

واژگان کلیدی: فاکتور رشد اپیدرمال، زخم پای دیابتی، دیابت

مقدمه

دیابت یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده انسان است. در بیماران دیابتی به دلیل عوارض متعدد دیابت (نوروپاتی محیطی، عفونت، بیماری عروق محیطی) آسیب‌های پای شایع است.^{۱،۲} این تریاد سرانجام منجر به وقایع ناگهانی پای شامل گانگرن و قطع عضو می‌گردد.^{۱،۳} علت بیش از ۵۰٪ از قطع عضوهای غیرتروماتیک اندام تحتانی، دیابت است که این

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

نشانی مکاتبه: تهران، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دکتر باقر لاریجانی

E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

پدیده تا اندازه زیادی از طریق کاهش عوامل خطرسان، آموزش بیماران، مراقبت از پا، درمان‌های موضعی و جراحی عروق، قابل پیشگیری است.^{۴،۵} خطر قطع عضو در بیماران دیابتی ۱۵ تا ۲۰ بار بیشتر از افراد غیردیابتی است.^{۲،۳،۶} بهبود وضعیت درمان بیماران و آموزش آنها باعث کاهش میزان قطع عضو به میزان ۴۰ تا ۵۰٪ می‌شود.^{۷،۸} بهبود طبیعی زخم نتیجه فعل و انفعال پیچیده بین انواع مختلف سلول در ناحیه زخم و توانایی آنها برای تولید یک سری فاکتور رشد و پاسخ به آنهاست. این عوامل، رشد، مهاجرت و تکثیر سلولی، تولید ماتریکس خارج سلولی و فعالیت آنزیمی و تولید عوامل رشد بیشتری را تنظیم می‌کنند؛ بنابراین اعتقاد بر این است که روند بهبود را تا اندازه زیادی

| گروه گیرنده دارو | گروه گیرنده دارو (EGF) | گروه گیرنده دارونما |
|-------------------|------------------------|---------------------|
| سن* | ۵۶/۸۶±۱۲/۷ | ۵۹/۷±۱۲/۳ |
| جنس† | ٪۷۲/۷ (مرد) | ٪۵۳/۳ (مرد) |
| مدت بیماری (سال)* | ۱۲/۶±۷/۵ | ۱۴/۹±۷/۱ |
| BMI* | ۲۴/۰۱±۳/۴ | ۲۲/۷۸±۳/۸ |
| سایز زخم (cm)* | ۲۲۷/۴۸±۳۰/۲ | ۲۰۳/۴۱±۴۷/۸ |
| مدت زخم (روز)* | ۴۲/۹±۳۸/۴ | ۵۹/۷±۵۵/۵ |
| نفروپاتی† | ٪۷۶/۷ | ٪۸۰ |
| نوروپاتی† | ٪۹۳ | ٪۱۰۰ |
| واسکولوپاتی† | ٪۴۳/۳ | ٪۴۰ |
| رتینوپاتی† | ٪۸۳/۳ | ٪۱۰۰ |
| ABI <۱† | ٪۴۶/۴ | ٪۵۰ |
| قند خون ناشتا* | ۱۳۷/۹±۵۳/۹ | ۱۵۷/۶±۵۳/۲ |
| HbA1c* | ۱۰/۴۶±۲/۶ | ۱۰/۹±۱/۶۵ |
| ESR* | ۴۷/۹±۲۵ | ۴۷/۹±۲۲ |
| WBC count* | ۹۴۰۵±۳۷۳۶ | ۸۷۳۰±۳۰۹۳ |
| کراتینین* | ۱/۲±۰/۸۳ | ۰/۹۹±۰/۳۳ |
| تری‌گلیسرید* | ۱۸۴±۱۰۰ | ۱۴۸±۶۴ |
| کلسترول* | ۱۸۶±۵۸ | ۱۶۹±۴۸ |

هیچ یک از متغیرها تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشتند.

* Mann-Whitney test

† Chi-square Test

BMI: Body Mass Index

ABI: Ankle-Brachial Index

مصرف دارو در مطالعات انجام شده قبلی عارضه جانبی به همراه نداشته است و دارو حاوی EGF (یک میلی‌گرم در صد گرم) و سولفادiazین سیلور (یک گرم در صد گرم) در ماده زمینه‌ای آبدوست و دارونما حاوی سولفادiazین سیلور یک گرم در صد گرم با همان ماده زمینه‌ای آب دوست بود.

روش‌های تجزیه و تحلیل آماری

از آزمون‌های مجذور کای، رگرسیون لجستیک، آزمون t و مانتل هانزل به عنوان روش تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

فاکتورهای رشدی که عملکرد موضعی دارند، تنظیم می‌کنند.^{۹،۱۰} این بیومولکول‌ها معمولاً پلی‌پپتیدهای کوچکی هستند که تکثیر، تحریک و فعالیت بیولوژیک سلولی را تحریک می‌کنند^{۱۰،۱۱} و به شکل پاراکرین یا اتوکرین عمل می‌کنند.^{۱۰} EGF یک پروتئین ۶۰۰۰ دالتونی است که در پلاکت، غدد عرق، و غدد دوازدهه یافت می‌شود و باعث می‌گردد سلول‌های مزانشیمال و اپی‌تلیال از حالت استراحت به حالت آماده برای تکثیر و تقسیم DNA درآیند و در نتیجه بازسازی اپیدرم را پس از آسیب تحریک می‌نماید.^{۱۰،۱۱} همچنین باعث تحریک تقسیم و مهاجرت سلول‌های اپیدرمال و استرومال و تحریک آنژیوژنز می‌شود و نیز یک میتوژن قوی برای کراتینوسیت‌ها است.^{۱۱،۱۲}

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه، بیماران دیابتی با زخم پا بودند که پس از انجام دبریدمان و کنترل عفونت زخم و موافقت متخصصان ارتوپدی و جراحی عروق برای درمان موضعی به صورت سرپایی یا بستری در بخش، فاکتور رشد یا دارونما دریافت کردند و اطلاعات به صورت پرسشنامه تکمیل گردید. این مطالعه در بیمارستان دکتر شریعتی تهران در فاصله مهرماه ۷۷ تا مهر ماه ۷۹ انجام گرفت. اکثر بیماران در ابتدای طرح تحت درمان با فاکتور رشد قرار گرفتند و در پایان هر هفته به مدت ۴ هفته از نظر ویژگی‌های زخم یعنی اندازه زخم، عمق و شدت آن، وجود بافت گرانولاسیون، ادم، اریتم، عفونت، قند خون ناشتا و قند خون ساعت ۴ عصر، وجود نوروپاتی و واسکولوپاتی و مصرف سیگار پیگیری شدند. شستشو با نرمال سالین پس از استفاده از دارو یا دارونما و پانسمان به صورت روزانه انجام می‌گرفت و افرادی که عهده‌دار این کار بودند، اطلاعی از نوع دارو نداشتند. تمامی بیماران توسط متخصصان ارتوپدی و جراح عروق معاینه می‌شدند و تصمیم‌گیری در مورد مناسب بودن درمان موضعی و نگهدارنده بر عهده تیم بود. برای ارزیابی وجود نوروپاتی از شرح حال و معاینه و EMG-NCV و برای واسکولوپاتی از معاینه و سونوگرافی داپلر کمک گرفته شد (تمام معاینات توسط دو پزشک انجام گردید).

جدول ۱- مقایسه داده‌های دو گروه EGF و دارونما قبل از ایجاد مداخله

شدت و عمق زخم می‌توانند بر زمان تأثیر دارو اثر بگذارند. نتایج این مطالعه نشان داد که در گروه EGF، ۱۵ نفر (۵۳/۶٪) از گروهی که کمتر از ۷۰٪ زخم آنها بسته شده بود، نوروپاتی داشتند در مقابل از افرادی که بیش از ۷۰٪ زخم آنها بسته شده بود، ۱۳ نفر (۴۶/۴٪) نوروپاتی داشتند و ۲ نفر بدون نوروپاتی بودند (p=۰/۵). همچنین واسکولوپاتی در گروه EGF با کمتر از ۷۰٪ بسته شدن زخم در ۹ نفر (۶۹/۲٪) دیده شد در حالی که در گروه بیش از ۷۰٪ بسته شدن زخم، ۱۱ نفر (۶۴/۷٪) واسکولوپاتی واضح نداشتند (p=۰/۳). شدت زخم نیز در گروه EGF با بیش از ۷۰٪ بسته شدن زخم تفاوت معنی‌دار نداشت. از میان ۷ نفر با درجه زخم ۱ و ۲، زخم‌ها در ۵ نفر (۷۱/۴٪) و از میان ۲۳ نفر با درجه زخم ۳ و ۴، زخم‌های ۱۰ نفر (۴۲/۵٪) بیش از ۷۰٪ بسته شد (p=۰/۵). در پایان ۴ هفته، در گروه بیش از ۷۰٪ بسته شدن زخم، ۱۴ نفر (۵۸/۳٪) قند خون ناشتای کمتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند در حالی که فقط در ۱ نفر (۱۶/۷٪) از همین گروه قند خون ناشتا بیش از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود (p=۰/۱۷).

بحث

اولین بار کینگ‌تون و همکاران در سال ۱۹۸۹ نشان دادند که فاکتورهای عمل‌کننده به صورت موضعی (که از خون اتولوگ به دست آمده بودند) بهبود زخم‌های پوستی را تسریع می‌کنند.^{۹،۱۳،۱۴} در سال ۱۹۹۰ نیز مصرف PDWHF^{۱۱} را در کنار مراقبت مناسب از زخم در بیماران دیابتی در پیشگیری از قطع عضو مؤثر دانستند.^{۱۵،۱۶} در یک مطالعه بر ۸۸ بیمار دیابتی با ۱۲۴ زخم، ۹۳٪ زخم‌ها طی متوسط ۷/۸ هفته به اپیتلیالیزاسیون ۱۰۰٪ رسیدند.

مصرف موضعی EGF rh در زخم‌های مزمن توسط براون و همکاران مفید دانسته شد.^{۱۲،۱۷} مطالعه براون با ۹ بیمار که ۵ نفر آنها دیابتی بودند، بزرگترین مطالعه انجام شده موجود با EGF است (البته مطالعه دیگری توسط همین فرد بر ۱۲ فرد غیردیابتی با زخم مزمن انجام شد که بیانگر اثرات مفید EGF است). وی قبل از درمان بیماران با EGF-Silvadene، آنها را با سیلوادن تنها تحت درمان قرار داد و در صورت عدم پاسخ آنها را به گروه دارو منتقل نمود ولی مشاهده کرد که هر چند سیلوادن خود یک ترکیب

جدول ۲- بسته شدن زخم هفتاد درصد و کامل در دو گروه در پایان هفته چهارم پیگیری

| نتیجه آزمون | دارونما | | *EGF | | بسته شدن زخم |
|-------------|---------|------|-------|------|--------------|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | |
| p<۰/۰۵ | ۸۴/۳ | ۱۰ | ۵۰ | ۱۵ | <۷۰ |
| | ۱۶/۷ | ۲ | ۵۰ | ۱۵ | ≥۷۰ |
| p<۰/۴ | ۹۱/۷ | ۱۱ | ۷۶/۷ | ۲۳ | ناقص |
| | ۸/۳ | ۱ | ۲۳/۳ | ۷ | کامل |

* EGF: Epidermal growth factor

† حالت I بر اساس حدنصاب ۷۰٪

‡ حالت II بر اساس حدنصاب ۱۰۰٪

یافته‌ها

۳۰ بیمار دیابتی با زخم پا (۱۴ زن و ۱۶ مرد با سن بین ۲۷ تا ۷۷ سال) تحت درمان با EGF و ۱۰ بیمار (۳ زن و ۷ مرد با سن بین ۳۲ تا ۷۵ سال) تحت درمان با دارونما بودند. این دو گروه از نظر سن و جنس، نوع دیابت، مدت بیماری، سابقه فشارخون، سابقه چربی خون، مصرف سیگار، نمایه توده بدنی، اندازه زخم، مدت ایجاد زخم، نحوه کنترل قند خون و وجود نوروپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی همسان بودند. اطلاعات آزمایشگاهی این دو گروه از نظر قند خون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا، HbA1c، WBC، ESR، BUN، کراتینین، تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL، HDL، GFR و میانگین قند خون ناشتا طی ۴ هفته پیگیری همسان بود (جدول ۱).

همان‌طور که در جدول (۲) نشان داده شده است، درصد بیمارانی که بهبود کامل پیدا کرده‌اند در گروه EGF ۲۳/۳٪ (۷ زخم از ۳۰ زخم) و در گروه دارونما ۸/۳٪ (یک زخم از ۱۲ زخم) بوده است (در دو نفر از بیمارانی که دارونما گرفته‌اند دو زخم وجود داشته است). در گروه دارونما ۱۰ زخم زیر ۷۰٪ و دو زخم بالای ۷۰٪ و در گروه EGF، ۱۵ زخم زیر ۷۰٪ و ۷ زخم بالای ۷۰٪ بسته شده بودند و عدد ۷۰٪ از این جهت انتخاب شد که ارتباط آن با مصرف دارو معنی‌دار بود و در این حدنصاب^{۱۱}، دارو ۲/۴ برابر مؤثرتر از دارونما بود (RR = ۳/۴ و CI ۹۵٪ = ۱/۸۴-۱۳/۶) (جدول ۲). میانگین مدت بستری در گروه EGF، ۲۹/۶±۲۰/۹۵ روز و در گروه دارونما ۲۸/۸±۱۰/۱ روز بود. نوروپاتی، واسکولوپاتی،

i- Closure

ii- Cut off point

iii- Platelet derived wound healing factor

کمکننده باشد. البته ممکن است عواملی مانند نوروپاتی، واسکولوپاتی، عدم کنترل قند خون، شدت زخم و عمق آن، و نیز مصرف سیگار بر روند بهبود زخم با EGF اثر بگذارند ولی با توجه به حجم کم نمونه در این مطالعه در بعضی از این گروه‌ها ارتباط معنی‌داری به دست نیامد. با توجه به اینکه در مطالعات مشابه نیز این فاکتورها بررسی نشده است، لازم است که این موارد در مطالعات بعدی بیشتر مورد توجه قرار گیرد. از نظر اثر این عوامل، این مطالعه تفاوت قابل توجهی را در مدت بستری در دو گروه دارو و دارونما نشان نداد (۲۹/۶±۲۰/۹۵ در مقابل ۲۸/۸±۱۰/۱ روز) که شاید یک علت آن وجود مشکلاتی در زمینه هماهنگی بین گروه‌های درگیر در بررسی و درمان بیماران (گروه‌های جراحی عروقی، ارتوپدی و آزمایشگاه) در اوایل طرح بود که موجب طولانی‌تر شدن مدت بستری در بیماران گروه EGF گردید.

آنتی‌باکتریال است، مصرف یک دوره سه هفته تا شش ماهه از این دارو به تنهایی در بهبود زخم مؤثر نیست ولی ممکن است مصرف آن در ترکیب با EGF ارزشمند باشد. عوارض جانبی قابل توجهی برای فاکتورهای رشد گزارش نشده است. مطالعه استید و همکاران نشان داد که بیشتر عوارض در حد خفیف تا متوسط است. وی بروز کلی عفونت شامل سلولیت، عفونت زخم و استئومیلیت را در گروه درمان شده با PDGF ۱۱/۴٪ در مقابل ۲۶/۳٪ در گروه دارونما گزارش نمود.^۹ این مطالعه نیز که بزرگترین مطالعه انجام شده درباره تأثیر EGF موضعی بر زخم‌های بیماران دیابتی است، همچون سایر مطالعات بیانگر تأثیر مثبت دارو (۳/۴ برابر) در مقابل دارونما در تسریع بهبود زخم بود و با توجه به عدم مشاهده عوارض جانبی قابل توجه، شاید استاندارد کردن استفاده از آن در درمان زخم پای دیابتی

References

1. Levin ME. Pathogenesis and management of diabetic foot lesion. In: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH, editors. *The Diabetic Foot*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1993. p.17-60.
2. Birrer RB. Foot Lesions in Diabetic Patients. In: Birrer RB, Dellacorte MP, Grisafi PJ, editors. *Common Foot Problems in Primary Care*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998. p.147-60.
3. Frykberg RG, Veves A. Diabetic Foot Infections. *Diabetes / Metabolism Reviews* 1996; 12:255-70
4. Spollett GR. Preventing amputations in the diabetic population. *Nurs Clin North Am* 1998; 33:629-41.
5. van Houtum WH, Lavery LA, Harkless LB. The impact of diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands. *J Diabetes Complications* 1996; 10:325-30.
6. Armstrong DG, Harkless LB. Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37:460-6.
7. Apelqvist J, Bergqvist D, Eneroth M, Larsson J. [The diabetic foot. Optimal prevention and treatment can halve the risk of amputation] *Lakartidningen* 1999; 96:37-41. [Swedish].
8. لاریجانی باقر، زاهدی فرزانه. زخم پای دیابتی: پیشگیری و درمان. *مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران* ۱۳۷۷؛ دوره شانزدهم، شماره ۳: صفحات ۱۹۳ تا ۲۰۸.
9. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *Diabetic Ulcer Study Group. J Vasc Surg* 1995; 21:71-8.

10. Knighton DR, Fiegel VD. Growth factors and repair of diabetic wounds. In: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH, editors. *The diabetic Foot*. 5th ed. St Louis: Mosby; 1993. p. 247-57.
11. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curtsinger LJ 3rd, et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989; 321:76-9.
12. Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ, Nahai F, Schultz G. Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88:189-94.
13. Atri SC, Misra J, Bisht D, Misra K. Use of homologous platelet factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers. *Surgery* 1990; 108:508-12.
14. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MJ, Ross R. PDGF and EGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol* 1990; 136:1235-46.
15. Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, Clouet S, Vannereau D, Bringer J, et al. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 1995; 18:64-9.
16. Knighton DR, Fyelling CP, Fiegel VD, Cerra F. Amputation prevention in an independently reviewed at-risk diabetic population using a comprehensive wound care protocol. *Am J Surg* 1990; 160:466-71.
17. Green DA, Feldman EA, Stevens M. Neuropathy in the diabetic foot: New concepts in etiology and treatment. In: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH: *The Diabetic Foot*. 5th ed. St Louis: Mosby 1993. p. 135-48.