Archive of SID

بررسی بافت شناختی اثر اسید هیالورونیک و ترکیب Curcuma longa – Ghee بر ترمیم لثه به دنبال ژینژیوکتومی در سگ

حبیب ا... قنبری* - نصرا... ساغروانیان** - مهدی ذاکری*** - مسعود ذاکری*** - ناصر مهدوی شهری**** - احسان برادران ناصری***** مینا زارعیان جهرمی****** - حیدر پارسائی*******

* دانشیار گروه پریودنتولوژی و عضو مرکز تحقیقات دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
** استادیار گروه آسیب شناسی دهان و فک و صورت و عضو مرکز تحقیقات دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
*** جراح – دندانپزشک، **** دانشیار گروه بیولوژی سلولی و مولکولی دانشکده‌ی علوم پایه دانشگاه فردوسی مشهد
***** دانشجوی دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ****** دانشجوی دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شاهد
******* دانشیار گروه فارماکولوژی دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

چکیده

بیان مساله: امروزه، برای کاهش عوارض جراحی پریودنتال و سرعت در روند بهبودی زخم، از اسید هیالورونیک استفاده می‌شود. همچنین استفاده‌ی خوراکی یا موضعی از Ghee (روغن تصفیه شده‌ی به دست آمده از حرارت دادن کره‌ی حیوانی) بر روند ترمیم زخم می تواند به نسبت موثر باشد.

هدف : این پژوهش با هدف مقایسه‌ی اثر اسیدهیالورونیک و ترکیب Curcuma longa – ghee بر روند بهبودی بافت لثه، به دنبال جراحی ژنژیوکتومی، انجام شد.

مواد و روش: این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور انجام شد. پنج سگ سالم از نژاد بیگل (Beagle)، با سن 18 تا 24 ماه و وزن تقریبی 15 کیلوگرم، با دندان‌های سالم و بی‌پوسیدگی و دارای ژنژیویت، که بدون بیماری‌های پریودنتال بودند، برگزیده شدند. در هر فک دو ناحیه در گروه شاهد و شش ناحیه در گروه آزمایش، به گونه‌ای تصادفی قرار گرفتند. پس از ژنژیوکتومی، در گروه شاهد تنها از پک پریودنتال و در گروه آزمایش به همراه پک پریودنتال از سه ماده‌ی دارای ترکیب Curcuma longa – ghee با دو نسبت متفاوت (ماده‌ی A و ماده‌ی B) و اسید هیالورونیک (ماده‌ی C) استفاده شد. نمونه‌های بافتی برای بررسی روند بهبودی از لحاظ بافت شناختی در روزهای چهارم و هفتم پس از انجام ژنژیوکتومی، مورد بررسی قرار گرفتند. برای واکاوی اطلاعات از آزمون کروسکال - والیس (Kruskal-Wallis) استفاده گردید.

یافته ها : در روز چهارم و هفتم، تفاوت همه‌ی معیارهای بافت شناختی به جز معیار نکروزیس و خونریزی حاد و مزمن با استفاده از هر سه ماده‌ی A، B و C نسبت به گروه شاهد، معنادار بود. در روز چهارم به میزان چشمگیری معیارهای التهابی کمتر و ترمیمی بیشتر با استفاده از دو ماده‌ی A و B نسبت به ماده‌ی C دیده شد، ضمن آنکه تنها تفاوت نمایه‌ی اپی‌تلیزاسیون از نظر آماری معنادار بود ($p = 0/002$). در روز هفتم، به میزان چشمگیری معیارهای التهابی کمتر و ترمیمی بیشتر در ماده‌ی B نسبت به ماده‌ی A و C دیده شد.

نتیجه گیری : این بررسی نشان داد که، اثر ترکیب Curcuma longa-ghee نسبت به اسید هیالورونیک در سرعت بخشیدن به روند ترمیم و کاهش التهاب بیشتر بوده است و می‌تواند جایگزین مناسبی برای اسید هیالورونیک در سرعت دادن به روند بهبودی زخم‌های پس از جراحی پریودنتال باشد.

واژگان کلیدی : بافت شناختی، اسید هیالورونیک، Curcuma longa، لثه، سگ، ژنژیوکتومی

تاریخ دریافت مقاله: 86/11/9 **تاریخ پذیرش مقاله**: 87/5/17

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز 1387؛ دوره‌ی نهم، شماره ی سه : صفحه ی 222 تا 234

مقاله‌ی پژوهشی اصیل

نویسنده‌ی مسوول مکاتبات: مهدی ذاکری. مشهد- بلوار وکیل آباد- روبروی پارک ملت- دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی- گروه آموزشی پریودنتولوژی **تلفن**: 15-0511-8829501 ، 09359893708 **پست الکترونیک**: Mahdi_Zakery @yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

درآمد

در بیشتر موارد پس از انجام جراحی پریودنتال، ناحیه‌ی مورد عمل به وسیله‌ی پک جراحی، پوشیده می‌شود. پک‌ها احتمال عفونی شدن پس از جراحی و خونریزی را به حداقل می‌رسانند و ترمیم بافت را با جلوگیری از ترامای سطحی هنگام جویدن آسان می‌کنند[1و2]. عموماً پک‌ها بدون خواص درمانی هستند و با نگهداری از بافت به بهبودی کمک می‌کنند تا اینکه "عامل بهبودی" باشند [3و4]. در برخی موارد پک‌ها باعث تجمع پلاک [5] و تحریک بافت در حال ترمیم [6و7] و نیز، وارد نمودن آسیب اندک به پریودنشیوم در پیوند با افزایش التهاب [8] می شوند. امروزه، برای سرعت بخشیدن در روند بهبودی از بیومتریال های گوناگونی استفاده می‌شود که از آن جمله می‌توان به اسید هیالورونیک اشاره نمود[9-14]. اسید هیالورونیک (هیالورونان) مولکول بسیار بزرگی است که هسته پروتئینی ندارد و از بخش‌های گوناگون تکرار شونده‌ی دی‌ساکارید ساخته شده است [15-17]. از ویژگی‌های اسید هیالورونیک توانایی اتصال به مقادیر زیاد آب و تشکیل یک ماده‌ی زمینه‌ای، شبیه ژلاتین و قوام دار، ذخیره عامل‌های رشد موجود در ماده‌ی زمینه‌ای، آسانی اتصال آنها با گیرنده‌ی متناسب سطح سلول و آغاز روند ترمیم در صورت پیدایش آسیب می باشد [18-20].

استفاده از اسید هیالورونیک به صورت ماتریکس قابل جذب، می تواند اثر سودمندی بر ترمیم زخم در نواحی گوناگون به ویژه ترمیم پریودنشیوم، در پی جراحی پریودنتال داشته باشد[21-23].

جنش (Jentsch) و همکاران و همچنین پیستوریوس (Pistorius) و همکاران در دو پژوهش جداگانه، نشان دادند که استفاده موضعی از اسید هیالورونیک به صورت ژل همراه با جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه (S.R.P.) می‌تواند اثری سودمند در درمان التهاب لثه داشته باشد [24و25].

در بررسی اثر اسید هیالورونیک بر درمان پریودنتیت مزمن، سو (Xu) و همکاران در فرایند دو پژوهش جداگانه نشان دادند که هیچ‌گونه تفاوتی معنادار میان گروه کنترل و گروه آزمایش بر پایه معیارهای بالینی، وجود ندارد[26و27].

همچنین، راجاپاسکا (Rajapaksa) و همکاران در الگوی حیوانی نشان دادند که استفاده از اسید هیالورونیک اثری سودمند بر ترمیم مخاطی بر پایه معیارهای هیستوپاتولوژیک، نداشت [28]. در فرایند پژوهش‌های انجام شده، استفاده از کرکومین (Curcumin)، محصول طبیعی به دست آمده از پودر ریزوم زردچوبه، به عنوان یک ماده‌ی ضد التهاب [29-32] و آنتی‌اکسیدان [33و34] می تواند در سرعت بخشیدن به روند ترمیم زخم [35و36]، نقش چشمگیری بازی کند. در بررسی اثر کرکومین بر سرعت روند بهبودی، نشان داده شده است، که استفاده موضعی این ماده می‌تواند اثر چشمگیری بر افزایش میزان TGF-β_1 که خود عاملی مؤثر در ترمیم بافتی است و نیز، بهبود زخم بر پایه‌ی معیارهای هیستوپاتولوژیک، داشته باشد[37].

از دیگر بیومتریال‌های مؤثر بر ترمیم زخم می‌توان به Ghee (روغن تصفیه شده‌ی به دست آمده از حرارت دادن کره حیوانی) اشاره نمود[38]. مهمترین اجزاء Ghee شامل اسیدهای چرب اشباع و اسیدهای چرب غیر اشباع (Puly Unsaturated Fatty Acid) مانند اسید لینولنیک linolenic acid (n-3)، linoleic acid (n-9) و اسید اولئیک Oleic acid (n-9) است [39]. اسیدهای چرب غیر اشباع نقشی مهم در انتقال و تنظیم سیگنالهای بین سلولی و تکثیر سلولهای اپی‌تلیال بازی می‌کنند[40و41] و پیش ساز اصلی برای واسطه‌های التهابی مؤثر در ترمیم زخم هستند[42و43]. کاردوسه (Cardose) و همکاران نشان دادند که استفاده‌ی موضعی اسیدهای چرب غیر اشباع موجب بسته شدن سریع تر زخم نسبت به گروه کنترل می‌شود و به پتانسیل بالقوه‌ی درمانی آنها در ترمیم زخم‌های پوستی اشاره نمودند[44].

در یک بررسی، کاهش زمان بسته شدن زخم،

www.SID.ir

Archive of SID

افزایش تولید هیدروکسی پرولین و در واقع افزایش مقاومت کششی زخم و تسریع اپی تلیزاسیون با استفاده از روغن تصفیه شده‌ی حاصل از حرارت دادن کره گاو نسبت به گروه شاهد، گزارش شد[45].

با توجه به پژوهش های انجام شده، در برخی مقالات اسید هیالورونیک اثری به نسبت سودمند بر کاهش التهاب و سرعت در روند بهبودی داشته است و در برخی دیگر، اثر مؤثری برای آن بیان نشده است؛ در حالی که بیشتر مقالات نقش چشمگیری برای Ghee وکرکومین در سرعت بخشیدن به ترمیم زخم و کاهش التهاب قایل شده اند. با توجه به فرایند پیچیده‌ی فراهم کردن اسید هیالورونیک و در دسترس نبودن و قیمت بسیار گران آن، تصمیم بر آن شد تا با ترکیب نمودن و فرمولاسیون روغن تصفیه شده‌ی به دست آمده از حرارت دادن کره‌ی گوسفند و پودر ریزوم زردچوبه با شرایط ویژه، ماده‌ای مناسب برای سرعت دادن روند بهبودی و کاهش التهاب بافت تروماتیزه پریودنشیوم پس از جراحی پریودنتال فراهم و اثرات ماده‌ای که بدان اشاره شد را با اسید هیالورونیک بر روند ترمیم زخم، مورد مقایسه قرار دهیم.

مواد و روش

شمار 5 سگ سالم با سن 18 تا 24 ماه، مذکر و از نژاد بیگل (Beagle) با وزن تقریبی 15 کیلو گرم، انتخاب شدند. انتخاب حیوان، نگهداری، رژیم غذایی و همه‌ی مراحل جراحی زیر نظر و تأیید درمانگاه دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد قرار گرفت. این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی متوالی مهارشده‌ی تصادفی دو سو کور انجام شد. معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از : دندان‌های سالم و بی‌پوسیدگی، ابتلا به ژنژیویت با نمایه‌ی لثه‌ای (GI) درجه دو، نبود بیماری‌های پریودنتال با توجه به بررسی‌های بالینی و پرتونگاری در نواحی مورد عمل.

در این پژوهش از اسید هیالورونیک (Fibrous Fleece of hyallofill , 9.5 cm × 9.5cm, Convatec/US) که در کنار اگزودای زخم، ژل نرم و چسبنده‌ای را تشکیل می‌دهد (ماده‌ی C) و نیز، ترکیب پودر ریزوم زردچوبه (Rhizomes of Curcuma longa) با روغن تصفیه شده‌ی به دست آمده از حرارت دادن کره‌ی گوسفند (Ghee) در دمای 70 درجه سانتی‌گراد، استفاده شد. ریزوم زردچوبه از بخش گیاه‌شناسی دانشکده کشاورزی دانشگاه فردوسی مشهد فراهم و در آزمایشگاه فارماکولوژی بیمارستان قائم دانشگاه علوم پزشکی مشهد، پودر شده و سپس از میان گاز استریل با سوراخ‌های بسیار ریز عبور داده تا پودر ریزوم زردچوبه به صورت همگن به دست آید. لازم به یادآوری است که ترکیب به دست آمده با دو نسبت گوناگون شامل ماده‌ی A (25 درصد پودر ریزوم زردچوبه و 75 درصد روغن به دست آمده از حرارت دادن کره) و ماده‌ی B (نسبت مساوی از پودر ریزوم و روغن به دست آمده از حرارت دادن کره) به صورت ژل، مورد استفاده قرار گرفت.

بیهوشی عمومی با استفاده از تزریق درون وریدی سدیم تیوپنتال (0/005 ml/kg) و بی‌حسی موضعی با استفاده از لیدوکائین هیدروکلراید با غلظت اپی نفرین 1:100/000 صورت گرفت. پس از انجام جرم‌گیری سطوح دندانی نواحی عمل، ژنژیوکتومی هشت ناحیه از هر فک (دو ناحیه جلویی در هر فک و سه ناحیه پشتی در هر نیمه‌ی قوس فکی) انجام شد. بر پایه تخصیص تصادفی ساده، در هر فک، در دو ناحیه به عنوان نواحی مهار پس از ژنژیوکتومی تنها از پک پریودنتال استفاده شد و شش ناحیه‌ی دیگر به عنوان نواحی آزمایش انتخاب شدند. در دو ناحیه‌ی اسید هیالورونیک، در دو ناحیه‌ی ماده‌ی A و در دو ناحیه‌ی دیگر ماده‌ی B در موضع عمل قرار داده و سپس به وسیله پک جراحی پوشیده شد. میان نواحی یاد شده برای حذف هر گونه اثر مداخله‌ای مواد بر همدیگر، دست کم یک دندان فاصله وجود داشت.

برای جلوگیری از خارج شدن پک از ناحیه‌ی عمل، فویل آلومینیومی با ضخامت 0/2 میلی‌متر بر

www.SID.ir

Archive of SID

روی آن قرار داده و با استفاده از بخیه (سیلک سه صفر،20 میلی‌متری، Reverse cutting) (سوپا) ثابت شد. رژیم غذایی نرم به منظور کاهش مداخلات مکانیکی با روند ترمیم هنگام جویدن غذا، مورد استفاده قرار گرفت. مهار پلاک با استفاده‌ی موضعی روزانه از کلرهگزیدین کلوگلونات 2 درصد انجام شد.

نمونه برداری بافتی از 5 فک در روز چهارم و از 5 فک باقیمانده در روز هفتم پس از ژنژیوکتومی انجام و در نمونه‌ها فرمالین بافر10 درصد قرار داده شد. سپس در بلوک پارافین مدفون و برش‌های 4 میکرونی فراهم شد. برش‌های به دست آمده به وسیله هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ آمیزی و روند بهبودی با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت.

معیارهای مورد استفاده برای ارزیابی روند بهبودی بر پایه پژوهش اسکاردینو (Scardino) و همکاران[46] شامل گونه و شدت تراکم سلول‌های آماسی، ادم و نکروز و هموراژی حاد و مزمن به عنوان معیارهای التهابی و نیز، نئوواسکولاریزاسیون، تکثیر فیبروبلاستی، انباشت کلاژن و اپیتلیالیزاسیون به عنوان معیارهای ترمیمی بودند. هر معیار از صفر تا سه بدین صورت که صفر= طبیعی، یک = خفیف، دو = متوسط و سه = شدید، درجه بندی شد. سلول‌های التهابی پراکنده شامل نوتروفیل، لنفوسیت، ماکروفاژ، پلاسموسیت، ائوزینوفیل و ماست سل‌ها در بافت به عنوان معیار طبیعی و تراکم سلول‌های آماسی در بافت زخمی به مقدار سه تا 10، 11 تا 30 و بیشتر از 31 در شان میکروسکوپی با بزرگنمائی 400 برابر به ترتیب به عنوان معیار خفیف، متوسط و شدید رده‌بندی شد.

پراکندگی دبری‌ها و سلول‌های نکروتیک، اریتروسیت‌های بیرون رفته از عروق (نشان دهنده‌ی هموراژی حاد) و ماکروفاژهای دارای هموزیدرین (نشان دهنده‌ی هموراژی مزمن) به عنوان افزایش خفیف، تراکم موضعی هر کدام از این موارد در بافت زخمی به عنوان افزایش متوسط و نکروز بافتی وسیع همراه با خونریزی زیاد احاطه‌کننده‌ی بافت با بیشتر از 30 ماکروفاژ در شان میکروسکوپی با بزرگنمایی 400 برابر به عنوان افزایش شدید معیار نکروزیس و هموراژی حاد و مزمن، در نظر گرفته شد.

جدا شدن سلول‌ها و الیاف کلاژن از یکدیگر به مقدار کم در بافت زخمی به وسیله مواد آسلولار رنگ ناپذیر یا کم رنگ پذیر به عنوان افزایش خفیف ، جدا شدن سلول‌ها و الیاف کلاژن به مقدار 30 تا 50 میکرون به وسیله مواد آسلولار به عنوان افزایش متوسط و جدا شدن به مقدار بیشتر از 50 میکرون به عنوان افزایش شدید ادم رده بندی گردید.

تراکم فیبروبلاست‌ها و جوانه‌های عروقی در بافت زخمی به مقدار سه تا ده، یازده تا سی و بیشتر از 31 درشان میکروسکوپی با بزرگنمایی 400 برابر به ترتیب به عنوان خفیف، متوسط و شدید رده‌بندی شد.

باندل‌های کلاژن پراکنده که موجب جدا شدن فیبروبلاست‌ها از یکدیگر به مقدار کم می‌شوند به عنوان افزایش معیار خفیف انباشت کلاژن، تراکم کلاژن میان فیبروبلاست‌ها به عنوان افزایش متوسط انباشت کلاژن و جدا شدن وسیع فیبروبلاست‌ها از یکدیگر به وسیله الیاف کلاژن فراوان در بافت زخمی به عنوان افزایش شدید انباشت کلاژن، در نظر گرفته شد. تکثیر و مهاجرت سلول‌های اپیتلیالی از مارژین زخم به عنوان افزایش خفیف اپیتلیزاسیون، نزدیک شدن سلول‌های اپیتلیالی از مارژین زخم به سمت یکدیگر به عنوان افزایش متوسط اپیتلیزاسیون و اتصال کامل سلول‌های اپیتلیالی پوشاننده‌ی زخم و ایجاد پل بین سلولی به عنوان افزایش شدید اپیتلیزاسیون، رده بندی گردید. با توجه به اینکه بیشتر از دو گروه مورد استفاده قرار می‌گرفت، داده‌های به دست آمده به کمک نرم افزار SPSS 15 در واکاوی کروسکال والیس قرار گرفتند. در همه‌ی موارد خطای α برابر 0/05 در نظر گرفته شد و مقادیر $p<\alpha$ معنادار بود.

www.SID.ir

Archive of SID

یافته ها

یافته‌های این پژوهش، نشان دادند که هر سه ماده‌ی به کار برده برای کاهش التهاب و سرعت در روند بهبودی، موفقیت‌آمیز بودند. در روز چهارم و هفتم، تفاوت همه‌ی معیارهای بافت شناختی به جز معیار نکروزیس و هموراژی حاد و مزمن در هر سه ماده‌ی A، B و C نسبت به گروه کنترل، معنادار بود (جدول 1و2). در روز چهارم، تفاوت دو ماده‌ی A و B نسبت به ماده‌ی C تنها در نمایه‌ی اپی‌تلیزاسیون معنادار بود (p=0/002). در روز هفتم، تفاوت دو ماده‌ی A و B نسبت به ماده‌ی C در نمایه‌های شدت تراکم سلول‌های آماسی (p =0/009)، ادم (p=0/004)، نکروز و هموراژی حاد و مزمن (p=0/001)، تکثیر فیبروبلاستی (p=0/023) و انباشت کلاژن (p=0/014) معنادار بود.

در بررسی نمونه های بافت شناختی مربوط به روز چهارم، ترشح فراوان سلول‌های التهابی، کاهش هموراژی حاد و مزمن و نکروز و نیز، افزایش چشمگیر تکثیر فیبروبلاستی همراه با تولید الیاف کلاژن تازه، مانند معیارهای آشکار در نمونه‌های مربوط به مواد A، B و C، نسبت به گروه شاهد بود.

در مقایسه‌ی میان سه ماده‌ای که بدان اشاره شد، حضور سلول‌های اپی‌تلیالی در نمونه‌های مربوط به دو ماده‌ی A و B از نکات متمایزکننده‌ی آنها با ماده‌ی C بود (نگاره‌ی 1). در نمونه های مربوط به گروه شاهد در روز هفتم باقی ماندن بافت جوانه‌ای، عروقی خونی به همراه ترشح فراوان سلول‌های آماسی مزمن در کنار داربست ضعیفی از الیاف کلاژن و ضخامت کمی از اپی‌تلیوم در سطح دیده شد.

***جدول 1**: معیارهای هیستوپاتولوژیک مورد ارزیابی در روند بهبودی در روز چهارم*

	میانگین و (خطای معیار)						
	Cell	Ede	Nec	Neovas	Fibro	Coll	Epi
گروه شاهد	0/8(0/13)	0/8(0/13)	0/8(0/13)	0/6(0/16)	0/6(0/16)	0/2(0/13)	0/3(0/15)
ماده ی A	1/6(0/16)	1/5(0/16)	0/7(0/15)	1/6(0/16)	1/4(0/26)	1/6(0/26)	2 (0/2)
ماده ی B	1/5(0/16)	1/3(0/15)	1/1(0/1)	1/9(0/27)	1/3(0/15)	1/3(0/15)	1/6(0/22)
ماده ی C	1/6(0/16)	1/4(0/22)	0/9(0/17)	1/5(0/16)	1/2(0/16)	1/1(0/1)	0/7(0/21)

Cell : شدت تراکم سلول‌های آماسی، Ede : ادم، Nec: نکروز و هموراژی حاد و مزمن، Neovas : نئوواسکولاریزاسیون، Fibro : تکثیر فیبروبلاستی ، Coll : انباشت کلاژن و Epi : اپی تلیزاسیون.

ماده‌ی A : پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره به نسبت 25 به 75 درصد ، ماده‌ی B : پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره به نسبت 50 به 50 درصد ، ماده‌ی C : اسید هیالورونیک

***جدول 2**: معیارهای هیستوپاتولوژیک مورد ارزیابی در روند بهبودی در روز هفتم*

	میانگین و (خطای معیار)						
	Cell	Ede	Nec	Neovas	Fibro	Coll	Epi
گروه شاهد	2/2(0/2)	2 (0/14)	1/9(0/17)	1/6(0/16)	1/3(0/15)	1/2(0/13)	1 (0/21)
ماده ی A	1/5(0/16)	1(0/11)	0/2(0/13)	2/2(0/2)	2/2(0/2)	2/2(0/2)	2/1 (0/17)
ماده ی B	1/4(0/16)	0/8(0/13)	0/1(0/1)	1/8(0/13)	2/3(0/15)	2/1(0/1)	2 (0/25)
ماده ی C	2/1(0/1)	1/6(0/16)	1/1(0/23)	1/9(0/17)	1/6(0/16)	1/5(0/16)	1/7(0/3)

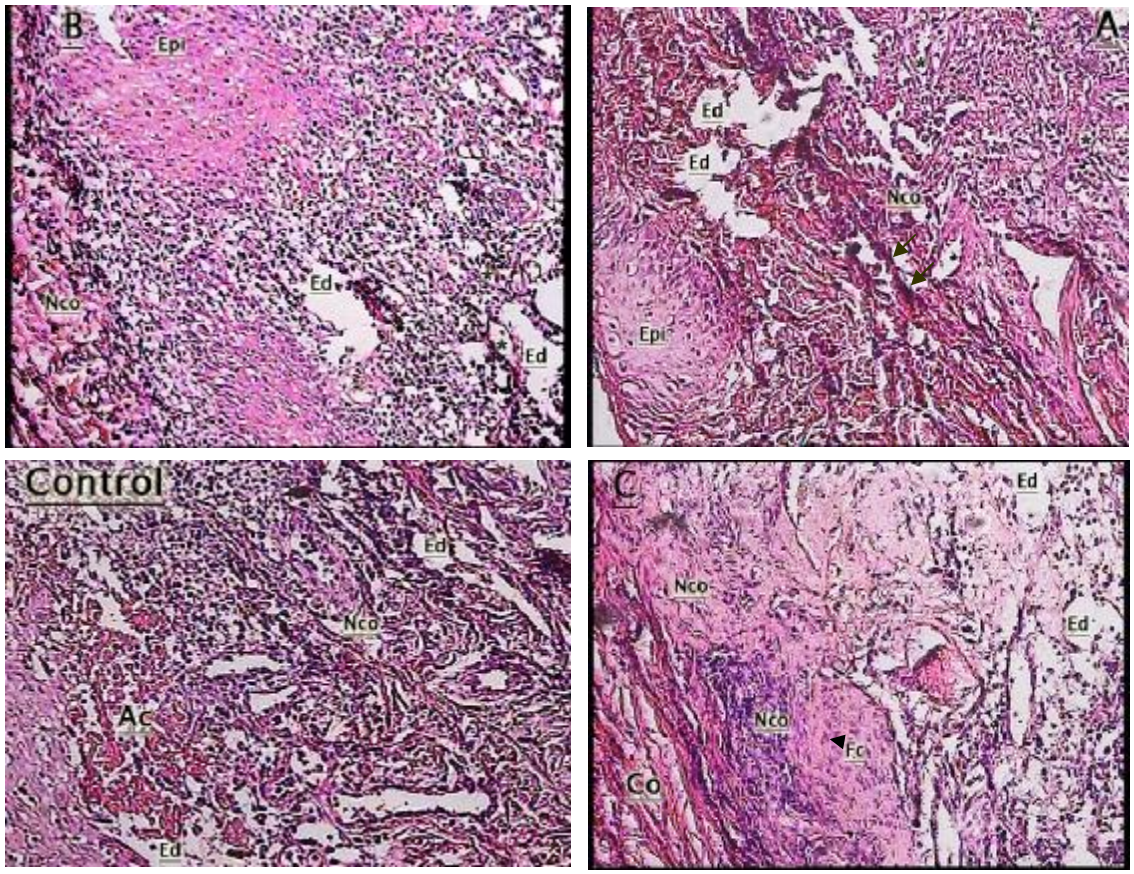
Cell : شدت تراکم سلول‌های آماسی، Ede : ادم، Nec: نکروز و هموراژی حاد و مزمن، Neovas : نئوواسکولاریزاسیون، Fibro : تکثیر فیبروبلاستی ، Coll : انباشت کلاژن و Epi : اپی تلیزاسیون.

ماده‌ی A : پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره به نسبت 25 به 75 درصد ، ماده‌ی B : پودر ریزوم زردچوبه و روغن کره به نسبت 50 به 50 درصد ، ماده‌ی C : اسید هیالورونیک

www.SID.ir

Archive of SID

در بررسی نمونه‌های مربوط به دو ماده‌ی A و B در روز هفتم، تراکم سلول‌های التهابی کاهش یافت، ضمن آنکه الیاف کلاژن به همراه تکثیر فیبروبلاستی نمود خوبی داشته و سلولهای اپی تلیال چه در سطح و چه در عمق آسیب، پیوستگی به نسبت کاملی را نشان دادند. در بررسی ماده‌ی C در روز هفتم، تکثیر اپی تلیالی آشکار بود ولی پیوستگی کامل وجود نداشت و ترشح سلول‌های آماسی مزمن در لابه لای رت پراسس‌های اپی تلیالی و عمق بافت همبند به همراه عروق خونی دیده شد (نگاره‌ی 2).



***نگاره‌ی 1**: نمای میکروسکوپی روز چهارم (رنگ آمیزی هماتوکسیلین وائوزین (H&E) با بزرگنمایی 100برابر)*

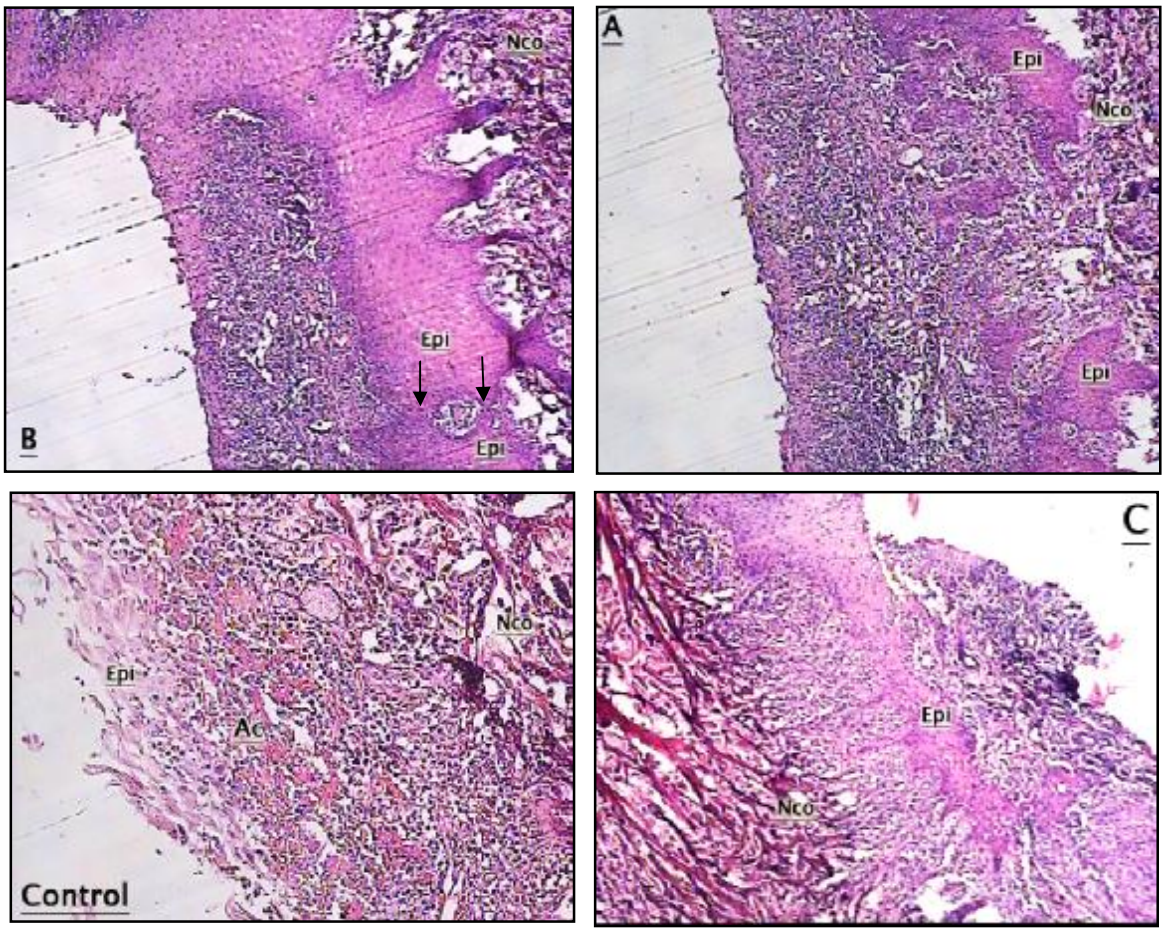
A : ماده‌ی A و B : ماده‌یB ؛ جزایر سلول‌های اپی تلیالی (Epi)، عروق خونی جدید (*)، الیاف کلاژن تازه تشکیل شده (Nco) و ادم گسترده (Ed) ، C : ماده‌ی C ؛ ادم گسترده (Ed) ، الیاف کلاژن پراکنده‌ی جدید (Nco) ، الیاف کلاژن بافت همبندی بستر زخم (Co) و سلول‌های فیبروبلاستی فعال (Fc) ، D : گروه شاهد: ادم گسترده (Ed) ، هموراژی حاد (Ac) ، الیاف کلاژن تازه تشکیل شده‌ی پراکنده‌ی نامنظم (Nco).

بحث

فرآیند بهبودی شامل دو فاز التهاب و ترمیم است. التهاب اساساً یک پاسخ محافظتی است که برای بر طرف کردن دلیل نخستین آسیب سلولی و پیامدهای این آسیب که سلول ها و بافت های نکروزه هستند، عمل می‌کند. پاسخ التهابی زمانی پایان می‌یابد که محرک آسیب زا برطرف گردد و واسطه‌های التهابی پراکنده، تجزیه یا مهار شوند. همچنین، سلول‌های التهابی که به محل فراخوانده شدند نه تنها بقایای نکروتیک را پاکسازی می‌کنند، بلکه واسطه‌هایی آزاد می نمایند که فرایند سنتز ماده‌ی زمینه‌ای خارج سلولی تازه را نیز فعال می‌کند. بنابراین، ترمیم در فرایند آماسی بسیار زودهنگام آغاز می شود و شامل فرایندهای پاسخ التهابی، فیبروپلازی، نئوواسکولاریزاسیون و بازسازی سطح زخم به وسیله‌ی اپی تلیزاسیون می باشد [47-49].

www.SID.ir

Archive of SID



نگاره‌ی 2: *نمای میکروسکوپی روز هفتم (رنگ آمیزی هماتوکسیلین وائوزین(H&E) با بزرگنمایی 40برابر)*

A : ماده‌ی *A* ؛ تکثیر و نزدیک شدن سلول‌های اپی تلیالی طرفین زخم به یکدیگر (*Epi*)، کاهش عوامل التهابی بستر زخم و افزایش تولید کلاژن جدید (*Nco*). *B* : ماده‌ی *B* ؛ اتصال تقریباً کامل سلول های اپی تلیالی (*Epi*) به همراه تشکیل رت پراسس های نفوذ یافته به عمق بافت همبند زیرین و افزایش چشمگیر کلاژن جدید (*Nco*). *C* : ماده‌ی *C* ؛ ارتشاح سلول‌های آماسی مزمن در میان رت پراسس های تشکیل شده و عمق بافت همبند، تکثیر سلول‌های اپی تلیالی (*Epi*) با مهاجرت از دو سوی زخم والیاف کلاژن جدید (*Nco*)، *D* : گروه شاهد ؛ ارتشاح فراوان سلول‌های آماسی مزمن به همراه هموراژی حاد (*AC*) در بافت جوانه ای زخم، الیاف کلاژن تازه پراکنده (*Nco*) و ضخامت کم سلول‌های اپی تلیالی در سطح (*Epi*).

افزایش چشمگیر عامل‌های التهابی، طی روزهای آغازین فرایند بهبودی در سه ماده‌ی استفاده شده نسبت به گروه شاهد، موجب سرعت در فرایند پاکسازی سلول‌های آسیب دیده و بقایای نکروتیک و در واقع تسریع روند بهبودی گردید. همچنین افزایش معنی‌دار میزان عامل‌های ترمیمی به‌ویژه تکثیر فیبروبلاستی و تولید کلاژن و نیز کاهش عامل التهابی طی هفته‌ی اول، در پی ژنژیوکتومی در دو ماده‌ی A و B نسبت به ماده‌ی C و گروه شاهد، زمینه‌ای مناسب برای مهاجرت و تکثیر سلول‌های اپی تلیالی و بافت همبندی، تولید ماده‌ی زمینه‌ای بیرون سلولی، قالب‌گیری دوباره اجزای پارانشیمی و بافت همبندی برای به دست آوردن استحکام در زخم و از سرگیری کارکرد بافتی را فراهم نمود.

در این بررسی دیده شد که میزان عامل التهابی در روزهای نخستین بهبودی زخم در دو ماده‌ی A و B

www.SID.ir

Archive of SID

به شدت افزایش یافت و می‌توان این یافته را این گونه توجیه نمود که Ghee دارای اسیدهای چرب غیر اشباع فراوانی است که افزون بر نقش ساختاری خود در غشای پلاسمایی، به تنظیم تداخلات بین سلولی، تحریک و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال و نیز، به عنوان پیش ساز اصلی بسیاری از مدیاتورهای لیپیدی و اسید آراشیدونیک با نقش و عملکرد اساسی در روند التهاب مانند کموتاکسی، آنژیوژنز و سنتز ماتریکس خارج سلولی قادر است. روشن است که هر چه فرایند التهابی به منظور پاکسازی سلول‌های آسیب دیده و بقایای نکروتیک در روزهای نخستین ترمیم زخم سریع تر انجام شود، موجب سرعت در روند بهبودی می‌شود. اسکاردینو (Scardino) و همکاران [46] با بررسی بر روی فاز التهابی و فاز ترمیمی روند بهبودی بیان کردند، که استفاده از اسیدهای چرب غیر اشباع مانند اسید لینولنیک (n-3) موجب افزایش بیشتر عامل‌های التهابی و تشکیل زودتر بافت جوانه‌ای به ویژه در روزهای نخستین پس از ایجاد زخم می‌شود که با یافته‌های پژوهش‌های کاردوسه (Cardose) و همکاران[44] همخوانی دارد.

میزان عامل التهابی در این پژوهش نسبت به مطالعه پراساد (Prasad) و همکاران [45] به مراتب بیشتر بود و منجر به آغاز سریع تر فاز ترمیمی طی روزهای نخستین روند بهبودی گردید، که این یافته را می‌توان به علت استفاده روغن حاصل از حرارت دادن کره‌ی گوسفند به جای کره‌ی گاو استفاده شده در مطالعه‌ی پراساد (Prasad) و همکاران [45] مربوط دانست.

بررسی‌های هاردی (Hardy) و همکاران [50]، وندرف (Wendorff) و همکاران [51] و گبهاردت (Gebhardt) و همکاران [52] نشان دادند که میزان اسیدهای چرب غیر اشباع (PUFA)، اسید آمینه های ضرروی و عناصری مهم شامل منیزیوم ،کلسیم، آهن، روی و ویتامین‌های گروه B موجود در شیر گوسفند دست کم دو تا سه برابر میزان آنها در شیر گاو است.

همچنین در این پژوهش، دیده شد که فاز ترمیمی فرایند بهبودی در دو ماده‌ی A و B به مراتب نسبت به ماده C و کنترل، زودتر آغاز شده است، به این معنا که در دو ماده‌ی A و B در روز هفتم فرایند التهاب به شدت کاهش نموده و اپی تلیزاسیون مجدد زخم با ضخامت طبیعی صورت گرفته و داربست کلاژنه مطلوبی در بستر زخم پدیدار شده است.

مقایسه‌ی یافته‌های نتایج این پژوهش با بررسی‌های سیدهو (Sidhu) و همکاران در دو بررسی [35, 37] نشان می‌دهد که استفاده‌ی موضعی کرکومین بر روی زخم، موجب تسریع اپی تلیزاسیون دوباره، افزایش نئوواسکولاریزاسیون، افزایش مهاجرت فیبروبلاست و میوفیبروبلاست و افزایش میزان کلاژن در بستر زخم می شود، که در نتیجه تسریع روند ترمیم فرایند بهبودی زخم را سبب می‌شود. همچنین، استفاده موضعی کرکومین میزان عامل TGF- β_1 را افزایش می‌دهد که عاملی مهم در القاء فیبروبلاست جهت سنتز فیبرونکتین، کلاژن، بهبود استحکام زخم [53- 55] و رشد و مهاجرت سلول‌های اپیدرمال و در نتیجه تسریع اپی‌تلیزاسیون دوباره [56,57] می شود که در پژوهش مانی (Mani) و همکاران [36] نیز نشان داده شده است.

یافته‌های این پژوهش، نشان می‌دهد که افزایش تکثیر فیبروبلاست و میزان کلاژن و تسریع اپی‌تلیزاسیون دوباره در دو ماده‌ی A و B نسبت به ماده‌ی C و گروه شاهد آشکار است که این اختلاف از لحاظ آماری نیز معنادار است. ترکیب نمودن روغن تصفیه شده‌ی به دست آمده از حرارت دادن کره‌ی گوسفند با پودر ریزوم زردچوبه دارای کرکومین با دو هدف انجام گرفته است : 1) اسیدهای چرب غیر اشباع (PUFA) روغن موجب سرعت در روند بهبودی و فراهم شدن زمینه‌ی مناسب برای بازسازی بافت آسیب دیده و به دنبال آن، کرکومین موجب افزایش عوامل ترمیمی برای به دست آوردن استواری و از سرگیری کارکرد بافتی به ویژه در روزهای نخستین فرایند بهبودی شود 2) مشکلی که در پیوند با نگهداری طولانی مدت

www.SID.ir

Archive of SID

ترکیبات دارای Ghee مواجه هستیم، فاسد شدن این ترکیبات به مرور زمان است [39,45]، که این مشکل را با اضافه نمودن یک آنتی اکسیدان می‌توان برطرف نمود. با توجه به اثبات اثر آنتی‌اکسیدان کرکومین [33,34]، این ماده مورد استفاده قرار گرفت.

در مقایسه‌ی دو ماده‌ی A و B از لحاظ سرعت بخشیدن در بهبودی، تفاوت نامحسوسی در روز چهارم و هفتم وجود داشت که نشان دهنده‌ی اثر همانند دو جزء ترکیب بر روند بهبودی زخم بود، گر چه افزایش ناچیزی در میزان عوامل ترمیمی در ماده‌ی B نسبت به ماده‌ی A در روز هفتم دیده شد که می‌توان آنرا به داشتن کرکومین بیشتر ماده B نسبت به ماده A اشاره کرد.

بر پایه‌ی یافته‌های این پژوهش و بررسی های رن (Ren) و همکاران [13] و کینگ (King) و همکاران [21] استفاده موضعی اسید هیالورونیک بر روی زخم با این مکانیسم که ممکن است تکثیر و مهاجرت سلولی را در بافت در حال ترمیم القاء کند، موجب سرعت بخشیدن در روند بهبودی می گردد. مسلی (Moseley) و همکاران [23] نیز بیان کردند که کاربرد موضعی اسید هیالورونیک بر موضع جراحی، موجب سرعت در روند بهبودی و آسیب های پریودنتال خواهد شد؛ در حالی که، بر خلاف این نتایج، در پژوهش های راجاپاکسا (Rajapaksa) و همکاران [28] و سو (Xu) و همکاران [27] نشان داده شده است، که اسید هیالورونیک در پیشبرد روند التهاب و تسریع ترمیم نقس بسزایی ندارد.

کاهش معنادار تکثیر فیبروبلاستی و کلاژن در بافت در حال ترمیم مربوط به ماده‌ی C نسبت به دو ماده‌ی A و B در روز هفتم را می‌توان این گونه توجیه نمود که از یک سو برجا ماندن میزان بالای عامل التهابی موجب ایجاد نشدن زمینه‌ی مناسب به منظور مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست ها و ته نشست ماده‌ی زمینه‌ی خارج سلولی و بازسازی اجزاء پارانشیمی می‌شود و از سوی دیگر با توجه به نتایج پژوهش مین (Min) و همکاران [12]، کاهش تکثیر فیبروبلاستی و میزان کلاژن را می‌توان به علت کاهش عامل رشد مانند $TGF\text{-}\beta_1$ دانست.

نتیجه گیری

از آنجا که، در بررسی کنونی تفاوتی معنادار در معیارهای مهم روند بهبودی در دو ماده‌ی A و B نسبت به ماده‌ی C دیده شد، بنابراین کاربرد ترکیب Curcuma longa-ghee با توجه به امکان فراهم شدن آن در کشور با قیمت بسیار کمتر، می‌تواند جایگزین مناسبی برای اسید هیالورونیک در سرعت دادن به روند بهبودی زخم‌های پس از جراحی و بهبود نتایج درمانی پریودنتال باشد. البته برای اثبات برتری این ترکیب نسبت به اسید هیالورونیک در بهبود ترمیم و کاربرد بالینی آن نیاز به بررسی بافت‌شناختی و بالینی بیشتری است.

سپاسگزاری

از زحمات خانم دکتر افضل آقائی به عنوان مشاور آماری طرح و از معاونت محترم پژوهشی و مرکز پژوهش‌های دانشکده‌ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که امکانات انجام این بررسی را فراهم نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

******

References

1. Farnoush A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. J Periodontol 1978; 49: 403-405.
2. Sachs HA, Farnoush A, Checchi L, Joseph CE. Current status of periodontal dressing. J Periodontol 1984; 55: 689-696.

www.SID.ir

Archive of SID

3. Loe H, Silness J. Tissue reaction to a new gingivevctomy pack. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1961; 14: 1305-1314.

4. Smeekens JP, Maltha JC, Renggli HH. Histological evaluation of surgically treated oral tissues after application of photocuring periodontal dressing material: An animal study. J Clin Periodontol 1992; 19: 641-645.

5. Wampole HS, Allen AL, Gross A. The incidence of transient bacteremia during periodontal dressing change. J Periodontol 1978; 49: 462-464.

6. Pesson G, Thilander H. Experimental studies of surgical packs. 1. In vitro experiments on antimicrobial effect. Odontol Tidskr 1968; 76: 147-155.

7. Nezwek RA, Caffesse RG, Bergenholtz A, Nasjleti CE. Connective tissue response to periodontal dressing. J periodontal 1980; 51: 521-529.

8. Heaney TG, Appleton J. The effect of periodontal dressings on the healthy periodontium. J Clin Periodontol 1976; 3: 66-76.

9. Doillon CJ, Silver FH. Collagen-based wound dressing: effects of hyaluronic acid and fibronectin on wound healing. Biomaterials 1986; 7: 3-8.

10. Roussille G, Barthet B, Serrano P. The use of a resorbable biological matrix in periodontal surgery: clinical observations of 230 cases. Rev Odontostomatol 1991; 20: 129-138.

11. Anderson I. The properties of hyaluronan and its role in wound healing. Prof Nurse 2001; 17: 232-235.

12. Min HU, Sabelman E, Yang Cao, chang J, Hert Z VR. Three-dimensional hyaluronic acid graft promotes healing and reduces scar formation in skin incision wounds. J Biomed Materials Res 2003; 678: 586-592.

13. Ren GY, Dong FS, Wang J, Shi PK. The effect of hyaluronic acid external film on rats wound healing. Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi 2004: 20: 380-383.

14. Price RD, Myers S, Leigh IM, Navsaria HA. The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 393-402.

15. Laurent TC. Structure of hyaluronic acid. In: Balazs EA, editor. Chemistry and molecular biology of the intracellular matrix. London, New york: Academic Press; 1970. p.703-732.

16. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaloronan: its nature, distribution, functions and turns over. J Intern Med 1997; 242: 27-33.

17. Hardingham TE, Fosang AJ.Proteoglycans: many forms and many functions. FASEB J 1992; 6: 861-870.

18. Toole BP. Hyaluronan and its binding proteins, the hyaladherins. Curr Opin Cell Biol 1990; 2: 839-844.

19. LeBaron RG, Zimmermann DR, Rouslahti E. Hyaluronate binding properties of versican. J Biol Chem 1992; 267: 10003-10010.

www.SID.ir

Archive of SID

20. Underhill CB. The interaction of hyaluronate with the cell surface: the hyaluronate receptor and core protein. In: Evered D: Whelan J, editors. The biology of hyaluronan: Ciba Foundation Symposium, Vol. 143. chichester UK: John wiley and Sons; 1989. p. 87-106.
21. King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. Surgery 1991; 109: 76-84.
22. Lu L, Leng Y, Cnen Y. An experiment study on wound healing with exogenous hyaluronic acid. Zhonghua Zheag Xing Wai Ke Ze Zhi 2000; 16: 30-33.
23. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. Dent Update 2002; 29: 144-148.
24. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Gocke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. J Clin Periodontol 2003; 30: 159-164.
25. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. Quintessence Int 2005; 36: 531-538.
26. Xu Y, Frentzen M, Jerve-storm PM. Clinical study of hyaluronic acid in the treatment of chronic periodontitis. Hua xi kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2004; 22: 32-34.
27. Xu Y, Hofling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervoe-storm PM. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. J periodontl 2004; 75: 1114-1118.
28. Rajspaksa SP, Cowin A, Adams D, Wormald PJ. The effect of a hyaluronic acid – based pack on mucosal healing in a sheep model of sinusitis. Am J Rhinol 2005; 19: 572-576.
29. Mukhopadhyay A, Basu N, Ghatak N, Gujral PK. Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. Agents Actions. 1982; 12: 508-515.
30. Curcuma longa (tumeric): monograph [editorial]. Altern Med Rev 2001; 6: 62-66.
31. Chainani-wu N. Saftey and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (Curcuma longa). J Altern Complement Med 2003: 9: 161-168.
32. Ukil A, Maity S, Karmakar S, Datta N, Vedasiromoni JR, Das PK. Curcumin, the major component of food flavour turmeric reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induce colitis. Br J Pharmacol 2003; 139: 209-218.
33. Lukita-Atmadja W, Ito Y, Barker GL, McCuskey RS. Effect of curcuminoids as anti-inflammatory agents on the hepatic microvascular resoponse to endotoxin. Shock 2002; 17: 399-403.
34. Baliga MS, Jagetia GC, Rao SK, Babu K. Evaluation of nitric oxide scavenging activity of certain spices in vitro: a preliminary study. Nahrung 2003; 4: 261-264.
35. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, Singh AK, Seth P, Banavdha KK, et al. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. Wound Repair Regen 1999; 7: 362-374.

www.SID.ir

Archive of SID

36. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. Biofactors 2002; 16: 29-43.

37. Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC, et al**.** Enhancement of wound healing by curcumin in animals, Wound Rep Reg 1998; 6: 167-177 **.**

38. Sharma RS. Ghee: a resume of recent research. Journal of Food Scieuce and Technology1981; 18: 70-75.

39. Bhavbhuti M. Ragi (Eleusine coracana L.)- a nutural antioxidant for ghee (butter oil). International Journal of Food Science and Technology 2006; 41: 86-89.

40. Ruthig DJ, Meckling-Gill AK. Both (n-3) and (n-6) fatty acids stimulate wound healing in the rat intestinal epithelial cell line, IEC-6. J Nutr 1999; 129: 1791-1798.

41. Calder PC. N-3 Polyunsaturated fatty acid, inflammation and immunity: Pouring oil on trouble waters or another fishy tales? Nutr Res 2001; 21: 309-341.

42. Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA. Fatty acids and lymphocyte functions. Br J Nutr 2002; 87: 31-48.

43. Yaqoob P. Monounsaturated fats and immune function. Braz J Med Bio Res 1998; 31: 453-465.

44. Cardose CR, Souza MA, Ferro EA, Favoreto S Jr, Pena JD. Influence of topical administration of n-3 and n-6 essential and n-9 nonessential fatty acid on the healing of cutanous wounds. Wound Repair Regen 2004; 12: 235-243.

45. Prasad V, Dorle AK. Evaluation of ghee based fromulation for wound healing activity. J Ethnopharmacology 2006; 107: 38-47.

46. Scardino ME, Swaim SF, Strain EA, Hoffman CE, Oligive GK, Hanson RA, et al. The effect of omega-3 fatty acic diet enrichment on woond healing. Vet Dermatol 1999; 10: 283-290.

47. Martin P, Hopkinson-wooley J, McClusky J. Growth factor and cutanous wound repair. Prog Growth factor Res 1992; 4: 24-44.

48. Hunt TK. A retrospective perspective on the nature of wound in growth factor and other aspects of wound healing. In: Barbul A, Pines E, Caldwell M, Hunt TK, editors. Biological and clinical implication. Philadelphia: Alan R Liss, 1988: XIII-XX.

49. Skalli O, Gabbiani G. The biology of the myofibroblast relationship to wound contraction and fibrocontractive disease. In: Clark RAF, Henson PM, editors. The molecular and cellular biology of wound repair. New York: Plenom Press, 1998: 373-402.

50. Hardy G. 2000 the nutritional value of sheep milk: a natural supplement for clinical nutrition. In: Proceeding, International Symposium, Developmental Strategy for the sheep and Goat Dairy Sector, Nicosia, Cyprus, April 13-14, 2000, Brit. Sheep Dairy News, 17: 23-24.

www.SID.ir

Archive of SID

51. Wendorff, 1998 B. Updtes on sheep milk research. In: Proceeding, 4th Great Lake Dairy Sheep Symposium, D.L. Thomas an C. Rowe , eds., Spooner, WI, June 26-27, 1998, Spooner Agr. Res. Sta. Publ., Sponer, WI, p. 51-58.

52. Gebhardt SE, Matthews RH. Nutritive value of food. USDA, Human Nutr. Info. Serv. Publ., Washington D.C: Home & Gorden Bul. Nr;1991.p. 72.

53. Mustoe TA, Pierce GF, Thomason A, Gramates P, Sporn MB, Devel TF. Accelerated healing of incisional wound in rate induced by transforming growth factor-β. Science 1987; 237: 1333-1336.

54. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA. Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts. Biochem J 1987; 247: 597-604.

55. Quaglino D, Nanney LB, Kennedy R, Davidson JM. Transforming growth factor-beta stimulates wound healing and modulates extracellular matrix gene expression in pig skin. I. Excisional wound model. Lab Invest 1990; 63: 307-319.

56. Rothe M, Falanga V. Growth factors: Their biology and promise in dermatologic diseases and tissue repair. Arch Dermatol 1989; 125: 1390-1398.

57. Mustoe TA, Pierce GF, Morishima C, Devel TF. Growth factor-induce acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model. J clin Invest 1991; 87: 694-703.

www.SID.ir