یازدهمین کنگره ملی سراسری
فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران
11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran
senaconf.ir

تأثیر استفاده از نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم در التیام زخم: یک مقاله مروری

مهناز قوسی(نویسنده مسئول)[۱]، فرشاد قلعه خانی[۲]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاهGhowsi.Mahnaz@gmail.com

[۲] مرکز تحقیقات علوم دارویی مؤسسه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاهghalekhani73@outlook.com

چکیده

استفاده از مواد ضدباکتری برای جلوگیری از عفونت زخم و ضد عفونی کردن ابزارهای پزشکی اهمیت زیادی دارد. نانوذرات دی اکسید تیتانیوم فعالیت ضدباکتریایی قوی در برابر باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت دارند. در استفاده از نانو دی‌اکسید تیتانیوم در ترمیم زخم از اثر فوتوکاتالیستی آن برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن به منظور هدف قرار دادن باکتری‌های موجود در عفونت‌های زخم بهره‌برداری می‌شود. این مطالعه مروری بر کاربرد نانوذرات دی اکسید تیتانیوم در بهبود التیام زخم متمرکز شده است.

واژه‌های کلیدی

التیام زخم، نانوذرات دی اکسید تیتانیوم، خواص ضد باکتریایی

۱. مقدمه

التیام زخم یکی از مهم‌ترین چالش‌های پزشکی در جهان است و در سال‌های اخیر تحقیقات درباره کاربرد نانوتکنولوژی برای بازسازی بافت‌های آسیب دیده توجه زیادی را به خود جلب کرده است. استفاده از پوشش زخم می‌تواند به جلوگیری از عفونت کمک کرده و به طور موقت عملکردی شبیه پوست داشته باشد. فرایند التیام زخم شامل چهار مرحله است: بند آمدن خونریزی، التهاب، تکثیر و ری-مدلینگ[۱].

در فرایند ترمیم زخم فازهای مختلفی شامل انقباض، اپیتلیالی شدن، گرانوله شدن و کلاژنه شدن دیده می‌شود. در این فرایند ابتدا فاز اولیه التهابی آغاز می‌شود که در ادامه آن تکثیر فیبروبلاست‌ها، تشکیل رشته‌های کلاژن و جمع شدن (انقباض زخم) رخ می‌دهد. این فرایندها به طور همزمان اما مستقل از یکدیگر رخ می‌دهند[۲].

در این میان، ایجاد عفونت در زخم‌ها با قارچ‌ها یا باکتری-های گرم منفی مثل *pseudomonas aeroginosa* و یا باکتری‌های گرم مثبت مثل گونه‌های *staphylococcus* می‌تواند طول دوره درمان و هزینه‌های درمان زخم‌ها را افزایش دهد. ترمیم سریع با حداقل میزان تشکیل بافت اسکار از مهمترین اهداف در التیام زخم‌ها هستند [۱].

نانومواد اکسید فلزی[1] دارای خواص عالی در سیگنال دادن به بازسازی کلاژن بوده، و نیز در داخل بدن سمیت کمی داشته و باکتریواستاتیک و باکتری کش هستند و موجب مهار باکتری‌ها در زخم می‌شوند. دی اکسید تیتانیوم (TiO_2) یکی از مهمترین ترکیبات در بین مواد است و زمانی که به شکل نانو در می‌آید (برای مثال به شکل نانوذرات، نانومیله‌ها و نانولوله‌ها) ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، مکانیکی و بیولوژیکی جدیدی را از خود نشان می‌دهد[۳].

دی اکسید تیتانیوم، یکی از اکسیدهای معدنی است که ویژگی های خاص و منحصر به فردی مانند اثرات الکتریکی و اثر فوتوکاتالیستی متعدد با کاربردهای گوناگون دارند [۴]. مهم‌ترین حوزه‌های کاربردی نانوذرات دی اکسید تیتانیوم تخلیص، ضدعفونی کردن، تولید سرامیک خاص ، لوازم آرایشی، فوتوکاتالیزور، تخریب سلول های تومور و ایجاد پوشش محافظ در برابر UV است [۴].

نانوذرات دی اکسید تیتانیوم فعالیت ضدباکتریایی قوی در برابر باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت دارند و در برابر خوردگی مقاوم هستند [۱].

این مطالعه مروری با هدف بررسی منابع علمی در مورد استفاده از نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم در پوشش زخم انجام شد.

۲.مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، نویسندگان با استفاده از کلمات کلیدی نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم، پوشش زخم، و خواص ضدباکتریایی به جستجوی منابع الکترونیکی پرداختند که توسط محققین مختلف در مجموعه Google با زبان انگلیسی چاپ شده بودند.

۳. نتایج و بحث

۱.۳. خواص ضدباکتریایی دی‌اکسید تیتانیوم

نانوذره‌ی دی اکسید تیتانیوم یک ماده زیست سازگار است و گزارش شده که از نظر زیستی فعال است و دارای درجه خاصی از اثرات باکتریواستاتیک است [۵]. نسبت سطح به حجم نانوذرات دی اکسید تیتانیوم می تواند فعالیت ضدمیکروبی را افزایش داده و برهمکنش این نانوذرات فلزی با محیط اطراف را افزایش دهد [۶].

نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم فعالیت ضد میکروبی و ضد بیوفیلمی در برابر میکروارگانیسم‌هایی مثل باکتری‌ها، قارچ‌ها، انگل‌ها و ویروس‌ها دارند. FDA مصرف دی‌اکسید تیتانیوم در غذا، داروها، و مواد آرایشی را تایید کرده است. فعالیت فوتوکاتالیتیکی نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم و اثرات اندازه کوانتوم موجب شده تا آنها برای کاربردهای ضد میکروبی از جمله تصفیه هوا، تخلیص آب و پوشش های ضد میکروبی روی وسایل زیست پزشکی ایده آل باشند [۶].

۲.۳. تأثیر استفاده از نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم در التیام زخم

در سال‌های اخیر به منظور کاهش بار میکروبی زخم و کاهش شانس عفونت، محققان زیادی به دنبال تولید مواد جدید برای استفاده در تهیه پوشش‌های زخم هستند که در این میان، فوتوکاتالیز هتروژن مبتنی بر ذرات دی‌اکسید تیتانیوم و نور ماورائ بنفش مورد توجه قرار گرفته است. میان کنش بین آب و دی‌اکسید تیتانیوم فعال شده با نور، موجب تولید رادیکال‌های هیدروکسیل می‌شود و کارایی این واکنش از طریق تعداد جایگاه‌های دی‌اکسید تیتانیوم فعال شده با نور قابل کنترل است. هم‌چنین، دی اکسید تیتانیوم می‌تواند به طور مستقیم اکسیژن یا مواد آلی را اکسید کند. علاوه بر این رادیکال‌های آزاد به طور فعال، پاسخ‌های ایمنی را را تعدیل می‌کنند، ماکروفاژها

[1] Metal oxide nanomaterials

را فعال می‌سازند و فرایند التیام زخم را تحریک می‌کنند. این ویژگی‌ها موجب می‌شود تا دی اکسید تیتانیوم یک ماده امیدوار کننده برای تولید نسل بعدی پوشش‌های زخم زیست فعال باشد [۷].

استفاده از مواد آنتی‌سپتیک مثل ید و نقره و آنتی بیوتیک‌هایی مثل نئومایسین بار میکروبی زخم را کاهش داده و شانس عفونت را کم می‌کند اما استفاده از یون نقره در پوشش زخم هزینه بالایی دارد که موجب کم شدن موفقیت بالینی آن شده است و نیز برخی از بیماران به آن حساسیت دارند. هم‌چنین یون نقره نمی‌تواند همراه با مواد اکسید کننده‌ای مثل محلول‌های هیپوکلریت یا پراکسید هیدروژن استفاده شود و نیز در حین بررسی با اشعه ایکس، سونوگرافی و MRI قابل استفاده نیست [۷]. نانو تیتانیوم به دلیل توانایی آن در جذب و هماهنگی پروتئین‌ها و فسفولیپیدها بر روی سطح خود، در هنگام غوطه‌ور شدن در مایعات بیولوژیکی به سرعت با پروتئین ها پوشانده می‌شود. جذب فسفولیپیدها یکی از عوامل هدایت کننده اتصال سلول‌ها و پیوند شدن روی بافت در حال رشد روی یک ایمپلنت است [۸]. بررسی‌ها نشان داده است که در تاریکی، هیچ سمیت یا سمیت ناچیزی اساساً با هر شکلی از نانو تیتانیوم مرتبط نیست. سمیت ظاهری، به‌ویژه آسیبDNA ، هم برای سلول‌های انسانی و هم برای میکروارگانیسم‌ها، مانند میکرو جلبک‌ها، در حضور ذرات بسیار کریستالی بزرگ‌تر (بیش از ۲۵ نانومتر) و تحت تابش اشعه ماوراء بنفش و نور مرئی قابل مشاهده است که با ویژگی‌های فوتوکاتالیتیکی دی‌اکسید تیتانیوم نانو ارتباط دارد. کاربرد نانو دی‌اکسید تیتانیوم در ترمیم زخم بر بهره‌برداری از اثر فوتوکاتالیستی آن برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن به منظور هدف قرار دادن باکتری‌های موجود در عفونت‌های زخم متمرکز بوده است. برای تقویت اثر باکتری‌کشی تیتانیوم از طریق اثرات فوتوشیمیایی، پیوند تیتانیوم بر روی پارچه‌ها و نانوکامپوزیت‌های پلیمری متخلخل (آب دوست) انجام شده که کاربردهای زیادی دارند [۸].

در یک مطالعه روی مدل زخم سوختگی در موش نشان داده شد که titanium dioxide (TiO_2) nanoparticle (NP)/Gelatin موجب تسریع بهبود زخم سوختگی می‌شود و احتمالاً از طریق تحریک رگ‌زایی، تکثیر فیبروبلاست و تشکیل بافت گرانوله در مراحل اولیه موجب این کار می‌شود. علاوه بر این، تسریع ترمیم زخم با انقباض زودتر زخم و پایداری ناحیه آسیب دیده توسط بازآرایی بافت گرانوله و فیبرهای کلاژن همراه بود [۹].
پوشش‌های غشاء پلی یورتان به دلیل قدرت فیزیکی خوب، مقاومت در برابر سائیدگی، و سازگاری با بافت‌ها از نظر تجاری مرسوم هستند. در یک مطالعه ، چن و همکاران. (۲۰۱۱) گزارش کردند که غشای پلی یورتان مبتنی بر TiO_2 به عنوان یک ماده پانسمان زخم دارای خواص عالی است [۱۰].

هم‌چنین، وو و همکاران (۲۰۱۵) و آرچانا و همکاران (۲۰۱۳) کامپوزیت و فیلم دولایه ای که مبتنی بر نانوساختار TiO2 بود ساختند و برای کاربرد در ترمیم زخم مورد استفاده قرار گرفت. نتایج مطالعه آنها نشان داد که ترکیب کیتوزان و پکتین با نانوساختار TiO_2 فعالیت ضد میکروبی بالایی ایجاد کرده و قدرت کششی را افزایش داده، و موجب القاء انعقاد خون شده، و در بندآوردن خونریزی مؤثر است و خواص فیزیکوشیمیایی و زیست سازگاری خوبی داشته و موجب التیام سریعتر زخم شد [۱۱, ۱۲].

در یک مطالعه نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم به منظور افزایش خواص مکانیکی، ضد میکروبی و زیست سازگاری با بیوپلیمرهای gellan gum ترکیب شدند و یک بیوفیلم ایجاد شد که از آن به عنوان پوشش زخم استفاده گردید. نتایج آنان نشان داد که این بیوفیلم موجب التیام سریعتر زخم در مدت ۱۴ روز شده و روی سلول‌های فیبروبلاستی موش سمیت سلولی نداشت. در آن مطالعه قرارگیری نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم در gellan gum موجب افزایش خواص ضدباکتریایی، زنده‌مانی سلولی و تکثیر سلولی شد و این به دلیل تولید گونه-های اکسیژن واکنشگر بوسیله نانوذرات تیتانیوم بود [۳].

در یک مطالعه دیگر تأثیر نانوکامپوزیت دی‌اکسید تیتانیوم / ژلاتین در ترمیم زخم در موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت و نانوذرات دی-اکسید تیتانیوم / کامپوزیت ژلاتین در بهبود زخم، تسریع و تکثیر فیبروبلاست در روزهای اولیه مراحل بهبودی نتایج خوبی را ارائه داد [۴].

در یک مطالعه دیگر نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم با استفاده از گیاه *Origanum vulgare* سنتز شدند و نتایج آن نشان داد که این نانوذرات در بسته شدن زخم، هیستوپاتولوژی و پروفایل پروتئین، فعالیت قابل توجهی در بهبود زخم در موش‌های صحرایی آلبینو دارند [۱۳].

در یک مطالعه in vivo دیگر تأثیر کاربرد نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم پراکنده شده در یک محلول، بر روی زخم سوختگی رت‌ها مورد بررسی قرار گرفت و نتایج آن نشان داد که در صورت تیمار زخم سوختگی با این محلول، یک پوسته چسبنده قوی از یک نانوکامپوزیت تشکیل می‌شود که از عفونت و التهاب در ناحیه زخم جلوگیری کرده و در مقایسه با گروه کنترل تیمار نشده، باعث کاهش سریع‌تر مساحت ناحیه زخم می‌شود. هم‌چنین، در این مطالعه آزمایشگاهی، برهمکنش بین خون انسان و نانوذرات تیتانیوم منجر به افزایش غلظت TiO_2 در مواد ژل کامپوزیتی نسبتاً متراکم تشکیل شده گردید. از نظر نویسندگان، مهم‌ترین نتیجه در بکارگیری این محلول نانوذرات دی اکسید تیتانیوم، بهبود بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده همراه با کاهش قابل‌توجه در تشکیل اسکار و ناهنجاری‌های رنگ پوست بود [۸].

در یک مطالعه، کارایی ترمیم زخم نانوکامپوزیت سلولز باکتریایی-نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم ($BC\text{-}TiO_2$)[۲] با استفاده از مدل زخم موش سوخته $BALB^c$ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که این نانوکامپوزیت در برابر Escherichia coli و Staphylococcus aureus اثر ضد باکتریایی قوی دارد و موجب افزایش سرعت ری اپیتلیالیزیشن و افزایش سرعت انقباض زخم شد[۱۴].

دی اکسید تیتانیوم، به ویژه به شکل آناتاز، در زیر نور فرابنفش یک فوتوکاتالیزور است. اخیراً مشخص شده است که دی اکسید تیتانیوم، هنگامی که با یون های نیتروژن ترکیب می‌شود، همچنین در زیر نور مرئی یک فوتوکاتالیزور است. پتانسیل اکسیداتیو قوی روزنه‌های مثبت آن، آب را اکسید می‌کند تا رادیکال‌های هیدروکسیل ایجاد کند که می‌توانند باکتری‌های موجود در زخم را هدف قرار دهند. همچنین دی اکسید تیتانیوم می تواند اکسیژن یا مواد آلی را مستقیماً اکسید کند. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده که رادیکال‌های آزاد به طور فعال پاسخ های ایمنی را تعدیل می‌کنند، ماکروفاژها را فعال می‌کنند و روند بهبودی را تحریک می‌کنند. بنابراین، دی اکسید تیتانیوم یکی از مواد امیدوار کننده برای توسعه نسل بعدی، پانسمان های زخم زیست فعال است [۷]. خواص فوق آبدوست و فوتوکاتالیستی، ماهیت شیمیایی پایدار، و زیست سازگاری نانوذرات دی اکسید تیتانیوم، آنها را به یک کاندیدای ایده آل برای تولید محصولات مراقبت از پوست نوآورانه تبدیل می‌کند [۱۴].

۳.۳. برخی از محدودیت‌ها و خطرات بالقوه استفاده از نانوذرات تیتانیوم برای بدن

علی‌رغم ویژگی‌های بسیار مفید نانوذرات تیتانیوم در پزشکی، ساختار کریستالیو اندازه ذره و پوشانیدن آن، می‌تواند بر بار سطحی، ته نشینی و در نتیجه سمیت این نانوذرات اثر گذار باشد. مطالعات in vitro و in vivo گذشته نشان داده که نانوذرات دی اکسید تیتانیوم می توانند چرخه سلولی را تغییر داده و ساختار غشاهای هسته‌ای و فرایند آپوپتوز سلولی را تغییر دهند و به ساختار DNA آسیب برسانند و با اپیتلیوم روده کوچک که مسئول جذب مواد غذایی است میان کنش داشته باشد. آنها می‌توانند در عضله قلبی، لوله گوارش، ریه‌ها، کلیه‌ها و طحال تجمع پیدا کنند و نیز هومئوستازی گلوکز و لیپید در موش و رت‌ها را به هم بریزند[۱۵].

---

[2] Bacterial cellulose–TiO 2 nanocomposites

اثر سمی نانوذرات فلزی بسته به دوز، مسیر مصرف و بافت هدف متغیر است [۱۶]. فعالیت ضدمیکروبی عصاره‌های گیاهی در ترکیب با فعالیت ضد میکروبی ذاتی و فعالیت فوتوکاتالیتیکی، توان نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم به عنوان عوامل ضد میکروبی را افزایش می‌دهد. با این‌حال، گونه‌های اکسیژن فعال تولید شده با نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم می‌توانند اجزای غشای سلولی را تخریب کنند [۱۶].

۴. نتیجه‌گیری

مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که نانو دی‌اکسید تیتانیوم به دلیل اثر فوتوکاتالیستی آن برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن به منظور هدف قرار دادن باکتری‌های موجود در عفونت‌های زخم، اثرات ضد باکتریایی خوبی دارد که می‌تواند در بهبود فرایند ترمیم زخم مؤثر باشد. استفاده از نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم در التیام زخم به‌طور بالقوه یک تلاش کم هزینه با بازده بالا است که به عنوان دفاع خط اول در برابر آلودگی زخم و عفونت دارای مزایای بزرگی است و می‌تواند به عنوان یک راهبرد مؤثر برای پاکسازی زخم و مصارف بهداشتی باشد.

منابع

[1] Sivaranjani, V., Philominathan, P., 2016. Synthesize of Titanium dioxide nanoparticles using Moringa oleifera leaves and evaluation of wound healing activity. Wound Medicine, 12:1-5.

[2] Venkatanarayana, D., Kumar, A.S., Lakshmi, S.M., 2010. Review on natural wound healing agents. Int J Phytopharmacy Res, 1:1-4.

[3] Ismail, N.A., Amin, K.A.M., Majid, F.A.A., Razali, M.H., 2019. Gellan gum incorporating titanium dioxide nanoparticles biofilm as wound dressing: Physicochemical, mechanical, antibacterial properties and wound healing studies. Materials Science and Engineering, 103:109770.

[4] Nikpasand, A., Parvizi, M.R., 2019. Evaluation of the effect of titatnium dioxide nanoparticles/gelatin composite on infected skin wound healing; an animal model study. Bulletin of Emergency & Trauma, 7:366.

[5] Lifen, L., John, B., Yeung, K.L., 2009. Non-UV germicidal activity of fresh TiO2 and Ag/TiO2. Journal of environmental sciences, 21:700-706.

[6] Seil, J.T., Webster T.J., 2012. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. International journal of nanomedicine, 7:2767.

[7] Haugen, H., Lyngstadaas, S., 2016. Antibacterial effects of titanium dioxide in wounds. Wound healing biomaterials: Elsevier, p. 439-450.

[8] Seisenbaeva, G.A., Fromell, K., Vinogradov, V.V., Terekhov, A.N., Pakhomov, A.V., Nilsson, B., et al., 2017. Dispersion of TiO2 nanoparticles improves burn wound healing and tissue regeneration through specific interaction with blood serum proteins. Scientific reports, 7:1-11.

[9] Javanmardi, S., Ghojoghi, A., Divband, B., Ashrafi, J., 2018. Titanium dioxide nanoparticle/gelatin: a potential burn wound healing biomaterial. Wounds, 30:372-379.

[10] Chen, Y., Yan, L., Yuan, T., Zhang, Q., Fan, H., 2011. Asymmetric polyurethane membrane with in situ-generated nano-TiO2 as wound dressing. Journal of Applied Polymer Science. 119:1532-1541.

[11] Archana, D., Dutta, J., Dutta, P., 2013. Evaluation of chitosan nano dressing for wound healing: Characterization, in vitro and in vivo studies. International journal of biological macromolecules, 57:193-203.

[12] Woo, C.H., Choi, Y.C., Choi, J.S., Lee, H.Y., Cho, Y.W., 2015. A bilayer composite composed of TiO2-incorporated electrospun chitosan membrane and human extracellular matrix sheet as a wound dressing. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 26:841-854.

[13] Sankar, R., Dhivya, R., Shivashangari, K.S., Ravikumar, V., 2014. Wound healing activity of Origanum vulgare engineered titanium dioxide nanoparticles in Wistar Albino rats. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 25:1701-1708.

[14] Khalid, A., Ullah, H., Ul-Islam, M., Khan, R., Khan, S., Ahmad, F., et al., 2017. Bacterial cellulose–TiO 2 nanocomposites promote healing and tissue regeneration in burn mice model. RSC advances, 7:47662-47668.

[15] Baranowska-Wójcik, E., Szwajgier, D., Oleszczuk, P., Winiarska-Mieczan, A., 2020. Effects of titanium dioxide nanoparticles exposure on human health—a review. Biological Trace Element Research, 193:118-129.

[16] Fernando, S., Gunasekara, T., Holton, J., 2018. Antimicrobial Nanoparticles: applications and mechanisms of action.