

The Role of Ozone in the Treatment of Chronic Wounds

Izadi M. MD^{1,2}, Joneidi Jafari N. MD^{1,2}, Heydary B. MD^{1,2}
Asadi B. MD^{1,2*}, Olmedo J.C.P. ³ MD, Marques J.A. ³ MD

¹ Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Ozone Complementary Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Ozone Therapy Center, Pontevedra, Spain

Abstract

Ozone therapy has been performed to treat numerous diseases since long ago. Indications for therapy with ozone are increasing and evidence for its usefulness is growing. In the form of ozone/oxygen mixture, medical ozone is administered in various routes including auto-hemotherapy, intramuscular injection, enema, and topical applications using ozonized oils and water. Different conditions such as herniated disc, diabetic foot, age related macular degeneration, allergies, and rheumatoid diseases have benefited ozone therapy. Regarding its anti-bacterial and proliferative activity growing evidence suggests its efficacy in treating chronic wounds. Chronic wounds with various causes including diabetes, vascular diseases, chronic pressure, and osteomyelitis are increasing as the age of population increases. Chronic wounds are usually long-standing and have prolonged treatment periods with considerable costs and burdens. Medical ozone has potential anti-bacterial and proliferative activities. Increasing local blood supply, can increase the availability of oxygen and nutrients and assists repairing chronic wounds. Anti-bacterial properties of medical ozone along with its ability to activate the immune system can further aid wound healing. Describing the different mechanisms involved in wound healing by ozone therapy, it can propose new areas of research which can help solve a growing concern, named chronic wounds.

Keywords: Chronic Wound, Ozone Therapy, Wound Healing

نقش ازن در درمان زخم‌های مزمن

مرتضی ایزدی^{۱،۲}، نعمت‌الله جنیدی جعفری^{۱،۲}، بهنام حیدری^{۱،۲}، پیام اسدی^{۱،۲*}
جان کارلوس پرز اولمدو^۳، جی مارکوس^۳

^۱مرکز تحقیقات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
^۲مرکز تحقیقات کمک درمانی با ازن، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
^۳مرکز ازن درمانی، پوتنه ودر، اسپانیا

چکیده

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که شیوع زخم مزمن در جوامع در حال افزایش است. این بیماری همه ساله تعداد زیادی از افراد را مبتلا ساخته و به علت سختی درمان بار اقتصادی و اجتماعی قابل توجهی برای جوامع دارد. روند پیر شدن جمعیت‌ها و بیماری‌های مرتبط با سالمندی مانند دیابت، بیماری‌های شریانی و وریدی و تروماها علت اصلی این افزایش است. نقش ازن در درمان زخم‌های مزمن از سال‌ها پیش مطرح شده و مطالعاتی در این زمینه به انجام رسیده است. ازن، فرم ۳ اتمی اکسیژن گازی بی‌رنگ با بویی تند بوده که اولین بار در جنگ جهانی اول برای مقاصد درمانی در پزشکی مورد استفاده قرار گرفت. در آن زمان از این گاز جهت درمان گانگرن گازی در سربازان آلمانی مورد استفاده قرار گرفت. از آن زمان تا کنون روز به روز بر ارزش این ماده برای درمان بیماری‌ها افزوده می‌شود. در پزشکی این ماده عمدتاً به صورت مخلوط با اکسیژن و با غلظت‌های پایین مورد استفاده قرار می‌گیرد. تحقیقات نشان داده‌اند که این ماده با افزایش اکسیژن ناحیه‌ای، تحریک تولید فاکتورهای رشد، کنترل فرایندهای التهابی و نیز ایجاد اتساع عروقی در درمان تعدادی از بیماری‌ها نقش دارد. مکانیسم‌های دخیل در عملکرد ازن روی بافت‌های زنده می‌تواند در تسریع ترمیم زخم‌های مزمن توسط ازن نقش داشته باشد. با توجه به اینکه زخم‌های مزمن روند درمانی سخت و طولانی دارند، جست و جو برای یافتن راه‌های درمانی جدید اهمیت شایانی دارد.

کلیدواژه‌ها: زخم مزمن، درمان با ازن، بهبود زخم

مقدمه

زخم مزمن به زخمی اطلاق می‌شود که طی ۳ ماه مطابق با روند مرحله‌ای و زمان بندی مشخص به سمت بهبودی حرکت نکرده و ویژگی‌های ساختاری و عملکردی آن به حالت عادی یک بافت سالم برنگردد [۱، ۲]. هر زخمی بالقوه توانایی تبدیل به یک زخم مزمن را دارا می‌باشد. دیابت، نارسایی‌های عروقی اعم از اختلالات شریانی یا وریدی و نیز فشار مزمن بر یک ناحیه‌ی خاص از شایع‌ترین علل زخم‌های مزمن هستند [۱، ۲]. بیماری‌هایی نظیر دیابت و اختلالات عروقی سبب از هم گسیختگی پوست و موجب بروز زخم‌های مزمن به‌ویژه در سنین بالاتر می‌شوند که با توجه به روند رو به رشد افزایش متوسط سنی جمعیت در جوامع امروزی این بیماری‌ها نیز روند رو به رشدی داشته و در افزایش بروز زخم‌های مزمن نقش بسزایی را ایفا می‌کنند. زخم‌هایی از این دست به دلیل ماهیت مزمن و نیاز مداوم به پیگیری و اقدامات درمانی نیازمند تخصیص هزینه‌های بالایی چه از نظر اقتصادی و چه از نظر معنوی می‌باشند و همه ساله بار زیادی را به نظام سلامت در سطح دنیا تحمیل می‌کنند، به طوری که هزینه‌های درمانی قابل توجهی را به بار می‌آورند [۳].

گاز بی‌رنگ و ناپایدار ازن (O_3) از سه اتم تشکیل شده و به دلیل برخورداری از حالت‌های مزومریک ساختمان ناپایداری دارد. این گاز بوی بسیار تندی داشته و کشف آن به اواسط قرن نوزدهم میلادی بر می‌گردد [۴]. برای اولین بار در جنگ جهانی اول پزشکان آلمانی این گاز بدبو و بی‌رنگ را برای مقاصد درمانی مورد استفاده قرار دادند. این گاز اولین بار برای درمان گانگرن گازی در سربازان آلمانی در جنگ جهانی اول مورد استفاده قرار گرفت [۵]. با این حال این گاز تا چند سال گذشته بیشتر به‌عنوان یک محافظ برای زمین در برابر اشعه ماوراء بنفش در لایه استراتوسفر جو شناخته می‌شد و وجود آن در لایه تروپوسفر مضر و سمی تلقی می‌شد. نقش‌های درمانی این مولکول تا مدت‌ها مورد توجه واقع نمی‌شد، اما اثرات درمانی این مولکول در ترکیب با اکسیژن (O_2) در ساله‌ای اخیر مورد توجه قرار گرفته است [۶-۸]. در چند سال گذشته نحوه‌ی عملکرد و چگونگی تأثیر این گاز در فرایندهای درمانی تا حدودی مشخص شده و غلظت مؤثر این گاز به‌منظور به کارگیری آن در مقاصد درمانی به‌دقت تعیین شده است. از این رو خطر مسمومیت با آن به کمترین حد ممکن رسیده است. علاوه بر این تکنیک‌های استفاده از آن در بافت‌های مختلف پیشرفت چشمگیر و شگرفی داشته است [۵، ۶، ۹، ۱۰].

کاربرد ازن در طب به‌صورت اختصاصی به شکل مخلوط‌های بسیار رقیق شده‌ی ازن/اکسیژن به کار می‌رود که در غلظت‌هایی بین ۰.۰۵ و ۵ درصد حجمی ازن که تقریباً برابر با ۱ تا ۱۱۰ میکروگرم بر میلی لیتر است، وجود دارد. به‌کارگیری ازن در این محدوده‌ی غلظتی با در نظر گرفتن نکات ایمنی و نیز دستورالعمل‌های

مشخص شده در این زمینه، راهی تقریباً بی‌خطر در مقاصد درمانی به‌حساب می‌آید [۱۱]. در مطالعه‌ی پیش رو ابتدا مکانیسم‌های عملکرد ازن و روش‌های مختلف درمان با ازن را توضیح خواهیم داد سپس به‌اختصار به علل و درمان‌های رایج در زخم‌های مزمن اشاره کرده و نحوه‌ی عملکرد و تأثیر ازن در درمان این زخم‌ها را مورد بررسی قرار خواهیم داد.

تأثیرات ازن در بدن

درمان با ازن انجام شود و نیز بسته به طول درمان می‌تواند اثرات متفاوتی داشته باشد. این اثرات به‌طور خلاصه عبارت‌اند از:

اثرات ضد ویروسی، ضد قارچی، ضد باکتریایی و ضد انگلی: در فرم‌های گازی و محلول‌های ازنه، ازن می‌تواند خاصیت ضد میکروبی داشته باشد. در این حالات از غلظت‌های بالای ازن استفاده می‌شود. به‌علاوه ازن در این حالات می‌تواند موجب تقویت سیستم فاگوسیتی نیز شود [۱۲]. این ماده همچنین بر روی ویروس نقص ایمنی انسان نیز مؤثر بوده به گونه‌ای که پیشنهاد شده که از آن می‌توان در درمان کمکی علیه این ویروس بهره گرفت [۱۳]. مطالعات دیگر تأثیر این ماده را در از بین بردن تک یاخته‌ها مانند ژیاودیبا و کیست آن را نیز نشان داده‌اند [۱۴].

تأثیر ازن بر روی سیستم انعقادی: غلظت‌های متفاوت ازن تأثیرات متفاوتی بر سیستم انعقادی دارد. به گونه‌ای که ازن در غلظت‌های پایین موجب القای خاصیت فیبرینولیتیک و در غلظت‌های بالا جهت استعمال خارجی موجب افزایش خاصیت ترومبوتیک در خون می‌شود [۱۲].

تأثیر ازن بر سیستم ایمنی: ازن بر سیستم ایمنی نیز تأثیر دوگانه‌ای دارد. در غلظت‌های پایین ازن موجب فعال شدن مسیرهای وابسته به ایمنی ذاتی و ایمنی اختصاصی سلولی می‌شود و به این خاطر می‌تواند در درمان نقص‌های ایمنی ثانویه و سرطان استفاده شود. افزایش تولید سیتوکاین‌ها در این شرایط به‌طور عمده به علت تجمع ازبدهای روی غشای فاگوسیت هاست. این در حالی است که در غلظت‌های بالا این ماده موجب تجمع مواد حاصل از پراکسیداسیون لیپیدها شده که به‌نوبه خود فعالیت لنفوسیت‌های نوع T-helper را کاهش می‌دهد. این کاهش عملکرد در نهایت موجب تنظیم سیستم ایمنی به سمت کاهش تولید آنتی بادی‌ها شده و جنبه مهاری دارد. بر این اساس از ازن با غلظت بالا می‌توان در درمان بیماری‌های خود ایمنی مثل آرتریت روماتوئید استفاده کرد [۱۲].

تأثیر ازن بر روی فرایندهای التهابی: ازن در غلظت‌های بالا می‌تواند اثرات ضد التهابی داشته باشد. این ماده با مهار فاکتور هسته‌ای مربوط به ترجمه کاپا ب (NFκB) و القای فاکتور مربوط به اریترئوئید فاکتور ۲ (Nrf2) می‌تواند اثرات ضد التهابی گسترده‌ای داشته باشد. NFκB موجب القای فرایندهای التهابی متعدد شده و Nrf2 اثرات ضد التهابی شناخته شده‌ای دارد [۶]. از

همچنین اختلال در خون‌رسانی شریانی به دلیل آترواسکلروز عروق و نیز استاز و نارسایی وریدی در این بیماران بستر بافت‌ها را بیش از پیش برای ایجاد چنین زخم‌هایی فراهم می‌کند [۳، ۱۷]. در این بیماران زخم‌ها عموماً در مناطقی از پا ایجاد می‌شود که در معرض فشار و تروماهای کوچک متناوب قرار دارند.

نوروپاتی حرکتی نیز از طریق بر هم زدن تعادل میان نیروی عضلات اکستانسور و فلکسور اندام باعث ایجاد بدشکلی در اندام می‌شود. این دفورمیتی و تغییر شکل‌ها، تغییر محل وزن‌گذاری در اندام را سبب می‌شود. منطقه‌ی تحمل حداکثر فشار در کف پا پس از ایجاد دفورمیتی از نقاطی که به‌طور ذاتی برای این کار ساخته شده‌اند به نوک پا و قاعده انگشتان منتقل شده و این نقاط را تحت فشار و ترومای مداوم قرار می‌دهند. از سویی این عدم تعادل بین فلکسورها و اکستانسورها باعث تغییر موقعیت پدهای محافظتی کف پا شده و در نتیجه مفاصل بالای آن را در برابر آسیب حساس می‌کند [۳].

بروز نوروپاتی اتونوم نیز در فرایند ایجاد زخم بی‌تأثیر نیست. به‌طوری که با ایجاد اختلال در مکانیسم‌های مربوط به تعریق، باعث خشکی پا شده و آن را مستعد ایجاد زخم می‌کند. این خشکی خود می‌تواند باعث ایجاد فیشرهایی شود که زمینه را برای ایجاد پیشرفت زخم فراهم می‌کنند [۱۹].

بیماری‌های عروقی: مکانیسم اصلی در ایجاد زخم‌های شریانی به‌طور عمده ناشی از نرسیدن خون به بافت‌های انتهایی بدن می‌باشد. این زخم‌ها اغلب خشک و دردناک بوده و ظاهری نکروتیک دارند. نقص در سیستم خون‌رسانی موجب می‌شود تا این دسته از زخم‌ها به‌سختی بهبود یابند [۲۰، ۲۱].

زخم‌های وریدی در اثر استاز خون در وریدها به وجود می‌آیند. برخلاف زخم‌های شریانی که قاعده‌ای رنگ پریده دارند، قاعده‌ی این زخم‌ها اریتماتو و مرطوب می‌باشند. آدم ناشی از ترشح بیش از حد مایع میان بافتی، ورود گلبول‌های قرمز خون به فضای میان بافتی، تجمع هموسیدرین و در نتیجه هیپرپیگمانتاسیون و در نهایت زخم شدن پوست از جمله تغییراتی هستند که به دنبال استاز خون در وریدها اتفاق افتاده و باعث تغییرات بافتی و ایجاد زخم می‌شوند. این زخم‌ها عموماً حاشیه‌ای نامنظم داشته و می‌توانند بوی تند و زنده‌ای داشته باشند. محل شایع برای ایجاد زخم‌های وریدی قوزک داخلی پا می‌باشد [۲۱-۲۳].

زخم ناشی از فشار: همان‌طور که از نام‌گذاری این زخم نیز پیداست، فشار مزمن و طول کشیده بر یک منطقه‌ی مشخص از بدن علت اصلی ایجاد آن می‌باشد. این زخم‌ها عموماً در نقاطی ایجاد می‌شوند که زائده استخوانی زیر پوست وجود دارد. از جمله‌ی این مناطق در بدن می‌توان به ساکروم اشاره کرد [۳]. هر گونه بیماری‌ای که استراحت طولانی مدت در بستر را سبب شود و یا عللی نظیر کاهش سطح هوشیاری برای مدت طولانی (کما) می‌تواند زمینه ساز به وجود آمدن این گونه زخم‌ها باشد [۳].

سوی دیگر ازن در غلظت‌های پایین می‌تواند موجب اکسیداسیون پیوندهای دوگانه پروستاگلاندین‌ها و سایر مشتقات آراشیدونیک اسید شود. این تغییر برخلاف آنچه در مورد غلظت‌های بالای ازن ذکر شد می‌تواند موجب القای فرایندهای التهابی شود [۱۲].

خواص ضد درد ازن: برای خاصیت ضد درد ازن مکانیسم‌های مختلفی پیشنهاد شده است. از جمله آن‌ها می‌توان اکسیداسیون آلگوپپتیدها را نام برد که محصولات ناشی از اکسیداسیون آلبومین هستند. این پپتیدها شدت درد ارسال شده از پایانه‌های عصبی را کنترل می‌کنند [۱۲]. از طرفی خواص ضد التهابی ازن باعث کاهش مواد سمی حاصل از پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود. کاهش این مواد به‌نوبه خود باعث کاهش تخریب بافتی و کاهش درد می‌شود [۱۲].

خاصیت آنتی اکسیدانی و سم زدایی: یکی از مهم‌ترین اثرات ازن خاصیت آنتی اکسیدانی آن است. این ماده باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان مثل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز می‌شود [۱۲]. این خاصیت آنتی اکسیدانی اساس کاربرد این ماده در درمان بیماری‌های همراه با افزایش استرس اکسیداتیو مانند دیابت و پای دیابتی می‌باشد [۱۵]. همچنین با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی ازن و نقش آن در تقویت سیستم آنتی اکسیدانی بدن، این ماده باعث خنثی‌سازی مواد اکسیدانی و سموم شود [۱۲، ۶].

بهبود عملکرد عروقی و اکسیژن رسانی: ازن در هر غلظتی که باشد می‌تواند باعث افزایش تولید اکسیژن و افزایش دسترسی آن در بافت‌های بدن شود [۶، ۱۲]. درمان با ازن موجب افزایش سطح ۲ و ۳ بیس فسفو گلیسرات در گلبول قرمز شده که به‌نوبه خود موجب افزایش رها سازی اکسیژن از گلبول‌های قرمز می‌شود. از طرفی درمان با ازن با افزایش اتساع عروقی موجب افزایش خون‌رسانی به بافت شده و از این رو نه تنها اکسیژن بلکه سایر مواد مورد نیاز سلول برای متابولیسم را افزایش می‌دهد [۶]. درمان با ازن با تأثیر بر محصولات ناشی از اکسیداسیون لیپیدها موجب افزایش رها سازی مونوکسید نیتروژن از سلول‌های اندوتلیال شده که این واژودیلاتاسیون را سبب می‌شود [۵].

علل و مکانیسم‌های دخیل در ایجاد زخم‌های مزمن

دیابت: از شایع‌ترین علل نوروپاتی به‌خصوص در اندام‌ها دیابت شیرین می‌باشد. دیابت شیرین مسئول حدود دو سوم از آمپوتاسیون‌های غیر تروماتیک در نتیجه پای دیابتی است [۱۶]. نوروپاتی را به‌طور کلی می‌توان به ۳ دسته تقسیم کرد: حسی، حرکتی و اتونومیک. شایع‌ترین نوع نوروپاتی در افراد دیابتی نوروپاتی حسی بوده که از طریق اختلال در حس اندام و از بین بردن حس گرما، درد و فشار، اندام را مستعد ایجاد زخم می‌کند [۱۷]. مطالعات نشان داده‌اند که این افراد ۱۵ برابر بیشتر از افراد عادی در خطر ابتلا به زخم‌های اندام تحتانی قرار دارند [۱۸].

روش‌های مختلف ازن تراپی

از جمله روش‌های رایج در درمان با ازن می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

اتو هموتراپی ماژور: در این روش از بطری‌های شیشه‌ای خنثی (استریل و تحت خلأ) همراه با آنتی کوآگولانت استفاده می‌شود. این بطری از ۲۵۰-۵۰ میلی لیتر خون وریدی متعلق به بیمار پر می‌شود. خون بلافاصله با غلظت و حجم معینی از ازن بر اساس نوع بیماری و مرحله‌ی پیشرفت بیماری ترکیب شده و پس از آن از طریق وریدی به بدن بیمار بازگردانده می‌شود [۱۲، ۳۱، ۳۲].

اتو هموتراپی مینور: از این روش به منظور ایجاد یک اثر تحریکی در موارد ضعف ایمنی استفاده می‌شود. انجام این روش ساده و آسان به این صورت است که ۱۰-۵ میلی لیتر خون وریدی با غلظت و حجم مشخصی از ازن ترکیب و سپس به صورت عضلانی به بیمار تزریق می‌شود [۱۲، ۳۱، ۳۳].

تزریقات زیرجلدی، داخل جلدی، داخل عضله و داخل مفصلی: در تمامی این روش‌ها از مخلوط ازن-اکسیژن در فاز گازی استفاده می‌شود. کاربرد ازن در این حالت دارای اثرات ضد التهابی و ضد درد است [۱۲، ۳۱].

انمای رکتال با مخلوط ازن و اکسیژن: این تزریقات با سرنگ جانت و به کمک لوله مخصوص پلی کلر وینیل در حالی انجام می‌شود که بیمار به پهلو چپ خوابیده و زانوهایش را در شکم جمع کرده است. ۲ ساعت قبل از انجام این انما، آمادگی روده جهت بیمار انجام می‌شود. انمای رکتال با مخلوط ازن و اکسیژن در غلظت ۱۰-۶۰ میلی گرم در لیتر و با حجم ۱۰۰-۱۵۰ میلی لیتر بسته به پاتولوژی زمینه‌ای، سیر آن و مرحله بیماری انجام می‌گیرد [۱۲، ۳۱].

کیسه پلاستیکی حاوی ازن: این روش بیشترین اثر را در درمان زخم‌های چرکی، زخم بستر و زخم‌های ناشی از سوختگی دارد. قبل از انجام کار اندام تحتانی درگیر با آب یا سالیین مرطوب شده و سپس داخل یک کیسه پلاستیکی بدون منفذ قرار گرفته و بسته می‌شود. ابتدا کیسه از هوا کاملاً تخلیه شده و سپس تا رسیدن به فشار مضاعف از مخلوط گازی پر می‌شود و به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه در همین حالت باقی می‌ماند. در بیماران مبتلا به بیماری‌های عروقی در صورتی که سطح پوست درگیر نباشد ازن با غلظت بالا (۸-۶ mg/l) مورد استفاده قرار می‌گیرد. در موارد همراه با زخم‌های چرکی، زخم باید با گاز آغشته به سالیین یا آب ازونه پوشانده شود. در این روش غلظت ازن در ابتدا و جهت ضد عفونی کردن زخم ۶-۵ میلی گرم در لیتر بوده و در مرحله‌ی ایجاد بافت گرانولاسیون به ۲-۱ میلی گرم در لیتر کاهش می‌یابد [۱۲، ۳۱، ۳۳].

آب ازونه شده: ازن در غلظت ۵ میلی گرم در لیتر در یک بطری شیشه‌ای با آب مخلوط می‌شود. آب ازونه در شستشوی زخم‌های جراحی و ژنیکولوژی کاربرد وسیعی دارد. از آب ازونه همانند نوشیدن آب از راه دهان در بیماری‌های معده و روده نظیر ازوفازیت،

همان‌طور که اشاره شد، زخم‌های ناشی از فشار معمولاً روی قسمت‌های استخوانی بدن ایجاد می‌شوند. علت آن چربی اندک این مناطق و ضعف آن‌ها در محافظت از پوست است. از شایع‌ترین مناطق برای ایجاد چنین زخم‌هایی پاشنه‌ی پا و باسن هستند. از دیگر مناطق شایع می‌توان به قاعده ستون فقرات، کتف، پشت و کناره‌های زانو و پشت سر اشاره کرد. بهبود این زخم‌ها با رعایت نکات زیر سیر رضایت بخش تری را طی خواهد کرد: (۱) برداشتن فشاری که به نوعی علت ایجاد زخم تلقی می‌شود. (۲) درمان خود زخم (۳) بهبود تغذیه و فراهم کردن شرایط مناسب جهت التیام بهتر و سریع‌تر زخم [۲۴، ۲۵].

زخم ناشی از استئومیلیت: استئومیلیت به عفونت استخوان اطلاق می‌شود که می‌تواند به دو صورت حاد و یا مزمن ایجاد شود [۲۶]. انتقال آن می‌تواند هم از طریق خون و هم ناشی از عفونت بافت‌های مجاور باشد [۲۷]. جهت درمان دبریدمان و خروج چرک، بافت‌های عفونی و مرده در عفونت حاد استخوان از طریق عمل جراحی ضروری است. ماندن این بافت‌ها در درون استخوان می‌تواند آن را به سمت ازمان سوق دهد [۲۸]. سکستر (Sequestrum) یا بقایای مرده‌ی بافت استخوانی که گاهی به دنبال عفونت حاد استخوان ایجاد می‌شود، می‌تواند محلی مناسب برای رشد و تکثیر عوامل میکروبی باشد. جریان خون و نیز آنتی‌بیوتیک‌ها به این منطقه که از بافت مرده تشکیل شده نمی‌رسند و در نتیجه عوامل عفونی را دور از دسترس مکانیسم‌های دفاعی و درمانی نگاه می‌دارد. این استخوان مرده خود می‌تواند به کانونی برای یک عفونت مزمن استخوان تبدیل شود [۲۷]. مهم‌ترین علامت عفونت مزمن استخوان ترشح مزمن چرک از پوست است که موجب ایجاد زخم مزمن می‌شود. چرک با باز کردن راه خود از استخوان به سمت پوست، به‌طور مداوم از آن ترشح می‌شود. ممکن است ترمیم پوست پوشاننده‌ی محل ابتلا که محلی برای خروج چرک بوده موجب بسته شدن مسیر خروج چرک شود. در این موارد تجمع چرک در زیر پوست اتفاق افتاده و سبب می‌شود تا بعد از گذشت زمان مجدداً از همان نقطه یا از مجاور آن سر باز کند [۲۹]. گاهی اوقات مسیر خروج چرک از استخوان توسط خود بدن مسدود می‌شود. در این موارد ممکن است علائم دوباره به‌صورت استئومیلیت حاد و همراه با تب و لرز بروز کند. هرچند به دنبال خروج چرک از بدن مجدداً علائم تخفیف یافته و به‌صورت مزمن تظاهر می‌یابد. از ضروری‌ترین اقدامات در این بیماران تعیین نوع میکروب‌های عامل بیماری و مشخص شدن آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر در درمان است که در عین برخورداری از قدرت کافی برای مبارزه با عوامل میکروبی دخیل در بیماری، بتوانند به درون استخوان نیز نفوذ کرده و قابلیت تجویز به مدت طولانی برای بیمار را نیز داشته باشند [۳۰]. جراحی تقریباً در همه موارد نیاز است. بهبود استئومیلیت متعاقباً باعث بهبود زخم پوستی ناشی از آن می‌شود [۲۸].

زا در زخم‌های مزمن استاف اورئوس است که در حدود ۲۰ تا ۵۰ درصد موارد در برابر متی‌سیلین از خود مقاومت نشان می‌دهند [۳۸]. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی در کاهش میزان باکتری‌ها در زخم مؤثر می‌باشد. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک در مواردی اندیکاسیون دارد که شواهدی مبنی بر عفونت‌های سیستمیک، وجود سلولیت و یا سوار شدن عفونت حاد روی زخم وجود داشته باشد. ابتلا به استئومیلیت به‌صورت همزمان نیز از موارد تجویز آنتی‌بیوتیک سیستمیک و نیز مداخلات جراحی می‌باشد [۱].

سومین گام در کنترل زخم‌های مزمن تأمین پوشش مناسب برای زخم است. برقراری تعادل رطوبتی در زخم و نیز کنترل درد از معیارهای انتخاب یک پوشش مناسب برای زخم است. علاوه بر این، این پوشش باید به‌آسانی قابل استفاده بوده و پوشش یکنواختی را برای زخم و بافت‌های اطراف آن فراهم کرده، همچنین تا حد امکان از کشیده شدن لبه‌های زخم جلوگیری به عمل آورد [۱، ۳۹، ۴۰]. در گذشته‌های دور تصور می‌شد که خشکی زخم می‌تواند روند ترمیم آن را تسریع کند. اما امروزه همه می‌دانیم که محیط مرطوب موجب تسریع بهبودی زخم می‌شود. از طرفی باید توجه داشت که رطوبت و ترشح بیش از حد زخم نیز می‌تواند نتیجه‌ی معکوس داشته و باعث ماسره شدن بافت اطراف شود [۴۱].

افزایش رطوبت زخم از طریق پوشش‌هایی نظیر پوشش هیدروکلوئیدی، هیدروژلی و فیلم‌ها تأمین می‌شود در حالی که فوم‌ها، هیدروفیبرها و پانسمان‌های حاوی کلسیم آلزینات در کاهش رطوبت زخم مؤثر هستند [۳]. به‌طور کلی هیدروژل‌ها به‌منظور تسهیل در دبریدمان، فوم‌ها برای تسریع گرانولاسیون و هیدروکلوئیدها در مرحله اپیتلیالیزاسیون کاربرد مناسبی دارند. با این وجود پانسمان با یک گاز saline or paraffin-gauze نیز در مطالعات اخیر نتایج قابل قبولی را ارائه کرده است [۱، ۳۹، ۴۰].

مکانیسم‌های دخیل در بهبود زخم توسط ازن

ترمیم زخم فرایندی پیچیده شامل مرحله بندی مشخص و مختلف است که از جمله‌ی آن می‌توان به خونریزی و انعقاد خون، التهاب، تکثیر سلولی و تشکیل بافت گرانولاسیون، اپیتلیالیزاسیون مجدد و بازآرایی مجدد بافت اشاره کرد [۴۲، ۴۳]. بهره‌گیری از ازن در کنار درمان‌های ذکر شده برای زخم مزمن می‌تواند در روند ترمیم زخم مؤثر باشد. تا به امروز مکانیسم‌های مختلفی در زمینه‌ی نحوه‌ی تأثیر ازن در بهبود زخم مطرح شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

افزایش فرایندهای ترمیم سلولی: درمان موضعی با ازن باعث فعال شدن فاکتور هسته‌ای $k B$ (NF $k B$) می‌شود. تعداد زیادی از مولکول‌های التهابی و فاکتورهای رشد نظیر $TGF\beta$ ، $TNF\alpha$ ، $ICAM$ و $VCAM$ به دنبال فعال شدن این فاکتور التهابی آغاز به کار می‌کنند. افزایش فرایندهای التهابی و ترمیم و تکثیر سلولی

گاستریت و زخم‌ها استفاده می‌شود. در التهاب روده نیز از آن برای روند‌های انما استفاده می‌کنند. در زمینه‌ی بیماری‌های دهان، آب ازونه شده به‌عنوان دهان‌شوویه جهت ضدعفونی کردن حفره دهان در استوماتیت و جراحات‌های دندانی استفاده می‌شود. یکی از نکات حائز اهمیت در استفاده از این مخلوط به کار بردن آن طی ۳۰ دقیقه از زمان تهیه‌ی آن است [۱۲، ۳۱].

روغن گیاهی ازونه: فعالیت ضد میکروبی روغن ازونه چند صد برابر بیشتر از سالین ازونه شده می‌باشد. جهت ازونه کردن از روغن گیاهی خالص (آفتاب گردان، زیتون، ذرت و ...) استفاده می‌شود. ازن و روغن گیاهی در غلظت‌ها و زمان‌های مختلفی ترکیب می‌شوند [۱۲، ۳۱]. روغن ازونه باید دور از نور مستقیم خورشید باشد، از این رو آن را در بطری‌های شیشه‌ای تیره نگهداری می‌کنند. در صورتی که شرایط صحیح نگهداری آن رعایت شود، در دمای اتاق می‌توان به مدت ۴ ماه و در صورت نگهداری آن در یخچال می‌توان تا ۲ سال از آن استفاده کرد. میزان مصرف روغن ازونه به‌صورت خوراکی ۱ قاشق چای‌خوری ۳۰-۲۰ دقیقه قبل از هر وعده غذایی و ۴-۲ بار در روز است که می‌توان آن را به‌تدریج به ۱ قاشق سوپ خوری ۴-۲ بار در روز افزایش داد [۱۲، ۳۱، ۳۳].

درمان‌های جاری برای ترمیم زخم مزمن

در درمان زخم مزمن معمولاً سه نکته حائز اهمیت است: ۱. دبریدمان زخم و پاک‌سازی آن از بقایای چرکی ۲. کنترل فعالیت میکروبی در محل درگیر و ۳. پوشش مناسب ناحیه [۱، ۳، ۳۴]. اولین قدم در درمان زخم‌های مزمن پاک شدن زخم از بقایای چرکی و بافت‌هایی است که فاقد خون‌رسانی هستند. این کار به‌تنهایی نقش بسزایی در کاهش فعالیت میکروبی و تسریع بهبود زخم دارد [۱، ۳۵، ۳۶]. روش‌های مختلفی برای پاک‌سازی و دبریدمان زخم وجود دارد که برتری هیچ کدام از آن‌ها بر دیگری به‌طور قطع به اثبات نرسیده است. هر چند هیچ یک از روش‌های دبریدمان بر دیگری ارجحیت ندارد، اما عموماً دبریدمان با وسایل تیز و برنده روشی سریع، ارزان و مؤثر در این زمینه محسوب می‌شود. کارآمدی این روش به‌خصوص برای زخم‌های ناشی از فشار، نارسایی وریدی و دیابت چشمگیر است. برای زخم‌های شریانی باید در نظر داشت تا ابتدا خون‌رسانی بافت تأمین شده و سپس دبریدمان انجام شود [۱، ۳۷].

قدم بعدی در کنترل زخم‌های مزمن، کنترل بار میکروبی و به عبارتی کنترل میزان فعالیت و تعداد باکتری‌هاست. بیوپسی بافتی می‌تواند برای بررسی میزان باکتری‌های یک زخم مفید باشد. همچنین برای نمونه گرفتن از زخم می‌توان از سواب نیز استفاده کرد. میزان باکتری‌های موجود در زخم بیش از 10^5 تا 10^6 کلونی در هر گرم از بافت و یا هر تعدادی از استرپتوکوک بتاهمولیتیک در زخم از موارد مخرب در روند ترمیم زخم محسوب شده و بسته شدن زخم را با اشکال مواجه می‌کند [۱]. شایع‌ترین عامل بیماری

در این امر به افزایش فعالیت گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز مربوط می‌شود. افزایش فعالیت این آنزیم در گلبول قرمز موجب افزایش گلیکولیز و افزایش قدرت آنتی اکسیدانی می‌شود [۵۷]. نکته قابل توجه در این امر مقایسه‌ی تأثیر ازن‌تراپی با تأثیر اکسیژن‌تراپی در این زمینه است به طوری که ازن‌تراپی نسبت به درمان با اکسیژن کارآمدتر به نظر می‌رسد. [۵۸]. بالا رفتن آدنوزین تری فسفات و ۲ و ۳ دی فسفولیپرات در گلبول قرمز از دیگر اثرات ناشی از افزایش گلیکولیز است. افزایش این دو در گلبول قرمز به نوبه خود باعث آزاد سازی هرچه بیشتر اکسیژن از هموگلوبین شده و افزایش خونرسانی به بافت را سبب می‌شود [۵۹-۶۱]. درمان با ازن همچنین موجب افزایش کربن مونوکساید (CO) و نیتریک مونوکساید (NO) ناحیه‌ای شده و در نتیجه انبساط عروقی و بهبود خونرسانی به بافت اتفاق می‌افتد [۶۲، ۶۳].

تأثیر در روند بهبود عفونت زخم: هم ایمنی ذاتی و هم ایمنی اکتسابی در پاک‌سازی محل زخم از پاتوژن‌ها و روند بهبود زخم دخیل‌اند. با این حال گاهی ناتوانی سیستم ایمنی از پاک‌سازی عوامل بیماری‌زا موجب بقای عفونت مزمن شده و باعث می‌شود فاکتورهای رشد برای القای تکثیر سلولی و ترمیم بافتی کفایت لازم را نداشته و نهایتاً بسته شدن زخم با مشکلاتی روبرو شود [۶۴، ۶۵].

از مهم‌ترین علل عدم ترمیم زخم‌های مزمن همین باقی ماندن عفونت و ازمان آن در ناحیه است. امروزه ازن به‌عنوان یک ماده‌ی کارآمد برای از بین بردن باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها شناخته شده است [۶۶-۶۸]. درمان با ازن مایع موجب پاک شدن سطح زخم از باقیمانده‌های پیونکترومیک شده و باعث تسریع بهبود عفونت می‌شود. بدیهی است که بهبود عفونت زخم موجب تسریع ترمیم زخم و نیز کاهش مدت زمان لازم برای بهبود زخم در بیماران مبتلا خواهد شود [۶۹، ۷۰].

در برخی مطالعات ازن ماده‌ای شناخته شده در برانگیختن سیستم ایمنی می‌باشد که افزودن آن به پلاسما بدون اینکه ایجاد مسمومیت کند می‌تواند باعث افزایش سطح سیتوکاین‌های سیستم ایمنی مانند اینترفرون گاما و اینترلوکین ۲، ۶ و ۸ شود. از طرفی فعال شدن NFkB توسط ازن نیز می‌تواند به فعالیت سایر سلول‌های ایمنی منتهی شود [۷۱-۷۳]. با توجه به نقش سیستم ایمنی در ترمیم و بسته شدن زخم‌های مزمن به نظر می‌رسد که درمان با ازن از این طریق نیز می‌تواند در بهبود زخم مؤثر باشد.

نتیجه گیری

به‌طور کلی به نظر می‌رسد که درمان با ازن از طریق القای فرایندهای تکثیر سلولی و ترمیم بافتی، افزایش خونرسانی به بافت و کمک به پاک‌سازی زخم از عفونت موجب تسریع ترمیم زخم می‌شود. امروزه مکانیسم‌های تسریع بهبود زخم توسط ازن شرح داده شده و این ماده برای کمک به بهبود زخم در نقاط مختلفی از

به دنبال رها شدن این مولکول‌ها در محل زخم اتفاق افتاده و متعاقب آن تسریع در ترمیم زخم اتفاق می‌افتد [۴۴]. به‌ویژه افزایش TGFβ در فرایندهای بازآرایی بافتی نقش حیاتی داشته و در نتیجه برای ترمیم بافتی ضروری است [۴۵].

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که فاکتورهای رشد درونزاد برای روند بهبود زخم ضروری هستند. از جمله این فاکتورهای رشد می‌توان به فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد تبدیل کننده بتا (TGF-β) و فاکتور رشد اندوتلیالی مویرگی (VEGF) اشاره کرد. این فاکتورها حاصل ترشح از فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها و ماکروفاژها بوده و در فرایندهایی نظیر تشکیل بافت گرانوله، تشکیل عروق موئینه و سنتز کلاژن نقش دارند [۴۲، ۴۶]. بر اساس آنچه در مطالعات گذشته نشان داده شده، به نظر می‌رسد که درمان با ازن می‌تواند موجب آزادسازی مقادیر زیادی PDGF و TGFβ از پلاکت‌ها شود [۴۷، ۴۸]. همچنین در مطالعه جدیدتری که تأثیر ازن در درمان زخم را مورد بررسی قرار داده بود مشخص شد که درمان با ازن موجب افزایش (PDGF)، (TGF-β) و (VEGF) در محل زخم شده که متعاقباً بهبود زخم را تسریع می‌کند [۴۹].

همچنین مواجهه با ازن در برخی مطالعات به‌عنوان عامل فراینده برای غلظت آنتی ژن هسته‌ای تکثیر سلولی (PCNA) و نیز K10 محسوب می‌شود [۵۰، ۵۱]. مولکول دوم کراتینی است که از سلول‌های کراتینوسیت تمایز یافته ترشح می‌شود. این نتایج می‌توانند مطرح کننده‌ی این فرضیه باشند که ازن می‌تواند در فرایند تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها مؤثر باشد [۴۹].

به‌علاوه به نظر می‌رسد که درمان با اکسیژن هیپرباریک می‌تواند از طریق افزایش غلظت اکسیژن در سطح زخم باعث تسریع روند مربوط به تشکیل بافت گرانولاسیون شود [۵۲]. وجود اکسیژن در زخم‌های مزمن ایسکمیک باعث القای فاکتور رشد اندوتلیالی مویرگی (VEGF) شده که این خود در تسریع روند بسته شدن زخم مؤثر می‌باشد [۵۳-۵۵]. درمان موضعی با ازن هم می‌تواند موجب افزایش اکسیژن موضعی شده و متعاقباً موجب تسریع تشکیل بافت گرانولاسیون شود.

بهبود عملکرد عروقی و افزایش خونرسانی به بافت: بررسی تأثیر درمان با ازن از قدمتی تقریباً ۳۰ ساله برخوردار است [۵۶] و تا کنون مطالعات مختلفی بر روی بیماران مبتلا به بیماری آترواسکلروتیک عروق محیطی انجام شده که نشان دهنده بهبود وضعیت خونرسانی در این افراد پس از درمان با ازن بوده است [۵]. آسیب بافتی در بیماری‌های آترواسکلروتیک عروقی به دنبال کاهش میزان خونرسانی، بافتی اتفاق می‌افتد. به‌علاوه پس از آسیب دیدن بافت و یا ایجاد عفونت، روند بهبود بافت نیز به دلیل کاهش خونرسانی دچار اختلال می‌شود [۶].

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که درمان با ازن باعث افزایش گلیکولیز در گلبول‌های قرمز می‌شود. یکی از مکانیسم‌های دخیل

۷۴-۸۲] انجام کارآزمایی‌های بالینی بزرگ با طراحی مناسب در این زمینه گام مهمی در درمان زخم‌های مزمن باشد.

دنیا به‌ویژه کشورهای اروپایی و امریکای جنوبی استفاده می‌شود. به نظر می‌رسد که با توجه به تأثیر عینی مشاهده شده از تأثیر ازن بر تسریع بهبود زخم و نیز مطالعات انجام شده در گذشته [۴۹، ۷۰،

منابع:

1. Werdin F, Tenenhaus M, Rennekampff HO. Chronic wound care. *Lancet*. 2008;372(9653):1860-2.
2. Mcinnes E, Cullum N, Nelson A, Duff L. RCN guideline on the management of leg ulcers. *Nurs Stand*. 1998;13(9):61-3.
3. Gist S, Tio-Matos I, Falzgraf S, Cameron S, Beebe M. Wound care in the geriatric client. *Clin Interv Aging*. 2009;4:269-87.
4. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(1):66-70.
5. Bocci V. Ozone: A new medical drug. Netherlands: Springer; 2011.
6. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res*. 2011;1:29.
7. Andreula C. Ozone therapy. *Neuroradiology*. 2011;53 Suppl 1:S207-9.
8. De Monte A, Van Der Zee H, Bocci V. Major ozonated autohemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations. *J Altern Complement Med*. 2005;11(2):363-7.
9. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res*. 2011;1(1):6.
10. Bocci V. Oxygen-ozone therapy: a critical evaluation: Springer; 2002. ISBN: 1402005881.
11. Fahmy Z. The application of Ozone therapy in pain management, rheumatic and orthopaedic diseases 2008. 1st ed: Society for the Use of Ozone in Prevention and Therapy; 2008.
12. Maslennikov OV, Kontorshchikova CN, Gribkova IA. Ozone therapy in Practice [Health Manual]. Russia: Ministry Health Service Of The Russian Federation, The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod; 2008 [cited 12/24/2014]. Available from: http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf.
13. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozonation of human HIV-infected plasmas for producing a global vaccine: How HIV-patients may help fight the HIV pandemic. *Virulence*. 2010;1(3):215-7.
14. Izadi M, Adib Zadeh A, Rezaeean M, Jamaran H, Babayee Z, Farnia S, et al. Evaluation of ozone effectivity on removal of giardia cysts in water. *J Mil Med*. 2008;10(2):113-8. Persian.
15. Bocci V, Zanardi I, Huijberts MS, Travagli V. Diabetes and chronic oxidative stress. A perspective based on the possible usefulness of ozone therapy. *Diabetes Metab Syndr*. 2011;5(1):45-9.
16. Jonaidi Jafari N, Safaee Firouzabadi M, Izadi M, Safaee Firouzabadi MS, Saburi A. Can procalcitonin be an accurate diagnostic marker for the classification of diabetic foot ulcers? *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(1):e13376.
17. Kravitz SR, Mcguire JB, Sharma S. The treatment of diabetic foot ulcers: reviewing the literature and a surgical algorithm. *Adv Skin Wound Care*. 2007;20(4):227-37; quiz 37-9.
18. Mulder G, Armstrong D. Management of the diabetic foot ulcer in the elderly population. *Clin Geriatr*. 2003;11(4):46-53.
19. Johnsen B. Acute Charcot's arthropathy: a difficult diagnosis. *JAAPA*. 2007;20(7):22-6.
20. Wipke-Tevis DD, Sae-Sia W. Management of vascular leg ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2005;18(8):437-45.
21. Paquette D, Falanga V. Leg ulcers. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(1):77-88.
22. Gunder DV, Kaufman MW, Gustafson N. Patient with chronic venous stasis ulcer. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2003;30(1):53-6; discussion 6-8.
23. Brill LR, Stone JA. New treatments for lower extremity ulcers. *Patient Care*. 2001;35(23):13-26.
24. Horn SD, Bender SA, Ferguson ML, Smout RJ, Bergstrom N, Taler G, et al. The National Pressure Ulcer Long-Term Care Study: pressure ulcer development in long-term care residents. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(3):359-67.
25. Brown G. Long-term outcomes of full-thickness pressure ulcers: healing and mortality. *Ostomy Wound Manage*. 2003;49(10):42-50.
26. Izadi M, Mosavi SA, Araqizadeh H, Forutran KS, Shirvani S, Joneidi N, et al. Clinical and paraclinical features of chronic osteomyelitis In war handicapped patients in Sasan hospital in 1385-1387. *J Mil Med*. 2008;10(1):63-8.
27. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. 3. Osteomyelitis associated with vascular insufficiency. *N Engl J Med*. 1970;282(6):316-22.
28. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. Executive summary: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1679-84.
29. Auh JS, Binns HJ, Katz BZ. Retrospective assessment of subacute or chronic osteomyelitis in children and young adults. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(6):549-55.
30. Izadi M, Zamani MM, Mousavi SA, Sadat SM, Siami Z, Vais Ahmadi N, et al. Is vancomycin still a choice for chronic osteomyelitis empirical therapy in iran? *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(12):782-6.
31. Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. *J Int Med Res*. 1994;22(3):131-44.
32. Rilling S, Viebahn R. The Use of Ozone in medicine. New York: Huethig Medizin; 1987.
33. Viebahn R. The use of ozone in medicine. 2nd ed.

- Heidelberg: Haug Publishers; 1994. p. 1-178
34. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2):185-206.
 35. Royal College of Nursing. The Management of pressure ulcers in primary and secondary care: a clinical practice guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: Royal College of Nursing (UK); 2005. eng.
 36. Ayello EA, Dowsett C, Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Harding K, et al. TIME heals all wounds. *Nursing.* 2004;34(4):36-41.
 37. Steed DL. Debridement. *Am J Surg.* 2004; 187(5A):71S-4S.
 38. Dissemond J. [Practical consequences after MRSA identification in chronic wounds]. *Hautarzt.* 2007;58(11):952-8.
 39. Chaby G, Senet P, Vaneau M, Martel P, Guillaume JC, Meaume S, et al. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2007;143(10):1297-304.
 40. Vaneau M, Chaby G, Guillot B, Martel P, Senet P, Teot L, et al. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Arch Dermatol.* 2007;143(10):1291-4.
 41. Okan D, Woo K, Ayello EA, Sibbald G. The role of moisture balance in wound healing. *Adv Skin Wound Care.* 2007;20(1):39-53.
 42. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83(3):835-70.
 43. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science.* 1997;276(5309):75-81.
 44. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:610418.
 45. Leask A, Abraham DJ. The role of connective tissue growth factor, a multifunctional matricellular protein, in fibroblast biology. *Biochem Cell Biol.* 2003;81(6):355-63.
 46. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev.* 1999;79(4):1283-316.
 47. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999;56(4):270-9.
 48. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm.* 1999;8(4-5):205-9.
 49. Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci.* 2009;24(3):368-74.
 50. Valacchi G, Pagnin E, Corbacho AM, Olano E, Davis PA, Packer L, et al. In vivo ozone exposure induces antioxidant/stress-related responses in murine lung and skin. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(5):673-81.
 51. Paramio JM, Casanova ML, Segrelles C, Mittnacht S, Lane EB, Jorcano JL. Modulation of cell proliferation by cytokeratins K10 and K16. *Mol Cell Biol.* 1999;19(4):3086-94.
 52. Gajendrareddy PK, Sen CK, Horan MP, Marucha PT. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates stress-impaired dermal wound healing. *Brain Behav Immun.* 2005;19(3):217-22.
 53. Gordillo GM, Roy S, Khanna S, Schlanger R, Khandelwal S, Phillips G, et al. Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(8):957-64.
 54. Gordillo GM, Sen CK. Evidence-based recommendations for the use of topical oxygen therapy in the treatment of lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds.* 2009;8(2):105-11.
 55. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen.* 2009;17(6):763-71.
 56. Rokitansky O. Klinik und biochemie der ozontherapie. *Hospitalis.* 1982;52:643-7.
 57. Bocci V, Larini A, Micheli V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. *J Altern Complement Med.* 2005;11(2):257-65.
 58. Travagli V, Zanardi I, Bernini P, Nepi S, Tenori L, Bocci V. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *Int J Toxicol.* 2010;29(2):165-74.
 59. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res.* 2006;37(4):425-35.
 60. Bocci V. The case for oxygen-ozonotherapy. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(1):44-9.
 61. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev.* 2009;29(4):646-82.
 62. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(2):73-82.
 63. Giunta R, Coppola A, Luongo C, Sammartino A, Guastafierro S, Grassia A, et al. Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Ann Hematol.* 2001;80(12):745-8.
 64. Yamada N, Li W, Ihaya A, Kimura T, Morioka K, Uesaka T, et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor gene therapy for limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2006;44(6):1322-8.
 65. Papanas N, Maltezos E. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: new technologies, any promises? *Int J Low Extrem Wounds.* 2007;6(1):37-53.
 66. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1096-100.
 67. Burgassi S, Zanardi I, Travagli V, Montomoli E, Bocci V. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? *J Appl Microbiol.* 2009;106(5):1715-21.
 68. Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, Espim M, Dupre

- I, Pinna A, et al. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone). *J Appl Microbiol*. 2001;90(2):279-84.
69. Bulynin VI, Ermakova AI, Glukhov AA, Mozhurov IP. [Wound treatment using the flow of an ozonized solution under high pressure]. *Khirurgiia (Mosk)*. 1998;(8):23-4.
70. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, Zanardi I, Bocci V, et al. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair Regen*. 2011;19(1):107-15.
71. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*. 1990;75(6):510-5.
72. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu L, Di Stefano A. Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. *Lymphokine Cytokine Res*. 1993;12(2):121-6.
73. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators Inflamm*. 1998;7(5):313-7.
74. Shah P, Shyam AK, Shah S. Adjuvant combined ozone therapy for extensive wound over tibia. *Indian J Orthop*. 2011;45(4):376-9.
75. Bialoszewski D, Kowalewski M. Superficially, longer, intermittent ozone therapy in the treatment of the chronic, infected wounds. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2003;5(5):652-8.
76. Dharap SB, Ghag GS, Kulkarni KP, Venkatesh V. Efficacy and safety of oxum in treatment of the venous ulcer. *J Indian Med Assoc*. 2008;106(5):326, 8-30.
77. Dolphin S, Walker M. Healing accelerated by ionozone therapy. *Physiotherapy*. 1979;65(3):81-2.
78. Huang HJ, Yu B, Lin QR, Wang BW, Chen HQ. [Effect of ozone water on the inflammation and repair in infected wounds]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010;30(3):515-8. chi.
79. Martinez-Sanchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol*. 2005;523(1-3):151-61.
80. Turcic J, Hancevic J, Antoljak T, Zic R, Alfirevic I. Effects of ozone on how well split-thickness skin grafts according to Thiersch take in war wounds. Results of prospective study. *Langenbecks Arch Chir*. 1995;380(3):144-8.
81. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(12):1255-60.
82. Zubarev PN, Risman BV. [Ultrasonic cavitation and ozonization in treatment of patients with pyonecrotic complications of diabetic foot syndrome]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2011;170(1):48-53. rus.