Archive of SID

مقایسه میزان سرمی نقره و اثرات حاد سمی نانو نقره برهیستوپاتولوژی ارگان‌های (ریه، کبد، کلیه، مغز) در دو نوع پانسمان آجی کت و آکتی کت در سوختگی درجه 2 عمقی در مدل حیوانی موش صحرائی

دکتر بابک جعفرنژاد*، دکتر حمید کریمی**، دکتر فرهاد حافظی**، دکتر محمدجواد فاطمی**
دکتر علی زارع مهرجردی***، دکتر محسن صابری****

چکیده:

زمینه و هدف: مقاومت‌های میکروبی یکی از مشکلات عمده است که هزینه‌های بسیاری را به بیماران مبتلا به زخم‌های سوختگی تحمیل می‌نماید. بنابراین انتخاب روش‌های جدیدتر جهت برخورد با عوارض مانند عفونت یا تأخیر بهبود زخم مورد نیاز است. هدف ما در این مطالعه مقایسه میزان سرمی نقره و اثرات حاد سمی نانو نقره بر هیستو پاتولوژی ارگان‌های (ریه، کبد، کلیه، مغز) در دو نوع پانسمان آجی کت و آکتی کت در سوختگی درجه 2 عمقی در مدل حیوانی موش صحرائی بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع تجربی بوده و در آزمایشگاه حیوانات بیمارستان حضرت فاطمه (س) در آبان ماه سال 1394 انجام شده است. جهت انجام این آزمایش 24 سر موش صحرائی نر از نژاد Sprague Dawley و با وزن 300 تا 350 گرم به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. پس از ایجاد سوختگی در موش‌های صحرائی هر سه روز یک بار پانسمان در گروه اول با آجی کت و گروه دوم با آکتی کت انجام گردید. بعد از طی 14 روز نمونه خون از قلب، ارگان‌های کبد، کلیه‌ها، ریه و مغز و همچنین نمونه‌ای از پوست پشت موش صحرائی جهت انجام آزمایشات هیستوپاتولوژی به آزمایشگاه ارسال شدند. سپس داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش 20 و آزمون های تی تست تک گروهی، گروه‌های مستقل و آنالیز واریانس ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: میزان سرم نقره در گروه آجی کت در هر میکروگرم بر لیتر 17/644±20/371 و در گروه اکتی کت 21/800±12/199 بوده است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد میزان سرمی نقره در هر دو گروه بالاتر از میزان کنترل (1/22 میکروگرم بر لیتر) و این اختلاف معنادار بوده است (آجی کت: P =0/017) (اکتی کت: P <0/001). اما در مقایسه دو گروه اختلاف معناداری بین سطح سرمی نقره وجود نداشت (P = 0/551). همچنین در بررسی ارتباط بین سطح سرمی نقره و تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی نشان داده شد که پانسمان آجی کت نسبت به گروه اکتی کت سمیت کبدی بیشتری داشته است و این اختلاف معنادار بوده است (P = 0/002).

نتیجه‌گیری: پانسمان مورد مطالعه قابلیت ایجاد سمیت کبدی را دارد. اما به نظر نمی‌رسد که تنها پانسمان منجر به سمیت و ایجاد پاتولوژی در کبد شده باشد و فاکتورهای دیگری از جمله وزن، مقاومت میزبان، ایمنی و ... در این مورد نقش دارد. اما با افزایش میزان نقره خون شدت آسیب هم افزایش می‌یابد. لذا پیشنهاد می‌شود، مطالعات دیگری روی این پانسمان و محصولات مشابه صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی: میزان سمیت، نانو نقره، سوختگی درجه دو عمقی

* دستیار گروه جراحی ترمیمی و پلاستیک، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه (س)
** استاد گروه جراحی ترمیمی و پلاستیک، مرکز تحقیقات سوختگی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه (س)
*** دانشیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
**** استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، مرکز تحقیقات طب، قرآن و حدیث
نویسندهٔ پاسخگو: دکتر حمید کریمی
تلفن: 88884275
E-mail: hamidkarimi1381@yahoo.com

تاریخ وصول: 1395/06/11
تاریخ پذیرش: 1395/10/05

www.SID.ir

Archive of SID

زمینه و هدف

سوختگی آسیب پوست در اثر حرارت یا عوامل گوناگون می‌باشد که به دنبال انهدام پوست کارایی آن از بین رفته و این لایه محافظت‌کننده دیگر مانعی در برابر ورود میکروارگانیسم‌ها به داخل بدن نمی‌باشد.[1] افرادی که از سوختگی‌های وسیع رنج می‌برند با دو مورد خطر عفونت پوستی و سیستمیک تهدید می‌شوند.[2] با توجه به اینکه در زخم‌های مزمن باکتری‌ها در سطح زخم کلونیزه شده و باعث ایجاد تأخیر در پروسه بهبود زخم می‌شوند، همچنین به سایر بافت‌ها گسترش می‌یابند و به دلیل وجود استاف مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) و ریسک باکتری ناشی از آن، برای کاهش ریسک مرگ و میر بیماران، نیاز به مواد آنتی‌میکروبیال جدید و پوشش‌های زخم‌ها که دارای خصوصیات آنتی‌سپتیک وسیع الطیف، غیرسمی بر بافت‌ها و افزایش‌دهنده سرعت بهبود بافت‌ها و زخم‌باشند، آشکار می‌شود.[3]

از معمولترین مواد مورد استفاده در سوختگی‌ها مافینداستات، آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند نئومایسین، پلی‌سیکلین و موپیروسین، نیترات نقره و سیلور سولفادیازین می‌باشند. استفاده از هر کدام از این مواد مزیت‌ها و محدودیت‌های خاص خود را دارد.[4]

با این که آمار بیماران سوختگی که آنتی‌بیوتیک‌های موضعی دریافت می‌کردند، بیش از 60% بوده است، از سال 1965 با کاربرد نقره در درمان این عفونت‌ها میزان مرگ و میر این افراد کاهش یافته و به 28% رسیده است. خطر فرایند وجود میکروارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های موضعی باعث گسترش استفاده از نقره در درمان این عفونت‌ها گردیده است.[5و6]

نقره و ترکیبات آن به عنوان قدیمی‌ترین فلز با خاصیت اولیگودینامیک شناخته می‌شود[7] (اولیگودینامیک واژه‌ای برای تعریف خاصیت ضدمیکروبی فلزات سنگین می‌باشد). نمونه‌های بسیاری از استفاده انسان از نقره به عنوان عاملی برای جلوگیری از عفونت و ایجاد بیماری که زمان بعضی از آنها به بیش از 60000 سال قبل نیز می‌رسد در دست است.[8-10]

نقره از به دلیل اثرات ضدمیکروبی وسیع الطیف، کم بودن عوارض آن، عدم کاهش مقاومت آن به میکروب در طولانی مدت و داشتن اثر دینامیک روی باکتری‌ها، نسبت به سایر مواد میکروبی و آنتی‌بیوتیک‌ها ارجحیت دارد و این برتری‌ها باعث استفاده مجدد از فلز نقره در مقابله با عوامل میکروبی ایجادکننده عفونت می‌شود.[9-12]

از آنجایی که نقره فلزی فاقد هرگونه خاصیت ضدمیکروبی بوده و اثرات ضدباکتری نقره مربوط به کاتیون آن می‌باشد، بنابراین به علت یونیزاسیون پایین نقره فلزی خاصیت ضدمیکروبی آن به صورت فلزی مشهود نیست.[11و13]

به همین دلیل با توجه به پیشرفت روزافزون علم نانوتکنولوژی امروزه بیشتر از شکل نانونقره به جای نقره کلاسیک استفاده می‌شود. محصولات درمانی در افراد مبتلا به انواع سوختگی‌ها با ساخت پانسمان‌های نانونقره بسیار گسترش یافته است که در آن از شکل کریستالین استفاده می‌شود.[14]

علی‌رغم منفعت‌های بسیار نانوتکنولوژی در پیشبرد دانش پزشکی و داروسازی، اثرات سمی نانوذرات محدودیت‌های قابل توجهی در استفاده از این ذرات ایجاد نموده است. در حال حاضر مطالعات بسیاری در خصوص ارزیابی میزان امنیت مواد و ترکیبات نانو صورت می‌پذیرد تا سمیت آنها پیش از تولید انبوه و پراکندگی ذرات در محیط زیست، تجمع آنها در سیستم‌های بیولوژیک و پاسخ‌های سمی احتمالی آن در انسان به حداقل رسانده شود.[15]

از آنجایی که سمیت نانو ذرات در مقایسه با شکل کلاسیک آنها (میکرو ذرات) به دلیل سطح تماس زیاد و نتیجتاً تأثیر آن بر روی خواص ذره، میزان واکنش‌پذیری و جذب فیزیکی به اثبات رسیده است. لذا ضرورت مطالعات سم‌شناسی بر روی هر یک از نانوذرات به تناسب سایز آنها امری ضروری و غیرقابل انکار است.[16و17] این در حالی است که برخی مطالعات سمیت‌های نانونقره همچون سمیت نانوکریستالین نقره بر روی کراتینوسیت‌ها و فیبروپلاست‌ها به اثبات رسانده است.[18-20]

بنابراین به دلیل این که تولید پانسمان‌هایی ایده‌آل که بتوانند باعث بهبود سریع زخم‌ها، کاهش ایجاد اسکار در پوست و کاهش نیاز به پیوند پوست، عدم ایجاد اسکار شوند و در ضمن قابلیت استفاده و تعویض آسان و نیز قیمت مناسب را دارا باشند، بسیار ضروری و حیاتی به نظر می‌رسد.[7و8] همچنین مطالعه روی این پانسمان‌ها و بررسی و مقایسه انواع مختلف آنها از نظر سمیت، اثربخشی و کارایی، ایمنی و مقایسه قدرت اثر ضدمیکروبی آنها از اولویت‌های تحقیقی در مورد آنها محسوب می‌شوند.[3]

www.SID.ir

Archive of SID

از آنجا که با وجود مصرف فزاینده نانوسیلور جهت پوشش‌های الیاف و مصرف جلدی چنین الیافی در انواع زخم و سوختگی ولی تاکنون مطالعه مدون و جامعی در مورد انواع سمیت آنها صورت نگرفته است.[21] ما این مطالعه را با هدف مقایسه میزان سرمی نقره و اثرات حاد سمی نانو نقره بر هیستوپاتولوژی ارگان‌های (ریه، کبد، کلیه، مغز) در دو نوع پانسمان نانونقره موجود در بازار با نام‌های Agicoat (شرکت داروسازی عماد - ایران) و Acticoat (Smith & Nephew, Hull, UK) در سوختگی درجه 2 عمقی در مدل حیوانی موش صحرائی به انجام رساندیم.

مــواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده یک مطالعه تجربی (Experimental) است که در آبان ماه سال 1394 در آزمایشگاه حیوانات بیمارستان حضرت فاطمه(س) انجام گردید. این مطالعه بر روی 24 سر موش صحرائی نر از نژاد Sprague Dawley و با وزن 300 تا 350 گرم (تهیه شده از موسسه رازی کرج) صورت گرفت. موش‌های صحرائی بر اساس استاندارد رعایت حقوق حیوانات و دستورالعمل کمیته اخلاق پزشکی در مورد استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران، بدین صورت که در قفس‌های جداگانه استاندارد با چرخه نوری 12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی و در دمای 24- 22 درجه سانتیگراد نگهداری شدند. در طول این مدت حیوانات دسترسی کافی به آب و غذا داشتند.

پس از ایجاد بیهوشی عمومی با تزریق عضلانی زایلازین Xylazin 2% (Alfasan Inc., Woerden, Holland) (9 mg/kg) و کتامین Ketamin 10% (Alfasan Inc., Woerden, Holland) (70 mg/kg)، موهای ناحیه پشت موش‌های صحرائی توسط دستگاه تراش برقی تراشیده شد. سپس با استامپ‌های فلزی به ابعاد 4×2 سانتیمتر و قرار دادن آن در آب جوش $94\ ^0C$ به مدت 20 دقیقه و با گذاشتن 10 ثانیه روی سطح بدن حیوان سوختگی درجه 2 عمیق ایجاد نمودیم. سپس موش‌های صحرائی به طور تصادفی به دو گروه 12 تایی تقسیم شدند گروه اول با استفاده از نانونقره آجی کت و گروه دوم با نانونقره اکتی کت پانسمان شدند.

پس از قرار دادن داروی موردنظر و گاز استریل روی پشت حیوان با پیچاندن چسب لوکوپلاست دور تا دور بدنش پانسمان به موی خود حیوان ثابت شد و به اینصورت در تمام مدت مطالعه حیوان قادر به باز نمودن آن نشد (تصویر 1). قبل از انجام پانسمان اقدام به برداشتن بیوپسی از زخم سوخته جهت تأیید درجه سوختگی انجام شد.

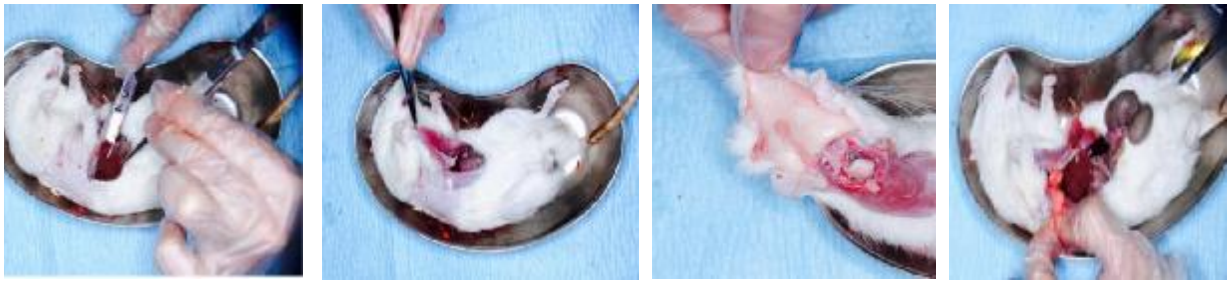
تصویر 1- نمای یکی از موش‌های صحرائی پس از تکمیل پانسمان

پانسمان‌ها به طور متوالی به مدت 14 روز هر سه روز یک بار تعویض می‌شدند. قبل از قرارگیری پانسمان روی ناحیه، پانسمان مذکور کاملاً مرطوب شود که این کار توسط آب مقطر استریل صورت گرفت، سپس پانسمان مستقیماً روی سطح سوخته بدن حیوان قرار داده شد و به صورت روزانه وضعیت سلامتی آنها و شرایط نگهداری مورد بررسی قرار می‌گرفت. پس از طی 14 روز، حیوانات بیهوش شده سپس خون‌گیری از قلب صورت گرفت. این خون در لوله‌ای ریخته شد که حاوی Heparin بود تا خون لخته نشود، سپس به آزمایشگاه منتقل شدند. از هر حیوان نیز ارگان‌های کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها و مغز و نیز نمونه‌ای از پوست پشت حیوانات تهیه شد که در محلول 10% فرمالدهید جهت انجام آزمایشات هیستوپاتولوژی به آزمایشگاه انتقال داده شدند (تصویر 2).

تست اندازه‌گیری سرم نقره: نمونه‌گیری در این تست پس از گذشت 14 روز انجام شد تا در زمان طولانی‌تر میزان آزادسازی از پانسمان مورد سنجش قرار گیرد. همچنین بررسی این نمونه‌ها با دستگاه اتمیک ابزوبپشن از نوع شعله صورت گرفته است. این بررسی در شرکت کیمیا شنگرف پارس مورد ارزیابی قرار گرفت.

www.SID.ir

Archive of SID



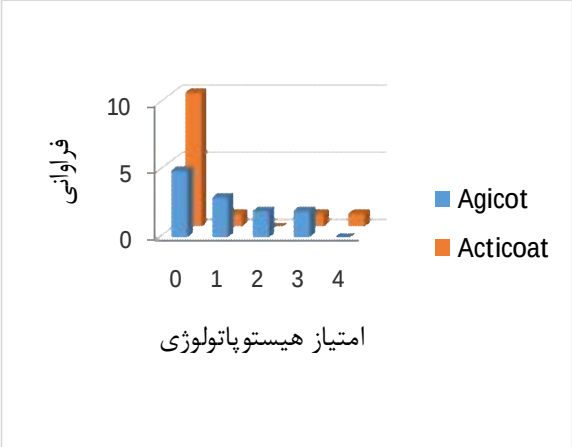
تصویر 2- نمونه‌برداری از ریه، مغز، کلیه و کبد موش‌های صحرائی

تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 20 و آزمون‌های One Sample t-Test, Independent Samples Test و ANOVA تجزیه و تحلیل شدند. سطح معناداری نیز کمتر از 0/05 درنظر گرفته شده است.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که میزان سرم نقره در گروه آجی کت 17/644±20/371 میکروگرم بر لیتر و در گروه اکتی کت 21/800±12/199 میکروگرم بر لیتر بوده است. مقایسه سطح سرم نقره با میزان کنترل (1/22 میکروگرم بر لیتر) با استفاده از آزمون تک گروهی One-Sample در هر گروه به تفکیک در جدول 1 نشان داده شده است. در مقایسه میزان سطح سرمی نقره اختلاف معناداری بین سطح سرمی نقره با میزان کنترل در گروه آجی کت (P = 0/017) و در گروه اکتی کت (P < 0/001) وجود داشته است. مقایسه سطح سرمی نقره در دو گروه با استفاده از آزمون تی نمونه‌های مستقل Independent Sample t Test نشان داد که اختلاف معناداری بین دو گروه وجود ندارد (P = 0/551). نتایج هیستوپاتولوژیک کبد در هر گروه به تفکیک در جدول 2 و نمودار 1 نشان داده شده است. نتایج هیستوپاتولوژیک در سایر بافت‌ها متفاوت نبوده است. لذا در اینجا بدان پرداخته نشد.



نمودار 1- مقایسه بافت‌شناسی کبد بین دو گروه پانسمان

در بررسی ارتباط بین سطح سرمی نقره و تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی با توجه به نرمال بودن توزیع متغیر سطح سرمی نقره در گروه‌ها، براساس آزمون ANOVA نشان داده شد که پانسمان آجی کت نسبت به گروه اکتی کت سمیت کبدی بیشتری داشته است و این اختلاف معناداری می‌باشد (P = 0/002). به دلیل کم بودن تعداد نمونه‌ها انجام تست‌های تعقیبی (مقایسه‌های دو به دو یا زوجی) انجام نشد (جدول 3).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول 1- مقایسه سطح سرمی نقره با میزان کنترل در دو گروه پانسمان‌های آجی کت و اکتی کت

گروه	تی (t)	درجه آزادی (df)	مقدار احتمال Sig (2-tailed)	اختلاف میانگین	فاصله اطمینان 95%	
					حد پایین	حد بالا
سطح سرم نقره در گروه آجی کت (میکروگرم بر لیتر)	2/793	11	0/017	16/424	3/480	29/367
سطح سرم نقره در گروه اکتی کت (میکروگرم بر لیتر)	5/844	11	0/000	20/580	12/829	28/330

جدول 2- فراوانی امتیازات هیستوپاتولوژیک کبد در دو گروه پانسمان آجی کت و آکتی کت

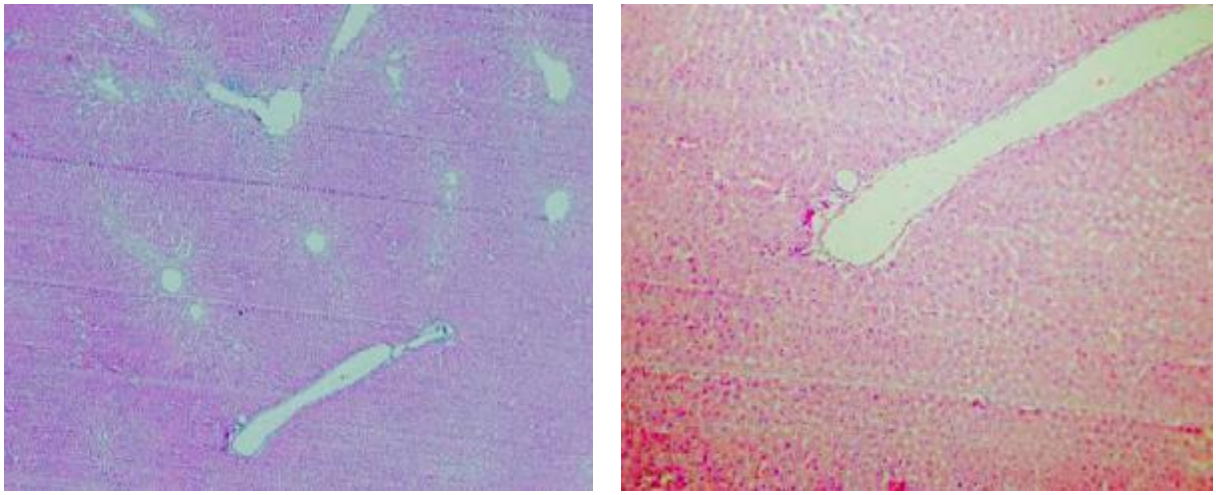
امتیاز هیستوپاتولوژیک	آجی کت			اکتی کت		
	فراوانی	درصد	درصد تجمع	فراوانی	درصد	درصد تجمع
(0) طبیعی	5	41/7	41/7	10	83/3	83/3
(1) نکروز کانونی منفرد +نفوذ پورتال متوسط	3	25/0	66/7	0	0	0
(2) نکروز سلولی منفرد پراکنده	2	16/7	83/3	1	8/3	91/7
(3) نکروز منطقه‌ای متعدد	2	16/7	100	0	0	0
(4) نکروز پلی	0	0	0	1	8/3	100

جدول 3- ارتباط بین سطح سرمی نقره و تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی

امتیاز هیستوپاتولوژیک	تعداد	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	مقدار احتمال (بین گروه)
(0) طبیعی	15	14/180	6/800	3/00	27/20	
(1) نکروز کانونی منفرد +نفوذ پورتال متوسط	3	10/666	6/549	5/40	18/00	
(2) نکروز سلولی منفرد پراکنده	3	26/010	10/999	19/20	38/70	0/002
(3) نکروز منطقه‌ای متعدد	2	49/700	41/436	20/40	79/00	
(4) نکروز پلی	1	51/200	0	51/20	51/20	

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر 3- هیستو پاتولوژی از بافت کبد با بزرگنمایی 40 و 100

بحث و نتیجه‌گیری

پانسمان‌های نانونقره با ظهور و پیشرفت علم نانوتکنولوژی آن قدر سریع وارد بازار شدند و مورد استقبال قرار گرفتند که امروزه پس از گذشت چندین سال از ورودی این پانسمان‌ها به بازار سوالاتی اساسی ذهن محققین را به خود مشغول ساخته است.[16] در حالی که مطالعات مختلف حاکی از اثرات مناسب ضدمیکروبی، پذیرش بیماران و اثربخشی آنهاست.[17-19] ولی با توجه به اینکه تاکنون برای نقره هیچ‌گونه عملکردی در بدن انسان یافته نشده است و حتی جزو عناصر مورد نیاز بدن هم نیست. بنابراین دانشمندان را بر آن داشت تا در مورد پروفایل سمیت و عوارض آن بیشتر تحقیق کنند.[20-23] مطالعه‌ای در سال 2007 روی پانسمان **Acticoat** صورت گرفته است که نشان می‌دهد در بیماران تحت درمان با این پانسمان میزان قابل توجهی از نقره جذب شده است که حتی با گذشت 6 تا 9 ماه از خاتمه درمان هم در خون این بیماران قابل ردیابی بوده است.[14] این مطالعه به صراحت نشان‌دهنده امکان تجمع نانوسیلور در بدن انسان می‌باشد که خود لزوم انجام مطالعات گسترده‌تر را در زمینه سمیت چنین محصولاتی بیشتر نشان می‌دهد. به خصوص که با پیشرفت سریع این علم روزانه شاهد نفوذ بیشتر این مواد در جنبه‌های گوناگون زندگی حتی در پوشاک مختلف هستیم.[24و25]

بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که نقره آزاد شده از نانونقره در اکثر بافت‌ها از جمله خون (قلب)، کبد، کلیه، ریه، طحال و مغز توزیع می‌گردد.[26-28] همچنین گزارش شده است که نانونقره می‌تواند در اندام‌های مختلف سمیت ایجاد نمایند و سبب آسیب اندام‌ها گردد.[29و30] اغلب مطالعات انجام شده در مورد سمیت نقره به صورت مصرف خوراکی، تزریقی و استنشاقی بوده است.[31-33] بنابراین از آنجا میزان سمیت نقره در تولیدات پزشکی مخصوص پوست به طور جامع شناسایی نشده است، در مطالعه حاضر سعی بر این بوده است که میزان سرمی نقره و اثرات حاد سمی نانو نقره بر هیستو پاتولوژی ارگان‌های (ریه، کبد، کلیه، مغز) در دو نوع پانسمان نانونقره آجی کت و اکتی کت در سوختگی درجه 2 عمقی در مدل حیوانی موش صحرائی بررسی شود.

یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که میزان سرم نقره خون در گروه پانسمان اکتی کت بیشتر بوده ولی اختلاف معنادار نبوده است. در مطالعات مختلف بر روی موش‌های صحرایی، تغییرات هماتولوژیک خون، بعد از مصرف خوراکی، استنشاق و نیز تزریق درون وریدی نانو ذرات نقره مورد بررسی قرار گرفت. **Kim** و همکارانش بعد از بررسی مصرف خوراکی نانو ذرات نقره گزارش دادند که هیچ اختلاف آماری قابل توجهی در اغلب پارامترهای خونی گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل وجود ندارد.[34]

همچنین در مطالعه‌ای دیگر بعد از مصرف خوراکی غلظت‌های مختلف نانو ذرات نقره در بررسی اغلب پارامترهای خونی نتیجه مشابهی مشاهده شد به علاوه در بررسی فاکتورهای خونی پس از استنشاق غلظت‌های مختلف

www.SID.ir

Archive of SID

نانو ذرات نقره در زمان‌های متفاوت نتایج مشابهی گزارش شده است.[35و36]

استفاده از پانسمان‌های حاوی نانوذرات نقره جهت درمان سوختگی باعث جذب این ذرات در خون می‌شوند.[37] که این یافته با مطالعه **Pronk** و همکارانش بر روی بیماران سوختگی تحت درمان با اکتی کت مورد تأیید قرار گرفت.[38] نتایج این تحقیقات تا حدودی با مطالعه حاضر همخوانی دارند.

در مطالعه **Kim** و همکارانش مشاهده شد که نانونقره در اندام‌های مختلف از جمله کلیه انباشته می‌گردد، اما اختلاف معناداری در مقدار کراتینین و نیتروژن اوره خون مشاهده نگردید.[35] مطالعات دیگری نیز در بررسی سمیت مصرف خوراکی غلظت‌های مختلف نانو نقره نتایج مشابهی در مورد پارامترهای عملکردی کلیه گزارش کردند که این یافته‌ها در مورد مطالعه حاضر نیز صدق می‌کند.[36و39]

در مطالعه حاضر در بررسی ارتباط بین سطح سرمی نقره و تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی نشان‌دهنده بیشتر بودن سمیت کبدی در گروه آجی کت بوده است. **Bidgoli** و همکارانش در سال 2012 مطالعه‌ای را برای ارزیابی سمیت پوشش‌های نانوسیلور در زخم سوختگی موش صحرائی انجام دادند و نتایج این مطالعه نیز همانند تحقیق حاضر نشان داد که اثرات سمی یدر کبد حیوان وجود داشته است.[40] در مطالعه‌ای دیگر در سال 2011 توسط **Korani** و همکارانش سمیت نانوسیلور را در زخم‌های حاد و مزمن خوکچه را بررسی کردند و مشابه مطالعه حاضر اختلالات هیستوپاتولوژی در کبد و برخلاف این مطالعه این تغییرات غیرطبیعی در پوست و طحال حیوان نیز دیده شده بود.[41]

در مطالعات مشابهی[38-41] که روی پانسمان انجام شده است، نتایج هیستوپاتولوژی در همه ارگان‌ها ارزیابی نشده‌اند، اما در مطالعه حاضر سعی بر این بوده که به طور همزمان میزان سرمی نقره در همه ارگان‌ها آزمایش و با یکدیگر مقایسه گردند.

همچنین در مطالعات قبلی بررسی‌ها فقط روی یک نوع پانسمان نانونقره انجام شده بود در حالی که در مطالعه ما دو نوع پانسمان مختلف مورد بررسی قرار گرفتند.

مطالعه حاضر ثابت کرد که پانسمان‌های مورد مطالعه قابلیت ایجاد سمیت کبدی را دارد. اما به نظر نمی‌رسد که تنها پانسمان منجر به سمیت و ایجاد پاتولوژی در کبد شده باشد و فاکتورهای دیگری در این مورد نقش دارد از جمله وزن، مقاومت میزبان، ایمنی و ... اما با افزایش میزان نقره خون شدت آسیب هم افزایش می‌یابد. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری روی این پانسمان و محصولات مشابه صورت گیرد تا ایمنی آنها بر انسان و محیط زیست اثبات گردد. زیرا حتی با وجود شباهت‌هایی که بین ساختار بدن انسان و حیوانات وجود دارد ولی امکان تعمیم نتایج مطالعات حیوانی به انسان نیست.

www.SID.ir

Archive of SID

Abstract:

The Comparison of Silver Serum Levels and Acute Toxic Effects of Nano-Silver on Histopathology of Organs (Lungs, Liver, Kidney, Brain) in Two Types of AgiCoat and Acticoat Dressings on Second-Degree Deep Burn in Rat

***Jafarnejad B. MD*[*], *Karimi H. MD*[**], *Hafezi F. MD. FACS*[**], *Fatemi M. J. MD*[**]**

***Zare Mehrjardi A. MD*[***], *Saberi M. MD*[****]**

(Received: 1 Sep 2016 Accepted: 25 Des 2016)

Introduction & Objective: Antimicrobial resistance is a major problem that imposes high costs on burn patients. Therefore, selection of newer methods in order to deal with complications and side effects such as infection or delay in wound healing is needed. The aim of this study was to compare Silver serum levels and acute toxic effects of Nano-silver on histopathology of organs (lungs, liver, kidney, brain) in two types of AgiCoat and Acticoat dressings on second-degree deep burn in rat.

Materials & Methods: This is an experimental study conducted at animal laboratory of Hazrat Fatima Hospital in 1394. We divided 24 Sprague-Dawley male rats weighing 300 to 350 randomly into two groups. After burning dorsal skin of rats in the first and the second group, their dressings were changed every three days with AgiCoat and Acticoat respectively. After 14 days, we sent blood samples taken from heart, liver, kidneys, lungs and brain and a sample from dorsal skin of the rat to the lab in order to do histopathological examinations. Then the data were analyzed using by SPSS software, version 20 and one-sample, independent-sample test and ANOVA.

Results: The results of this study showed that the level of silver serum per Microgram per Liter in the Agicoat group was 17.644±20.371 and in the Acticoat group was 21.800±12.199 and was a significant difference (AgiCoat = 0.017) (Acticoat = $P < 0.001$). However, in terms of silver serum levels in two groups, there was no significant difference ($P = 0.551$). Examination of The relationship between the level of silver serum and histopathological changes in liver showed that hepatotoxicity of Agicoat compared to Acticoat was higher and the different was significant ($P = 0.002$).

Conclusions: These dressings can cause toxicity and liver pathology. Although it does not seem only dressings cause this problem. Other factors such as weight, host resistance, immune system and etc should be considered important. Since the increase in blood silver would lead to an excessive injury, we recommend further studies on these dressings and similar products.

Key Words: Toxicity, Nano-Silver, Second-Degree Deep Burn

[*] *Resident of Plastic and Reconstructive Surgery, Hazrat Fatima Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

[**] *Professor of Plastic & Reconstructive Surgery, Burn Research Center, Iran University of Medical Sciences, Hazrate Fateme Hospital, Tehran, Iran*

[***] *Associate Professor of Pathology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

[****] *Assistant Professor of Community Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Medicine ,Quran and Hadith Research Center, Tehran, Iran*

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1. Jemec GB, Gniadecka M, Ulrich J. Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound. European journal of dermatology: EJD. 2000 Aug; 10(6): 492-7.
2. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. New England journal of medicine. 1999 Sep 2; 341(10): 738-46.
3. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. International wound journal. 2006 Dec 1; 3(4): 282-94.
4. Wright JB, Lam K, Hansen D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. American journal of infection control. 1999 Aug 31; 27(4): 344-50.
5. Logsetty S, Heimbach DM. Modern techniques for wound coverage of the thermally injured upper extremity. Hand clinics. 2000 May; 16(2): 205-14.
6. Fraser JF, Bodman J, Sturgess R, Faoagali J, Kimble RM. An in vitro study of the anti-microbial efficacy of a 1% silver sulphadiazine and 0.2% chlorhexidine digluconate cream, 1% silver sulphadiazine cream and a silver coated dressing. Burns. 2004 Feb 29; 30(1): 35-41.
7. O'Neill MA, Vine GJ, Beezer AE, Bishop AH, Hadgraft J, Labetoulle C, Walker M, Bowler PG. Antimicrobial properties of silver-containing wound dressings: a microcalorimetric study. International journal of pharmaceutics. 2003 Sep 16; 263(1): 61-8.
8. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. Journal of pharmaceutical sciences. 2008 Aug 1; 97(8): 2892-923.
9. Atiyeh BS, Hayek SN, Gunn SW. New technologies for burn wound closure and healing-review of the literature. Burns. 2005 Dec 31; 31(8): 944-56.
10. Klasen HJ. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. Burns. 2000 Mar 31; 26(2): 131-8.
11. Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ, Kim SH, Park YK, Park YH, Hwang CY, Kim YK. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2007 Mar 31; 3(1): 95-101.
12. Ung T, Liz-Marzán LM, Mulvaney P. Controlled method for silica coating of silver colloids. Influence of coating on the rate of chemical reactions. Langmuir. 1998 Jul 7; 14(14): 3740-8.
13. Brett DW. A discussion of silver as an antimicrobial agent: alleviating the confusion. Ostomy/wound management. 2006 Jan; 52(1): 34-41.
14. Vlachou E, Chipp E, Shale E, Wilson YT, Papini R, Moiemen NS. The safety of nanocrystalline silver dressings on burns: a study of systemic silver absorption. Burns. 2007 Dec 31; 33(8): 979-85.
15. White JM, Powell AM, Brady K, Russell-Jones R. Severe generalized argyria secondary to ingestion of colloidal silver protein. Clinical and experimental dermatology. 2003 May 1; 28(3): 254-6.
16. Hori K, Martin TG, Rainey P, Robertson WO. Believe it or not--silver still poisons! Veterinary and Human Toxicology. 2002 Oct; 44(5): 291-2.
17. Tsuji JS, Maynard AD, Howard PC, James JT, Lam CW, Warheit DB, Santamaria AB. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. Toxicological sciences. 2006 Jan 1; 89(1): 42-50.
18. Warheit DB, Borm PJ, Hennes C, Lademann J. Testing strategies to establish the safety of nanomaterials: conclusions of an ECETOC workshop. Inhalation toxicology. 2007 Jan 1; 19(8): 631-43.
19. Crosera M, Bovenzi M, Maina G, Adami G, Zanette C, Florio C, Larese FF. Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. International archives of occupational and environmental health. 2009 Oct 1; 82(9): 1043-55.
20. Paddle-Ledinek JE, Nasa Z, Cleland HJ. Effect of different wound dressings on cell viability and proliferation. Plastic and reconstructive surgery. 2006 Jun 1; 117(7S): 110S-8S.
21. Lam PK, Chan ES, Ho WS, Liew CT. In vitro cytotoxicity testing of a nanocrystalline silver dressing (Acticoat) on cultured keratinocytes. British journal of biomedical science. 2004 Jul 1; 61(3): 125.
22. Baroli B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality? Journal of pharmaceutical sciences. 2010 Jan 1; 99(1): 21-50.
23. Chen X, Schluesener HJ. Nanosilver: a nanoproduct in medical application. Toxicology letters. 2008 Jan 4; 176(1): 1-2.
24. Navarro E, Piccapietra F, Wagner B, Marconi F, Kaegi R, Odzak N, Sigg L, Behra R. Toxicity of silver nanoparticles to Chlamydomonas reinhardtii. Environmental science & technology. 2008 Oct 1; 42(23): 8959-64.
25. Blaser SA, Scheringer M, MacLeod M, Hungerbühler K. Estimation of cumulative aquatic exposure and risk due to silver: contribution of nano-functionalized plastics and textiles. Science of the total environment. 2008 Feb 15; 390(2): 396-409.
26. Chang AL, Khosravi V, Egbert B. A case of argyria after colloidal silver ingestion. Journal of cutaneous pathology. 2006 Dec 1; 33(12): 809-11.
27. Burd A, Kwok CH, Hung SC, Chan HS, Gu H, Lam WK, Huang L. A comparative study of the cytotoxicity of silver-based dressings in monolayer cell, tissue explant, and animal models. Wound repair and regeneration. 2007 Jan 1; 15(1): 94-104.
28. Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxity of silver: implication for clinical wound care. Burns. 2004 Mar 31; 30(2): 140-7.
29. Vlachou E, Chipp E, Shale E, Wilson YT, Papini R, Moiemen NS. The safety of nanocrystalline silver

www.SID.ir

Archive of SID

dressings on burns: a study of systemic silver absorption. Burns. 2007 Dec 31; 33(8): 979-85.
30. Cuttle L, Naidu S, Mill J, Hoskins W, Das K, Kimble RM. A retrospective cohort study of Acticoat™ versus Silvazine™ in a paediatric population. Burns. 2007 Sep 30; 33(6): 701-7.
31. Stebounova LV, Adamcakova-Dodd A, Kim JS, Park H, O'Shaughnessy PT, Grassian VH, Thorne PS. Nanosilver induces minimal lung toxicity or inflammation in a subacute murine inhalation model. Part Fibre Toxicol 2011; 8(1): 5.
32. Hollinger MA. Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals. Crit Rev Toxicol 1996; 26(3): 255-60.
33. Tang J, Xi T. Status of biological evaluation on silver nanoparticles. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 2008; 25(4): 958-61.
34. Kim YS, Kim JS, Cho HS, Rha DS, Kim JM, Park JD, et al. Twenty eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. Inhal Toxicol 2008; 20(6): 575-83.
35. Kim YS, Song MY, Park JD, Song KS, Ryu HR, Chung YH, et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. Part Fibre Toxicol 2010; 7(1): 20.
36. Maneewattanapinyo P, Banlunara W, Thammacharoen C, Ekgasit S, Kaewamatawong T. An evaluation of acute toxicity of colloidal silver nanoparticles. J Vet Med Sci 2011; 73(11): 1417-23.
37. Trop M, Novak M, Rodl S, Hellbom B, Kroell W, Goessler W. Silver coated dressing Acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient. J Trauma 2006; 60(3): 648-52.
38. Pronk M, Wijnhoven S, Bleeker E, Heugens E, Peijnenburg W, Luttik R, et al. Nanomaterials under REACH. Nanosilver as a case study, RIVM rapport 2009.
39. Park E-J, Bae E, Yi J, et al. Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles. Environ Toxicol Pharmacol 2010; 30: 162-8.
40. Bidgoli SA, Mahdavi M, Rezayat SM, Korani M, Amani A, Ziarati P. Toxicity assessment of nanosilver wound dressing in Wistar rat. Acta Medica Iranica. 2013 Apr 1; 51(4): 203.
41. Korani M, Rezayat SM, Gilani K, Bidgoli SA, Adeli S. Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig. Int J Nanomedicine. 2011 Jan 1; 6(1): 855-62.
42. Hafezi F, Rad HE, Naghibzadeh B, Nouhi A, Naghibzadeh G. Actinidia deliciosa (kiwifruit), a new drug for enzymatic debridement of acute burn wounds. Burns. 2010 May 31; 36(3): 352-5.

www.SID.ir