Archive of SID



# بررسی تاثیر غلظت های مختلف ترکیب موکوزامین بر میزان چگالی و رشد سلول های فیبروبلاست انسانی

**مرتضی جعفری تهرانی[#1]، دکتر بهزاد هوشمند[2]، دکتر حسن سمیاری[3]، حسین سمیاری[1]**

**۱- دانشجوی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهد، تهران، ایران**

**۲- استاد گروه پریودونتولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران**

**۳-دانشیار گروه پریودونتولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهد، تهران، ایران**

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** یکی از موارد مهم در درمانهای دندانپزشکی مدیریت زخم بافت نرم است و از آنجایی که شواهد علمی در ارتباط باکاربرد ترکیبات موضعی جهت تسریع در ترمیم موجود است برآن شدیم اثر ترکیب موکوزامین را بر رشد و تکثیر سلولهای محیط کشت فیبروبلاستی قرار دهیم.

**مواد و روش ها:** در این پژوهش تجربی- آزمایشگاهی، اثر دارو بر میزان رشد سلولهای فیبروبلاست انسانی کشت شده بررسی شد، به این منظور سلول‌های کشت شده در بازه زمانی ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعته درسه پلیت جداگانه با غلظتهای ۰/۱٪ تا ۱٪ از ترکیب موکوزامین در سه تکرار تیمار گردیدند. همچنین به منظور بررسی اثر غلظت‌های بالای ترکیب موکوزامین، سلولهای فیبروبلاست انسانی توسط غلظت های ۱ تا ۱۵ درصد از ترکیب موکوزامین در طی ۴۸ ساعت در پلیت‌های جداگانه و در سه تکرار مورد تیمار واقع شدند. در نهایت میزان چگالی نوری رشد سلولهای فیبروبلاست در طول موج ۵۸۰ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفوتومتری اندازه‌گیری شد. داده های بدست آمده توسط آزمون تجزیه واریانس یک طرفه و دوطرفه در نرم افزارSPSS مورد تحلیل قرار گرفت.

**یافته ها:** ترکیب موکوزامین با ماده موثره اسید هیالورونیک و اسید آمینه در غلظت های کمتر از ۱ درصد در ترمیم زخم و رشد سلولهای فیبروبلاستی تاثیری ندارد در عین حال افزایش طول دوره تا ۹۶ ساعت موجب افزایش رشد سلولی و یا چگالی نوری سلولهای فیبروبلاستی گردیده است.

**نتیجه گیری:** یافته‌های این پژوهش نشان داد غلظت‌های بالای یک درصد اسپری موکوزامین اثر سمیت برروی سلولهای فیبروبلاستی دارد. البته برای تاثیر عملکرد این ترکیب در بهبود ترمیم زخم و رشد سلولهای فیبروبلاستی و کاربرد بالینی آن نیاز به بررسی بافت شناختی و بالینی بیشتری می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** ترکیب موکوزامین، سلولهای فیبروبلاست، ترمیم بافت، مهندسی بافت ، بیومتریال، MTT

وصول مقاله: ۹۵/۹/۲۱ اصلاح نهایی: ۹۶/۱/۲۰ پذیرش مقاله: ۹۶/۳/۲۰

**مقدمه:**

ترمیم بافت در حفره دهان تنها محدود به ترمیم بعد از تروما و یا ایجاد زخم نمی‌باشد.[1] ترمیم زخم می‌تواند به تشکیل بافت زخم بیانجامد. در این مرحله ترمیم زخم نه تنها به صورت سنتی در زخم‌های پوستی مورد تایید می‌باشد بلکه در مورد درمان‌های پریودونتال نیز مشاهده شده است. هدف نهایی در درمان بافت نرم در بیماران حفظ سلامت پریودونتال به منظور حفظ دندان‌ها می‌باشد. در بیشتر موارد پس از ایجاد زخم پریودنتال، ناحیه مورد عمل به وسیله پک بهبود دهنده زخم، پوشش داده می‌شود. پکها احتمال عفونی شدن پس از جراحی و خونریزی را کاهش داده و ترمیم بافت را با جلوگیری از ترومای سطحی در هنگام جویدن آسان می‌نمایند.[2,3] عموما پک‌ها بدون خواص درمانی بوده و دارای «عامل بهبودی» نمی‌باشند.[4-6] یکی از روشهایی که منجر به تسریع در ترمیم می‌شود، استفاده از بیومتریال ها می‌باشد. از جمله بیومتریال‌ها می‌توان به اسید هیالورونیک (هیالورونان) اشاره نمود که مولکول بسیار بزرگی است که هسته پروتئینی ندارد و از بخشهای گوناگون تکرار شونده دی‌ساکارید تشکیل شده

**نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر مرتضی جعفری تلفن: ۵۵۲۲۸۸۰۰ پست الکترونیک: jafarimorteza098@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID



است.[۶،۷] اسید هیالورونیک یکی از ترکیبات خارج سلولی می‌باشد و بیشتر سلولها توانایی ساخت آن را در طی چند مرحله از چرخه سلولی خود دارند. مهمترین عملکرد اسید هیالورونیک در ترمیم بافتها می‌باشد.[۸،۹] این ماده تکثیر سلولی، مهاجرت و آنژیوژنز را تحریک می‌کند. راپیتالیزاسیون و تکثیر سلولهای کراتیونوسیت بازال را فعال کرده و قرارگیری کلاژن و متعاقبا تشکیل اسکار را کاهش می‌دهد.[۱۱،۱۰] از جمله ویژگیهای بیومتریال‌ها تشکیل یک ماده زمینه‌ای، شبه ژلاتین می‌باشد که در صورت پیدایش آسیب، عوامل رشد موجود در آن به آسانی با گیرنده سطح سلول اتصال برقرار نموده و آغاز روند ترمیم را موجب می‌شود.[۱۲] اگرچه برخی نتایج نشان داده است که اسید هیالورونیک در پیشبرد روند التهاب و تسریع ترمیم زخم نقش بسزایی ندارد. [۱۵-۱۳] از دیگر بیومتریال‌های موثر بر ترمیم زخم می توان به "ماده جی" اشاره کرد که مهمترین اجزا این ماده شامل اسیدهای چرب اشباع و غیر اشباع، اسید لیونولنیک، اسید اولئیک می باشد.[۱۶] اسیدهای چرب غیر اشباع نقش مهمی در انتقال و تنظیم سیگنالهای بین سلولی و تکثیر سلولهای اپی‌تلیال دارند و پیش‌ساز اصلی برای عوامل التهابی موثر در ترمیم زخم می‌باشند و همچنین موجب بسته شدن سریعتر زخم نسبت به گروه کنترل می گردد.[۱۹-۱۷] همچنین از جمله بیومتریال‌هایی که می‌تواند باعث تسریع در ترمیم زخم شود می‌توان به ترکیب موکوزامین اشاره کرد. این ترکیب شامل هیالورونیک اسید و آمینو اسید می‌باشد. [۲۰،۲۱] در راستای ادعای شرکت سازنده ترکیب این مواد دارای ویژگی ترمیم کننده مخاط دهانی، کاهش درد و بهبود سریع نواحی آسیب دیده در دهان و رفع التهابات مخاط دهانی ناشی از شیمی درمانی و پرتودرمانی می‌باشد.[۴،۵] یکی از موارد مهم در درمانهای دندانپزشکی مدیریت زخم بافت نرم است و از آنجایی که شواهد علمی در ارتباط باکاربرد ترکیبات موضعی جهت تسریع در ترمیم موجود است، به دنبال استفاده از این روش برای تسریع در ترمیم بوده و برآن شدیم تا در این مطالعه از ترکیب موکوزامین در فاز مطالعاتی آزمایشگاهی بهره برده و اثر بخشی این ماده را در تکثیر و چسبندگی سلولهای محیط کشت فیبروبلاستی مورد بررسی قرار دهیم.

**مواد و روش‌ها:**

در این پژوهش تجربی – آزمایشگاهی، تأثیر ترکیب موکوزامین بر روی سلولهای فیبروبلاست توسط آزمون Multi-Table Tournament (MTT) صورت پذیرفت. این آزمون یک روش رنگ سنجی است که بر اساس احیا شدن و شکسته شدن کریستالهای زرد رنگ تترازولیوم 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-Diphenyl-Tetrazolium Bromide (MTT)می‌باشد که پیشتر توسط اسلاتر و همکاران (۱۹۶۳) شرح داده شده است.[۲۲] اساساً آزمون (MTT) روشی مبتنی بر رنگ سنجی بوده که برای تعیین زیست پذیری و سمیت سلولی مواد استفاده می‌شود و بر اساس احیای محلول زرد رنگ ماده(MTT) توسط آنزیم سوکسینات دهیدروژناز میتوکندریایی سلولهای زنده و تشکیل کریستال‌های محلول ارغوانی رنگ فورمازان می-باشد که پس از حلالیت در دیمتیل سولفوکساید می‌توان با اندازه گیری جذب نور در ۵۷۰ نانومتر با دستگاه طیف سنج ماورا بنفش- مرئی و به کمک منحنی استاندارد، تعداد نسبی سلول‌های زنده را تعیین و به تبع آن میزان دوز مؤثره ترکیب موکوزامین محاسبه نمود.

**آماده سازی محلول‌ها**

ابتدا محلول پایه (MTT) با ترکیب (MTT) با ترکیب ۵۰ میلیگرم ام.تی.تی در ۱۰ میلی‌لیتر محلول نمکی فسفات بافر Phosphate Buffer Saline (PBS)تهیه شد (۵ میلیگرم در میلی‌لیتر (MTT) محلول حاصل با استفاده از فیلترهای ۰/۲ ماکرومتری استریل شده و تا زمان استفاده در دمای ۴ تا ۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. همچنین محلول حلال (MTT) به صورت ۱۰ درصد سدیم دودسیل سولفات در کلرید هیدروژن ۱۰ میلی‌مولار حاصل شد.



www.SID.ir

Archive of SID



**روش انجام آزمون**

در این روش رده سلولی فیبروبلاست انسانی با استفاده از محیط کشت دالبکو بهینه شده حاوی ۱۰٪ FBS در فلاسک ۷۵ سانتیمتری در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و در شرایط ۵٪ دی‌اکسیدکربن و ۹۰٪ رطوبت کشت داده شده و پس از رسیدن به تراکم ۲۰٪ (معادل $۱\times۱۰^{۵}$ سلول) جهت تیمار آماده شدند. سلول‌ها با استفاده از فرمول $C_1V_1=C_2V_2$ به مقدار ۵۰۰۰ سلول در هر میلی‌لیتر رقیق شدند. برای افزایش رقت محلول از محیط رشد غذایی استفاده شد.

۲۴ ساعت پس از کشت سلولها، محیط کشت سلولها با محیط حاوی محیط دالبکو بهینه شده و ۱۰ درصد FBS و درصدهای مشخصی از داروی موکوزآمین تعویض گردید. به دلیل ناپایداری ترکیبات دارو در دماهای بالاتر از ۳۰ درجه سانتیگراد محیط کشت سلولها هر ۲۴ ساعت با محیط جدید تعویض گردید.[۲۳]

به منظور بررسی اثر دارو بر میزان رشد سلولهای فیبروبلاست انسانی، سلول‌ها در بازه زمانی ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعته درسه پلیت جداگانه برای غلظت‌های ۰/۱٪ تا ۱٪ از داروی موکوزامین در سه تکرار تیمار گردید. همچنین به منظور بررسی اثر غلظت-های ۱ درصد تا ۱۵ درصد داروی موکوزامین در طی ۴۸ ساعت در پلیت‌های جداگانه سلولهای فیبروبلاست انسانی در سه تکرار تیمار گردیدند.

در پایان مدت زمان تیمار، محیط کشت سلولها با محیط حاوی ۱۰ درصد (MTT) جایگزین گردید و به مدت ۴ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه و غلظت دی اکسید کربن ۵ درصد تا شکل گیری کریستالهای نامحلول فورمازان نگهداری گردید. (سلول‌ها توسط محلول نمکی فسفات بافر شستشو نشد).

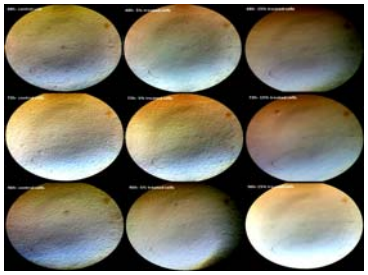
سپس به هر چاهک از پلیت کشت سلول ۱۰۰ ماکرولیتر حلال (MTT) معادل حجم محیط کشت اضافه شد و به مدت ۱۶ ساعت در انکوباتور و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد نگهداری گردید. به یکی از چاهک‌های پلیت کشت سلول به عنوان نمونه خالی محیط کشت، محلول (MTT) و حلال اضافه گردید (نمونه‌های خالی حاوی تمام ترکیبات تست (MTT) به استثنای سلول می‌باشد). سپس درپوش قرار داده شده و به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه تکان دهنده دوار، تکان داده شد. در نهایت مقدار جذب نوری در طول موج ۵۸۰ نانومتر توسط دستگاه میکروپلیت اسپکتروفوتومتری ثبت شد.[۲۳]

**تجزیه و تحلیل آماری**

نتایج حاصل از دستگاه میکروپلیت اسپکتروفوتومتری به نرم افزار SPSS وارد شده و آزمون واریانس یک طرفه، واریانس دوطرفه و مقایسه میانگین، بر روی گروه‌های مورد مطالعه انجام پذیرفت. . مقدار عدد پی کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنی دار بین گروه‌ها در نظر گرفته شد و نمودارهای مربوطه توسط ماکروسافت اکسل ۲۰۱۳ رسم شد.

**یافته ها:**

نتایج آزمون آماری نشان داد غلظت‌های مختلف ترکیب موکوزامین برروی چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست انسانی دارای اختلاف معنی داری در سطح ۰/۰۱ می‌باشند. نتایج نشان داد حتی غلظت‌های ۱ درصد موکوزامین در طی دوره باعث کاهش چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست انسانی گردیده است و درنتیجه نشان دهنده اثر سمیت ترکیب موکوزامین می‌باشد. (شکل ۱)



**شکل ۱- اثر غلظت‌های مختلف ترکیب موکوزامین بر روی سلولهای فیبروبلاست تیمار شده در بازه زمانی مختلف. به ترتیب از چپ به راست شامل نمونه شاهد، ۵٪ و ۱۵٪ ترکیب موکوزامین و از بالا به پایین به ترتیب ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت. نتایج نشان دهنده کاهش تعداد سلولها با افزایش غلظت می‌باشد.**

همچنین نتایج آزمون مقایسه میانگین‌ها نشان داد اختلاف معنی داری در اثر سمیت غلظت‌های مختلف موکوزامین بر روی رشد سلول‌های فیبروبلاست وجود دارد. نتایج نشان داد با

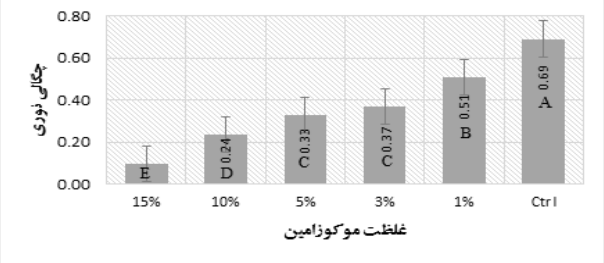


www.SID.ir

Archive of SID

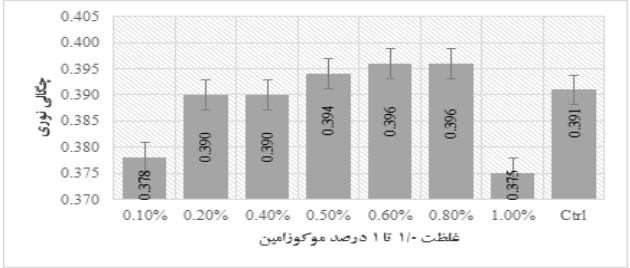


افزایش غلظت موکوزامین، چگالی نوری سلول‌های فیبروبلاست انسانی به نحو معنی داری کاهش یافت. نتایج نشان داد بیشترین کاهش چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست انسانی در غلظت ۱۵ درصد ترکیب موکوزامین مشاهده گردید (نمودار ۱)



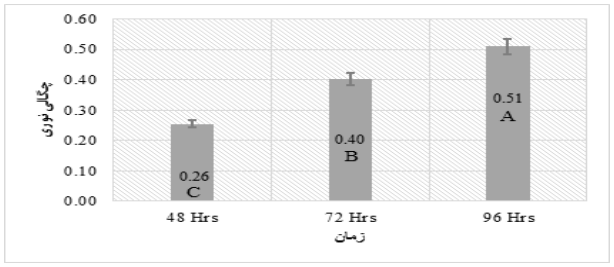

**نمودار ۱- اثر متقابل غلظت‌های ۰/۱ تا ۱ درصد ترکیب موکوزامین برروی چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست در بازه زمانی ۴۸ تا ۹۶ ساعت**

همچنین نتایج تجزیه آماری نشان داد غلظت ۰/۱ تا ۱ درصد ترکیب موکوزامین برروی چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست اثر اختلاف معنی داری ندارد. ($P<۰/۴۱$) اگرچه نتایج نشان داد در مقایسه با گروه شاهد، غلظت ۱ درصد ترکیب موکوزامین موجب کاهش چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست گردید. این نتیجه در آزمون قبلی در مورد اثر غلظت‌های ۱ تا ۱۵ درصد ترکیب موکوزامین گزارش گردیده است و تایید کننده اثر سمیت غلظت ۱ درصد ترکیب موکوزامین بر روی رشد سلولهای فیبروبلاست می‌باشد. نتایج مقایسه میانگین‌ها نشان می‌دهد به طور کلی غلظت‌های ۰/۵ تا ۰/۸ به صورت جزئی اثر افزایش بر روی چگالی نوری سلول‌های فیبروبلاست دارند و غلظت های پایین‌تر ترکیب موکوزامین اثر افزایش دهنده برروی رشد سلولهای فیبروبلاست نداشته است (نمودار ۲).




**نمودار ۲- اثر غلظت ۰/۱ تا ۱ درصد ترکیب موکوزامین برروی چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست**

همچنین نتایج آماری نشان داد غلظت ۰/۱ تا ۱ درصد ترکیب موکوزامین برروی چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست در بازه زمانی ۴۸ تا ۹۶ ساعت داری اختلاف معنی‌داری می‌باشد. ($P <۰/۰۱$) نتایج مقایسه میانگین نشان داد با افزایش زمان تیمار سلولهای فیبروبلاست، چگالی نوری سلول‌های فیبروبلاست افزایش پیدا کرده است. بیشترین افزایش چگالی نوری بعد از ۹۶ ساعت تیمار سلولهای فیبروبلاست می‌باشد و کمترین میزان چگالی نوری بعد از ۴۸ ساعت از تیمار سلولهای فیبروبلاست وجود داشته است (نمودار ۳).




**نمودار ۳- اثر ترکیب موکوزامین برروی چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست در طی دوره ۴۸ تا ۹۶ ساعت. میانگین‌های با حروف مختلف دارای اختلاف معنی داری در سطح ۰/۰۱ می باشند.**

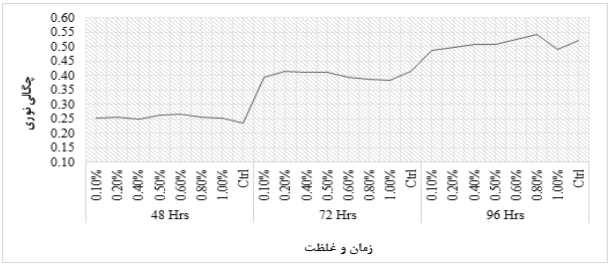
افزایش چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست به علت رشد سلولهای فیبروبلاست تحت تاثیر محیط غذایی روزانه و ترمیم سلولها می‌باشد. نتایج تحلیل آماری نشان داد اثر متقابل زمان و غلظت مختلف ترکیب موکوزامین معنی‌دار نمی‌باشد. ($P<۰/۲۷$) نتایج نشان داد در تمامی گروه‌های مورد آزمون با افزایش غلظت ترکیب موکوزامین اثر معنی داری بر روی رشد سلولهای فیبروبلاست نداشته است و در بازه‌های زمانی مختلف همگام با افزایش رشد سلولی در گروه کنترل افزایش رشد سلولی در گروه‌های مورد تیمار مشاهده شده است. همچنین نتایج نشان داد با افزایش مدت زمان تیمار سلولهای فیبروبلاست چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست انسانی افزایش پیدا کرده است. (نمودار ۴)



www.SID.ir

Archive of SID






**نمودار ۴- اثر متقابل غلظتهای ۰/۱ تا ۱ درصد ترکیب موکوزامین برروی چگالی نوری سلولهای فیبروبلاست در بازه زمانی ۴۸ تا ۹۶ ساعت**

## بحث:

امروزه برای کاهش عوارض جراحی پریودونتال و سرعت در روند بهبودی زخم از اسید هالورونیک استفاده می‌شود. همچنین امروزه از بیومتریال‌ها در استفاده جایگزین اسید هیالورونیک پیشنهاد شده است و بسیاری از آنها اثر بهتری در تسریع روند ترمیم زخم و کاهش التهاب زخم داشته اند.[۴] فرآیند بهبودی شامل دو فاز التهاب و ترمیم است. التهاب در واقع پاسخ محافظتی است که برای برطرف نمودن دلیل آسیب سلولی و پیامدهای این آسیب که سلولها و بافتهای نکروزه هستند، عمل می‌کند. این پاسخ، زمانی پایان می‌یابد که محرک مذکور بر طرف گردیده و واسطه‌های التهابی تجزیه شوند. سلولهای التهابی فراخوانده شده به محل، بقایای نکروتیک را پاکسازی نموده و فرایند سنتز ماده زمینه‌ای خارج سلولی تازه را نیز فعال می‌کنند.

در نتیجه ترمیم، در فرآیند آماسی بسیار زودهنگام آغاز شده و شامل فرایندهای پاسخ التهابی، فیبروپلازی، نئوواسکولاریزاسیون و بازسازی سطح زخم بوسیله اپی-تلیزاسیون می‌باشد.[۲۵-۲۲] در برخی مطالعات آمده است که استفاده موضعی اسید هیالورونیک بر روی زخم تکثیر و مهاجرت سلولی را در بافت در حال ترمیم القا نموده و موجب سرعت بخشیدن در روند بهبودی می‌گردد.[۲۶و۲۷] همچنین در برخی مطالعات دیگر آمده است که کاربرد موضعی اسید هیالورونیک بر موضع زخم موجب سرعت در روند بهبودی و آسیب پریودونتال خواهد شد.[۲۶] در حالی که بر خلاف این نتایج در برخی گزارش‌ها عنوان شده است که اسید هیالورونیک در پیشبرد روند التهاب و تسریع ترمیم زخم نقش بسزایی ندارد.[۱۳،۱۴و۲۵]

## نتیجه گیری:

بر پایه یافته‌های این پژوهش ترکیب موکوزامین با ماده موثره اسید هیالورونیک و اسیدآمینه در غلظت های کمتر از ۱ درصد نقش بسزایی در ترمیم زخم و رشد سلولهای فیبروبلاستی ندارد در عین حال افزایش طول دوره تا ۹۶ ساعت موجب افزایش رشد سلولی و یا چگالی نوری سلولهای فیبروبلاستی گردیده است. همچنین یافته‌های این پژوهش نشان داد غلظت‌های بالای یک درصد اسپری موکوزامین اثر سمیت برروی سلولهای فیبروبلاستی دارد. البته برای اثبات عملکرد این ترکیب در بهبود ترمیم زخم و رشد سلولهای فیبروبلاستی و کاربرد بالینی آن نیاز به بررسی بافت شناختی و بالینی بیشتری می‌باشد.

## پیشنهادات

با توجه به یافته‌های این مطالعه اثر دیگر ترکیب‌های بهبود دهنده زخم بر روی سلولهای فیبروبلاستی پیشنهاد می‌گردد. همچنین مطالعه اثر ترکیب موکوزامین بر روی میکروارگانیسم-های حفره دهان پیشنهاد می‌گردد. همچنین تاثیر ترکیب موکوزامین در بهبود ترمیم زخم و رشد سلولهای فیبروبلاستی در تیمار بالینی پیشنهاد می‌گردد.



www.SID.ir

Archive of SID



## References:


1. Gurtner, GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. Nature 2008; 453(7193), 314–21.
2. Farnoush A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. J Periodontol 1978; 49(8): 403-5.
3. Sachs HA, Farnoush A, Checchi L, Joseph CE. Current status of periodontal dressing. J Periodontol 1984; 55(12): 689-96.
4. Ghanbari H, Sagharvanian N, Zakeri M, Mahdavishahri N, Baradarannaseri E, Zarian E. Histological examination of Curcuma longa-Ghee in mixture with Hyaluronic acid on gingiva repair after gingivectomy in dog. J Dent Shiraz Univ Med Sci 1387; 9(3): 222-234
5. Loe H, Silness J. Tissue reaction to a new gingivevctomy pack. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1961; 14: 1305-14.
6. Pesson G, Thilander H. Experimental studies of surgical packs. 1. In vitro experiments on antimicrobial effect. Odontol Tidskr 1968; 76(2): 147-55.
7. 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(6): 393-402.
8. 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.
9. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. Wound Repair Regen 1999; 7(2):79-89.
10. Toole BP. Hyaluronan and its binding proteins, the hyaladherins. Curr Opin Cell Biol 1990; 2 (5):839-44.
11. LeBaron RG, Zimmermann DR, Rouslahti E. Hyaluronate binding properties of versican. J Biol Chem 1992; 267(14): 10003-10.
12. 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(8): 1114-18.
13.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(6): 572-6.
14.Nezwek RA, Caffesse RG, Bergenholtz A, Nasjleti CE. Connective tissue response to periodontal dressing. J periodontal 1980; 51(9): 521-9.
15.Bhavbhuti M. Ragi (Eleusine coracana L.)- a nutural antioxidant for ghee (butter oil). International Journal of Food Science and Technology 2006; 41: 86-89.
16. Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA. Fatty acids and lymphocyte functions.Br J Nutr 2002;87:31-48.
17.Cardoso 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(2): 235-43.
18.Prasad V, Dorle AK. Evaluation of ghee based fromulation for wound healing activity. J Ethnopharmacol 2006; 107(1): 38-47.
19.Mansouri SS, Ghasemi M, Salmani Z, Shams N. Clinical Evaluation of Hylarunic acid gel on reprin of toot papila and aestitic regions. J Dent. 1392; 25(2) 191-196 [Persian]
20.Martin P, Hopkinson-wooley J, McClusky J. Growth factor and cutanous wound repair. Prog Growth Factor Res1992; 4(1): 25-44.
21.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.
22.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.
23.Nezwek RA, Caffesse RG, Bergenholtz A, Nasjleti CE. Connective tissue response to periodontal dressing. J Periodontol 1980; 51(9): 521-9.
24.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(5): 380-3.
25.King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. Surgery 1991; 109(1); 76-84.
26.Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. Dent Update 2002; 29(3): 144-48.
27.Slater, T. et al. Biochem. Biophys. Acta 77:383. van de Loosdrecht, A.A., et al. Journal of Immunology. Methods 174: 311-320, 1994. Alley, M.C., et al. Cancer Res. 48: 589-601, 1988.




www.SID.ir