Archive of SID

دانشور
پزشکی

# بررسی سمیت سلولی داروی سواب ۱ بر روی سلول‌های رده فیبروبلاستی $L_{929}$ در مقایسه با فرموکروزول

**نویسندگان: دکتر مجید مهران*[۱]، دکتر طوبی غضنفری[۲]، دکتر محسن ناصری[۳] و زینب اسمعیلی[۴]**

۱. استادیار گروه دندان‌پزشکی کودکان، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه شاهد
۲. دانشیار گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد
۳. استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد
۴. دانش‌آموخته، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه شاهد

* نویسنده مسئول: Email: Mehran44m@yahoo.com

## چکیده

**مقدمه:** از آن‌جا که در درمان پالپ اکسپوز شدهٔ دندان‌های شیری در مواردی چون پوسیدگی، صدمه و شکستگی و آسیب‌های حین تراش حفره، استفاده از موادی چون فرموکرزول مرسوم است و امروزه علی‌رغم موفقیت‌های کلینیکی و رادیوگرافی و نتایج بالینی خوب، عوارض و نگرانی‌هایی نیز ازکاربرد آن چون پخش سیستمیک، سمیت سلولی، حساسیت‌زایی، جهش‌زایی، سرطان‌زایی، سمی بودن برای جنین و تراتوژن بودن آن وجود دارد، جامعه دندان‌پزشکی به دنبال موادی است که بتواند به‌عنوان جایگزین فرموکرزول معرفی کند. سواب ۱ (shahed university anti bleeding 1: SUAB1) ترکیبی گیاهی است که در گروه فارماکولوژی دانشگاه شاهد با الهام از طب سنتی ایرانی _ اسلامی ساخته شده و دارای آثار ضد خونریزی و قابض‌کنندگی عروق است. در این مطالعه، سمیت سلولی این دارو در مقایسه با فرموکرزول بر روی سلول های رده فیبروبلاستی $L_{929}$ بررسی شده است.

**مواد و روش‌ها:** سلول‌های رده فیبروبلاستی $L_{929}$ از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه گردید و پس از چندین بار کشت و پاساژ در فلاسک‌های کشت سلولی تکثیر یافت و سپس در پلیت ۹۶ خانه به تعداد ۱۰×۲ در هر چاهک کشت داده شد. از روش کریستال ویوله جهت بررسی سایتوتوکسیسیته استفاده گردید.

**نتایج:** یافته‌های این مطالعه نشان داد که پس از ۵ و ۲۴ ساعت از مجاورت سلول‌ها با سواب ۱ تنها غلظت ۱/۲ اثر معناداری بر کاهش رشد سلول‌ها بر جای گذاشت. پس از ۴۸ ساعت مجاورت سلول‌ها با سواب ۱ غلظت‌های یک دوم و یک پنجم آن کاهش رشد سلول‌ها را به‌صورت معنادار نشان دادند، در صورتی که فرموکرزول در تمام غلظت‌های استفاده شده در همان ساعات اولیه باعث از بین رفتن تمام سلول‌ها گردید.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج به‌دست آمده در این مطالعه می‌توان گفت سمیت سلولی سواب ۱ به مراتب کم‌تر از فرموکرزول است و پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیش‌تر بر روی سایر رده‌های سلولی و سایر آثار این ماده جهت هر گونه استفاده دارویی از آن صورت پذیرد.

**واژه‌های کلیدی:** سمیت سلولی، سواب ۱، فرموکرزول، سلول‌های رده فیبروبلاستی $L_{929}$

**دوماهنامه علمی – پژوهشی دانشگاه شاهد**
**سال سیزدهم – شماره ۶۰**
**دی ۱۳۸۴**

تاریخ وصول: ۸۳/۷/۱۹
تاریخ پذیرش: ۸۴/۲/۲



www.SID.ir

Archive of SID



## مقدمه

از دست دادن زودرس دندان‌های شیری، علی‌رغم تأکید بر دندان‌پزشکی پیشگیری هنوز هم ادامه دارد.

اهداف اصلی دندان‌پزشکی کودکان، حفظ طول قوس، بالا بردن زیبایی و مضغ، پیشگیری از عادات انحرافی زبان، کمک به تکلم و ممانعت از آثار روانی توام با فقدان دندان‌ها است [۱].

به منظور دستیابی به این اهداف، در مواردی چون اکسپوژر (Exposure) پالپ دندان شیری به واسطه پوسیدگی، حادثه در حین تراش حفره یا حتی در نتیجه صدمه و شکستگی دندان، درمانی از پالپ تحت عنوان پالپوتومی لزوم پیدا می‌کند که قطع بخش تاج عفونی یا مبتلای پالپ دندانی جهت حفظ حیات و عملکرد تمام یا بخشی از پالپ ریشه‌ای باقی مانده است [۱و۲].

تمام محققین معتقدند مواد به کار رفته در پالپوتومی باید باکتریوسید (Bacteriocide) بوده، برای پالپ و ساختمان‌های اطراف بی ضرر باشند، ترمیم بافت پالپ ریشه‌ای را تسریع یا تحریک کند و از نظر سازگاری بافتی و سمیت سلولی ایدئال باشند. همچنین نباید مانع روند فیزیولوژیک تحلیل ریشه شوند [۱،۳،۴و۵].

عوامل دارودرمانی متعددی در پالپوتومی دندان‌های شیری استفاده می‌شوند که ماده مرجع و اصلی در این درمان، فرموکرزول است.

فرموکرزول اولین بار در سال ۱۹۰۴ میلادی توسط بوکلی (Buckley) معرفی شد که فرمول آن اکثر اوقات شامل ۱۹ درصد فرمالدیید، ۳۵ درصد کرزول، ۱۵ درصد گلیسرول و بقیه آب است [۶].

امروزه علی‌رغم نتایج بالینی خوب و موفقیت‌های بالای کلینیکی و رادیوگرافی(۱۰۰-۷۰ درصد) این ماده، سهولت استفاده، و آثار فیکس کردن و ضدخونریزی مناسب آن، به‌خاطر نگرانی‌هایی چون پخش سیستمیک، آثار سمیت، حساسیت‌زایی، جهش‌زایی، سزطان‌زایی، دارا بودن آثار سمی برای جنین و تراتوژن بودن آن، پژوهش‌هایی به‌منظور معرفی جایگزین‌هایی برای آن انجام شده و موادی چون گلوتارآلدیید، سولفات فریک، کلسیم هیدروکساید، کلاژن، bone morphogenic protein و روش‌هایی چون الکتروسرجری و لیزر معرفی شده‌اند [۱،۲،۴،۷،۸،۹و۱۰]

فرمالدیید جزئی از فرموکروزل است که با بخش پروتئینی سلول تداخل می‌کند. در یک مطالعه با استفاده از کشت فیبروبلاست‌های پالپ انسان، فرمالدیید جزء اصلی فرموکروزل شناخته و مشخص شد اثر سمیت سلولی آن ۴۰ برابر کروزل است [۱].

بایون و رانلی (Bayon & Ranly) در سال ۱۹۷۸ نشان دادند که کرزول حل‌کننده لیپیدها بوده باعث گسیختگی ساختار سلول می‌شود [۱۱].

در مطالعه هیم و بری (Berry & Him) و همکاران آن‌ها در سال ۱۹۹۱ راجع به آثار سمیت سلولی و ضد میکروبی فرموکرزول و گلوتارآلدیید مشخص شد که فرموکرزول روی فیبروبلاست‌های پالپ و سلول‌های هلا (Hela) در غلظت‌های بسیار کم (۰/۷۵ درصد) کشنده است و این سلول‌ها در تماس مستقیم یا تماس با بخارات فرموکرزول آتروفیه شده، فرم آن‌ها تراکم کم‌تری نسبت به الگوی متراکم بافتی پیدا می‌کند [۱۲].

گروهی فرموکرزول نشان‌دار شده با کربن رادیواکتیو را در لیگامان پریودونتال، استخوان، عاج، پالپ، گلومرول‌ها، خون، لنف نودهای ناحیه‌ای، کلیه و کبد دیده‌اند [۱،۴و۷].

در بررسی‌هایی که در پی معرفی جایگزین‌هایی برای فرموکرزول انجام شد، در مطالعات invitro، نلسون (Nelson) و همکاران او در ۱۹۷۹ و لازاری و رانلی (Lazzarri & Ranly) در ۱۹۸۳ خاصیت فیکس‌کنندگی بافتی بسیار خوبی را برای گلوتارآلدیید بیان کردند [۹].

مطالعات حیوانی داویس (Davis) و همکاران او در ۱۹۸۲ و فوکس (Fuks) و همکارانش در ۱۹۸۶و مطالعات انسانی توسط سئو (Seow) و همکاران در





www.SID.ir

Archive of SID



۱۹۸۶ نیز همگی سمیت سلولی پایینی را برای گلوتار آلدیید ذکر کردند [۱۲].

رحیم و روشماه (Rahim & Rusmah) (۱۹۹۱) نیز با استفاده از معرف شیف (Schiff) نشان دادند که گلوتار آلدیید به بیرون از عاج و سمان انتشار نمی‌یابد [۱۱].

در تماس گلوتار آلدیید با کشت بافتی فیبروبلاست‌های پالپ و سلول‌های هلا نیز سلول‌ها شکل طبیعی و الگوی بافتی خود را حفظ کردند [۱۲].

مطالعات، موفقیت کلینیکی و رادیوگرافی گلوتارآلدیید را در مقایسه با موفقیت ۹۰ درصد فرموکرزول، ۱۰۰ درصد ذکر کردند [۱۲و۱۳].

سولفات فریک نیز یک نوع منعقدکننده پروتئین‌های خونی را در نتیجه واکنش خون با یون‌های سولفات و فریک تولید کرده، عروق خونی بریده شده را مسدود می‌کند [۴و۱۴].

اسمیت (Smith) و همکاران او در سال ۲۰۰۰ میلادی موفقیت طولانی مدت پالپوتومی با سولفات فریک را بررسی کردند و البته مطالعه آن‌ها وسیع‌تر از مطالعه «فی» (Fei) بود. آن‌ها بعد از یک سال ۸۰ درصد موفقیت رادیوگرافی و ۸۱ درصد موفقیت رادیوگرافی را بعد از ۳۴-۲۵ ماه گزارش دادند. موفقیت کلینیکی نیز ۹۹ درصد ذکر شد [۱۴].

در سال ۱۹۳۰ کلسیم هیدروکساید توسط هرمان (Herman) به‌عنوان پانسمان بیولوژیک معرفی شد [۱و۲].

به نظر می‌رسد با کلسیم هیدروکساید مسأله سمیت موضعی یا سیستمیک وجود ندارد، ولی کنترل کافی خونریزی پالپ باید انجام شود تا باعث تماس مناسب بین کلسیم هیدروکساید و بافت پالپی شود [۱۰].

در یک مطالعه انسانی گذشته‌نگر به سال ۱۹۹۳ توسط دین (Dean)، ۹۹ درصد موفقیت در مولرهای شیری پالپوتومی شده با الکتروسرجری مشاهده شد [۱و۲].

مزیت‌های تکنیک الکترو سرجری به خاطر کاربرد سریع‌تر آن و نداشتن عوارض جانبی فرموکرزول است [۸].

هوریوچی، ناکامورا و شوجا (Horiochi, Nakamura & Shoja) نیز مطالعاتی راجع به درمان پالپ‌های قطع شده در سگ با اشعه لیزر انجام دادند [۱۲].

با توجه به مواد موجود و نیز آثار سمی فرموکرزول، جایگزینی این ماده با موادی که خاصیت سمی یا عارضه جانبی نداشته باشند، ضرورتی است که می‌تواند در دندان‌پزشکی کودکان تحول عظیمی ایجاد کند. در این راستا، ترکیبی به نام سواب ۱ توسط آقای دکتر ناصری در کروه فارماکولوژی دانشگاه شاهد، با الهام از طب سنتی به‌عنوان یک داروی ضد خونریزی و قابض‌کننده عروق ساخته شده که قبل از هر گونه مطالعه بالینی لازم است آثار سمیت سلولی آن بر سلول‌های مختلف مورد بررسی قرار گیرد. در این مطالعه، سمیت سلولی سواب ۱ بر روی سلول‌های $L_{929}$ که یک رده فیبروبلاستی است در in vitro مورد مطالعه قرار گرفته و این اثر با غلظت‌های مشابه از فرموکرزول مقایسه گردیده است.

## مواد و روش‌ها

**رده سلولی:** در این مطالعه از سلول‌های رده فیبروبلاستی $L_{929}$ استفاده گردید. سلول‌های $L_{929}$ یک رده فیبرو بلاستی گرفته شده از موش است که در مطالعات دندان‌پزشکی جهت بررسی سمیت سلولی مواد به‌عنوان یک رده استاندارد استفاده می‌شود [۱۵،۱۲و۱۶]. این رده از بانک سلولی انستیتو پاستور تهیه گردید.

**روش کشت سلول:** سلول‌ها در فلاسک‌های ۵۰ml در محیط کشت RPMI حاوی ۱۰درصد FCS در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد دارای ۵ درصد $CO_2$ و





www.SID.ir

Archive of SID



۹۵ درصد بخار آب کشت داده شدند. این سلول‌ها به‌صورت تک لایه به کف پلیت چسپیده و گسترش یافتند. هر بار پس از پر شدن کف فلاسک، سلول‌ها را با استفاده از چندین بار پی‌پتاژ جدا کرده، در فلاسک‌های دیگر پاساژ دادیم تا تعداد سلول کافی به‌دست آید. سپس برای مطالعه اثر دارو سلول‌ها در پلیت‌های ۹۶ خانه به تعداد ۲×۱۰ سلول در هر چاهک کشت داده شدند.

**روش سنجش سمیت سلولی:** سمیت سلولی با استفاده از روش کریستال ویوله بررسی گردید. در این روش که اساس آن رنگ‌پذیری هسته سلول‌های زنده توسط رنگ کریستال ویوله است [۱۵]، یک شب پس از کشت سلول‌ها در پلیت ۹۶ خانه، محیط رویی کشت سلول‌ها با غلظت‌های مختلف از داروها (SUAB1 و فرموکرزول هر کدام در پلیت‌های جداگانه) جایگزین گردید.رقت‌های سریال با یک دامنه وسیع از بیش‌ترین غلظت ممکن (در محیط کشت)، یعنی یک دوم که چندین برابر مصرف درمانی است تا کم‌ترین غلظت، یعنی یک صدم که خیلی کم‌تر از مقدار درمانی دارو است استفاده گردید. برای هر رقت، سه چاهک اختصاص داده شد. پس از زمان‌های ۵، ۲۴ و ۴۸ ساعت، با اضافه کردن رنگ کریستال ویوله و گذشت زمان، سلول‌های زنده با توجه به رنگ جذب شده در هسته در طول موج 492nm با استفاده از دستگاه ELISA Reader شمارش گردیدند و درصد سلول‌های زنده نسبت به گروه کنترل محاسبه گردید.

## روش‌های آماری

ابتدا از آزمون آنالیز واریانس استفاده شد. شاخص‌های میانگین و انحراف معیار برای هر یک از گروه‌های آزمون و کنترل به تفکیک رقت‌های مختلف از ماده و دوره زمانی کشت سلولی محاسبه گردید.

سپس معنادار بودن اختلافات ($p<0.05$) و نهایتاً میزان اختلاف آماری هر یک از گروه‌های آزمایشی و کنترل با یکدیگر با استفاده از آزمون «تی» محاسبه گردید.

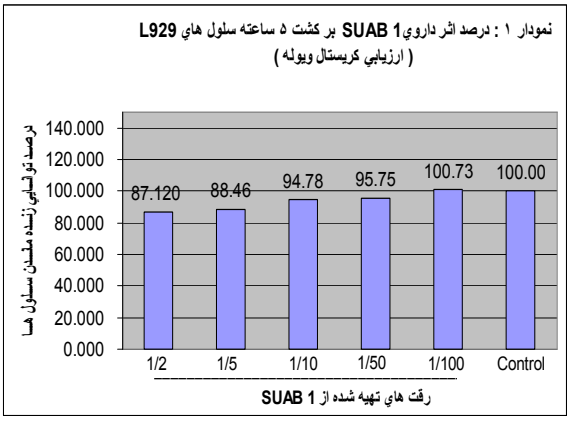
جامعه آماری مورد بررسی در این مطالعه سلول‌های رده فیبروبلاستی $L_{929}$ بود که شایع‌ترین سلول مورد استفاده در بررسی سمیت سلولی مواد است.

## نتایج

**بررسی سمیت سلولی سواب ۱ به روش کریستال ویوله**

در کشت ۵ ساعته، رقت یک دوم ماده سواب ۱ اختلاف معناداری با گروه کنترل در زنده ماندن سلول‌ها داشت. سلول‌ها در این رقت ۸۷ درصد از رشد گروه کنترل را داشته‌اند، یعنی ۱۳ درصد سایتوتکسیک بوده‌اند (p=۰/۰۲۶۲۹)، در حالی که رقت‌های بعدی هیچ اثر کشندگی معناداری نسبت به گروه کنترل نشان ندادند. ضمن این‌که در کم‌ترین رقت (یک صدم) مقدار کمی افزایش نیز در تعداد سلول‌ها مشاهده گردید که معنادار نبود (نمودار ۱ و شکل ۱، ۲، ۳).

در کشت ۲۴ ساعته، رقت یک دوم داروی سواب ۱ اختلاف معناداری با گروه کنترل در زنده ماندن سلول‌ها داشت و بقیه رقت‌ها هیچ اثر سمی بر سلول‌ها نداشتند (p=۰/۰۴۶۲۲۸).



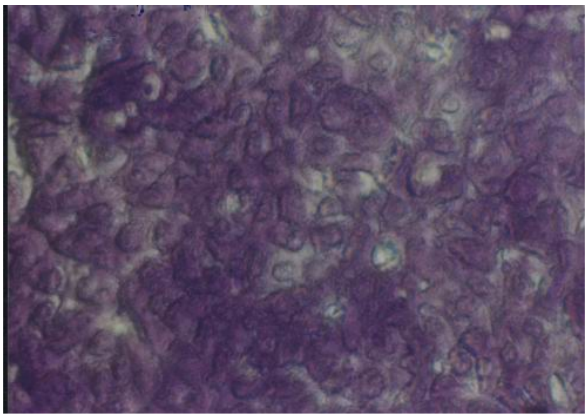




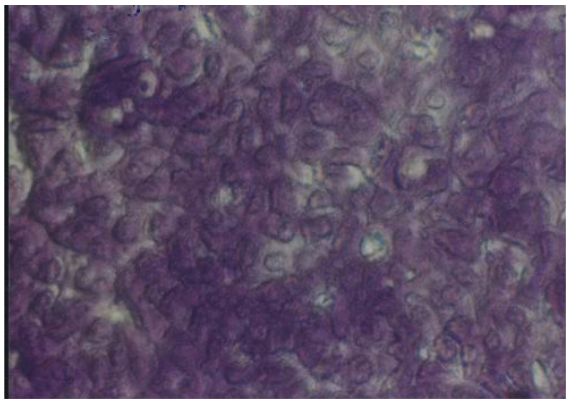

www.SID.ir

Archive of SID

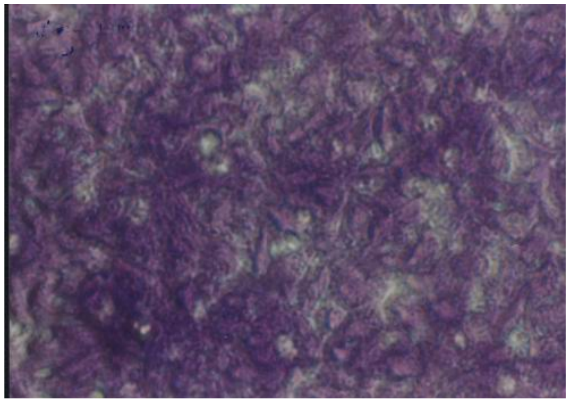




**شکل ۱.** اثر رقت یک دوم داروی سواب ۱ بر کشت ۵ ساعته سلول‌های $L_{929}$ (×۳۰۰)



**شکل ۲.** اثر رقت ۱/۱۰۰ داروی سواب ۱ بر کشت ۵ ساعته سلول‌های $L_{929}$ (×۳۰۰)



**شکل ۳.** گروه کنترل کشت ۵ ساعته سلول‌های $L_{929}$ (×۳۰۰)

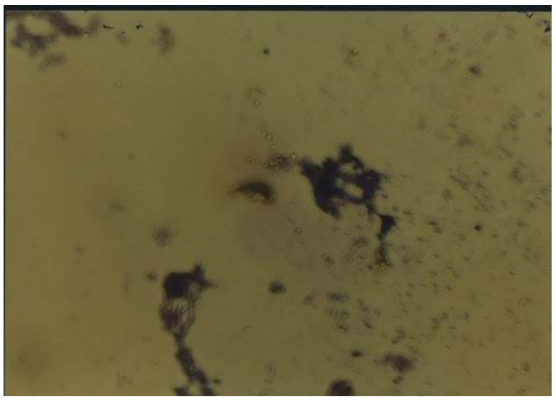
در کشت ۴۸ساعته، رقت یک دوم و یک پنجم ماده سواب ۱ اختلاف معناداری با گروه کنترل در زنده ماندن سلول‌ها داشت ($p=۰/۰۰۹۳$) ($p=۰/۰۸۲۹$)، در حالی که سایر رقت‌ها اثر معناداری نداشتند و رقت یک صدم مقداری تحریک رشد نیز ایجاد کرد که معنادار نبود.

**بررسی سمیت سلولی فرموکروزول به روش کریستال ویوله**

به محض اضافه کردن فرموکروزول همه سلول‌ها از بین رفتند که نشان از سمیت بالای فرموکروزول دارد.

حتی سلول‌های کنترل نیز که در معرض بخارات فرموکروزول بودند از تعداد آن‌ها کاسته شد.

در کشت ۵ ساعته، ۲۴ ساعته و ۴۸ ساعته ماده فرموکرزول، همه رقت‌ها با گروه کنترل تفاوت معنادار در زنده ماندن سلول‌ها از خود نشان دادند؛ یعنی کم‌ترین غلظت استفاده شده از فرموکرزول نیز اثر کشندگی صد در صد در همان ساعات اولیه بر سلول‌ها نشان داد (شکل ۴، ۵ و ۶).



**شکل٤.** اثر رقت یک دوم ماده فرموکروزول بر کشت ۵ ساعته سلول‌های $L_{929}$ (×۳۰۰)

## بحث

به‌طور معمول، سمیت یک ماده دندان‌پزشکی طی سه مرحله بررسی می‌شود: در اولین مرحله، ماده انتخاب شده از لحاظ سمیت سلولی در شرایط in vitro بررسی می‌شود.در مرحله بعد،آن ماده به‌صورت ایمپلنت (implant) در بافت زیر جلدی یا عضله کار گذاشته

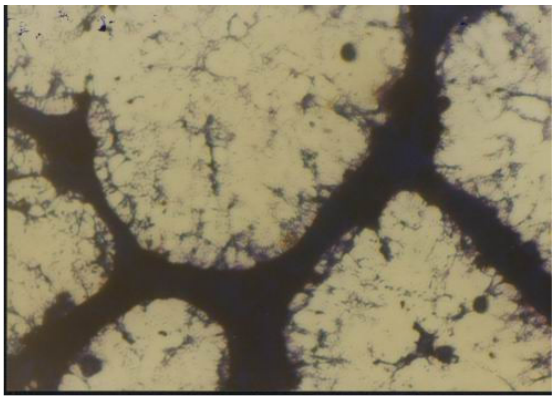




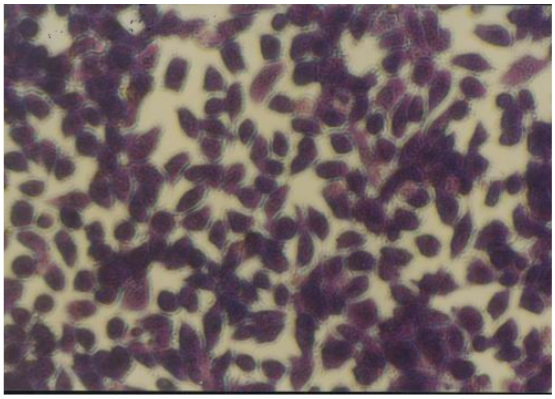
www.SID.ir

Archive of SID





**شکل ۵.** اثر رقت یک‌صدم ماده فرموکروزول بر کشت ۵ ساعته سلول‌های $L_{929}$ (×۳۰۰)



**شکل ۶.** گروه کنترل کشت ۵ ساعته سلول‌های $L_{929}$

شده، واکنش بافتی موضعی در مورد آن ارزیابی می‌شود. در پایان اثر آن ماده به‌صورت in vivo در انسان یا حیوان بررسی می‌شود [۸].

مواد ایدئال برای پالپوتومی نیز به دلیل مجاورت با نسج زنده باید کم‌ترین سمیت سلولی را برای پالپ و بافت‌های احاطه‌کننده اطراف آن داشته باشند [۱۲].

امروزه داروهای مختلفی در پالپوتومی مورد استفاده قرار می‌گیرند که از رایج‌ترین آن‌ها فرموکرزول است؛ ولی متاسفانه به علت آثار سمیت شدید برای سلول‌ها، جامعه دندان پزشکی به‌دنبال جانشین‌هایی برای فرموکرزول است و موادی چون گلوتار آلدیید، سولفات فریک و... نیز معرفی شده‌اند. برای مثال، طبق مطالعات حیوانی انجام شده توسط فوکس و همکاران او در ۱۹۸۶ و داویس و همکارانش در ۱۹۸۲ و مطالعات انسانی توسط سئو و همکاران او در ۱۹۸۶ سمیت سلولی پایینی برای گلوتار آلدیید ذکر شده است. در مطالعات انجام شده توسط هیم و بری و همکاران آن‌ها در ۱۹۹۱ موفقیت کلینیکی و رادیوگرافی با فرموکرزول ۹۰ درصد و گلوتارآلدیید ۱۰۰ درصد ذکر شد. همچنین فرموکرزول در کم‌ترین غلظت کشنده (غلظت ۰/۷۵ درصد) باعث آتروفیه شدن سلول‌ها گردید [۹و۱۲].

تلاش برای یافتن داروهای جدید همچنان ادامه دارد و در این راستا در دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد ترکیب گیاهی سواب ۱ براساس مطالعات طب سنتی توسط آقای دکتر ناصری پیشنهاد گردیده است. در طب سنتی، آثار ضد خونریزی و قابض‌کنندگی عروق برای این ماده پیشنهاد شده است و در مواردی که نیاز به جلوگیری از خونریزی است کاربرد داشته و اکنون نیز توسط پزشکان طب سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات اولیه در مورد آثار ضدخونریزی این ترکیب در دانشکده دندان‌پزشکی شاهد نیز به تأیید رسیده است (نتایج منتشر نشده است).

از آن‌جا که جهت استفاده بالینی از یک دارو، ابتدا باید مطالعات پایه‌ای به‌ویژه بررسی سمیت سلولی در مورد آن صورت گیرد، در این مطالعه اثر این ماده بر سلول‌های فیبروبلاست $L_{929}$ در in vitro مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج ما نشان می‌دهد که غلظت مناسب از این ترکیب گیاهی هیچ گونه سمیتی نسبت به گروه کنترل ندارد و غلظت‌های بسیار بالا (رقت یک دوم از ماده در محیط کشت) باعث ۱۳ درصد کاهش رشد سلول‌ها نسبت به گروه کنترل شده است، در حالی که فرموکرزول با غلظت‌های بسیار کم‌تر از آنچه در کلینیک مصرف می‌شود (۱/۱۰۰) نیز باعث کشندگی صد در صد سلول‌ها در محیط کشت شده است.





www.SID.ir

Archive of SID



نتایج مشاهده شده توسط ما در این بررسی تقریباً مشابه نتایج هیم و بری و همکاران آن‌ها در ۱۹۹۱بود. در مطالعه آن‌ها نیزدر بررسی میکروسکوپی سلول‌های رده فیبروبلاستی $L_{929}$ و سلول‌های هلا مشاهده شد که این سلول‌ها در تماس مستقیم با کم‌ترین غلظت کشنده میکروارگانیسم‌ها (غلظت ۰/۷۵ درصد فرموکرزول) همگی آتروفیه شده، نمای آن‌ها تراکم کم‌تری نسبت به الگوی متراکم بافتی پیدا کرد [۱۲].

شباهت نتایج ما در این مطالعه با نتایج هیم و بری و همکارانشان را می‌توان بیش از همه به اثر سمیت فرمالدیید نسبت داد. در حالی‌که علت مرگ کشت‌های بافتی همچنین به علت طبیعت غلیظ و چسبنده گلیسرین است که موجب فقدان اکسیژن می‌شود.

آن‌جا که نتیجه مشاهدات سمیت سلولی به‌صورت آزمایشگاهی (in vitro) نسبی هستند، بنابراین مستقیماً قابل مقایسه و منطبق با وضعیت کلینیکی و in vivo نیستند؛ زیرا در وضعیت کلینیکی ممکن است فاکتورهای دیگری در مقایسه مواد با هم تداخل کنند یا خصوصیات و جنبه‌های مختلفی وجود داشته باشند.

بنابراین لازم است تحقیقات در سایر مدل‌های in vitro یعنی سلول‌های دیگر و in vivo در مدل حیوانی و پس از آن در مطالعات بالینی بررسی شود و تحقیقات کاربردی متعددی بر روی این داروی جدید انجام شود تا بتواند به‌عنوان یکی از جانشین‌های فرموکرزول مطرح شود.

## منابع


۱. کوهن استفن، سی ـ برنز ریچارد، pathway of pulp (دانش و هنر درمان ریشه دندان)، مترجمین: دکتر علویه وحید، دکتر مسعودی مژگان، ناشر: مؤسسه فرهنگی انتشاراتی نور دانش، ۱۳۸۱، چاپ اول، فصل ۲۳.

۲. رالف-ای مک‌دونالد، آر- دی دیوید، دندان‌پزشکی اطفال و نوجوانان، مترجم: دکتر جنابان ناهید، ناشر: مؤسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده، اول زمستان ۷۷، چاپ ششم، فصل ۱۹.

۳. پینکهام، کازامازیمو، فلدز، مکتایگو، نواگ، دندان‌پزشکی کودکان از نوزادی تا نوجوانی، مترجمین: دکتر سراج بهمن، دکتر مهران مجید، دکتر شهرابی مهدی، دکتر شیخانیان مریم، ناشر: نشر شایورد، ۱۳۷۹، چاپ اول.

4. Cotes O.,Boj JR,Canalda C.,Carreras M. Pulpal tissue reaction to formocresol vs. ferric Sulfate in pulpotomized rat teeth J Clin. Pediatr.Dent 1997; 21(3): 247-53.

۵. قدوسی جمیله، توکلی جلیل، بهفروزی الهام، بررسی اثر سایتوتوکسیک آمالگام و MTA در محیط کشت رده‌های سلولی فیبروبلاست $L_{929}$ و HGF، دکترای تخصصی دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، سال تحصیلی ۸۰-۸۱.

6. Teplitsky PE,Grieman P. History of formocresol pulpotomy. J Can Dent Assoc. 1984; 50(8):629-34.

7- Sipes R., Binkley C. J. The use of formocresol in dentistry: A review of the literature. Quintessence Int. Endod. 1986; 17(7): 415-17.

8. Rivera N., Reyes E., Mazzaoui S., Moron A. pulpal therapy for primary teeth: Formocresol vs Electrosurgery: A clinical study. J Dent. child. 2003; 70:71-73.

9. Rusmah M.,Rahim Z.H.A. Diffusion of buffered glutaraldehyde and formocresol from pulpotomized primary teeth. ASDC J Dent child.1992;59(2):108-10

10. Waterhouse PJ, Hunn JH, Withworth J.M. An investigation of the relative efficacy of Buckley' s formocresol and calcium hydroxide in Primary molar vital pulp therapy. Br.Dent. J.2000;188(1):32-6.

11. Ranly DM.,Boyan BD. The effect of formocresol on lipids of bovine pulp. J Endod. 1986; 12(12):559-63.

12. D. Him Sharon D., Berry CW., Seal NS, Kaga M. Comparision of antimicrobial and cytotoxic effects of glutar aldehyde and formocresol. Oral surg. oral med. oral path. 1991 ; 71(1): 89-95.






www.SID.ir

Archive of SID



13. Prakash C. Formocresol and glutaraldehyde pulpotomies in primary teeth. J Pedod. 1989; 13(4):314-22.

14. Burnett S., Walker J. Comparisol of ferric sulfate, formocresol and a combination of ferric sulfate / formocresol in primary tooth vital pulpotomies: a retrospective radiographic survey. J Dent child. 2002; Apr-Jan: 44-8.

15. Osorio R. M., Hefti A., Vertucci FJ., Shawley AL. cytotoxicity of endodontic matrials. J Endod. 1998; 24(2):91-6.

16. Feigal RJ, Yesilsoy C, Messer HH, Nelson J. Differential sensitivity of normal human pulp and transformed mouse fibroblasts to cytotoxic challenge. Arch Oral Biol 1985; 30(8):609-13.



www.SID.ir