Archive of SID

بررسی تاثیر مایع زجاجیه چشم خرگوش بر ترمیم آسیب وارده به غضروف و پوست گوش خرگوش

محمد علیزاده نمینی ، دکتر ناصر مهدوی شهری، حسن آرش
بخش زیست شناسی ، دانشکده علوم پایه ، دانشگاه فردوسی مشهد

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۲/۲۰، تاریخ پذیرش مقاله: ۸۳/۹/۲۶

خلاصه

زجاجیه چشم خرگوش (vitreous humor) دارای ترکیبات متعددی است که از آن جمله می‌توان به اسید هیالورونیک، کلاژن، هیالوسیتها، نمکهای معدنی، مواد قندی، اسید اسکوربیک وآب اشاره نمود. آنچه در این پژوهش مورد توجه قرار گرفته است تاثیر زجاجیه چشم خرگوش به علت حضور هیالورونیک اسید(هیالورونان) به عنوان بیواستیمولاتور بر روند ترمیم و بازسازی زخمهای ایجاد شده در گوش خرگوشهای نژاد نیوزیلندی بوده است.

تعدادی خرگوش نر نژاد نیوزیلندی(n=۶) با وزن حدود ۲/۵ کیلوگرم انتخاب گردیدند. پس از بی حس کردن گوشها با اسپری لیدوکائین توسط دستگاه پانچ سوراخهای دایره‌ای شکل به قطر ۸ میلی‌متر به تعداد ۳ سوراخ در هر گوش ایجاد گردید. تعدادی از خرگوشها به عنوان تست و تعدادی به عنوان کنترل انتخاب شدند. گوشهای خرگوشهای تست هر روز توسط زجاجیه که از خرگوشهای دیگری استخراج شده بود تیمار شدند و اندازه سوراخهای ایجاد شده هفته ای ۳ بار در هر دو گروه کنترل وتست توسط کاغذ میلی‌متری اندازه گیری گردید. سپس نسبت بافتهای بازسازی شده و نسبت بافتهای بازسازی نشده در سه موقعیت پروگزیمال و مدیال و دیستال ثبت گردید.

بررسیهای ماکروسکوپی برطبق نمودارهای خطی و ستونی نشان داد که در تمامی موارد سوراخهای تیمار شده توسط زجاجیه چشم خرگوش روند ترمیم سریعتری را نسبت به نمونه های کنترل نشان می‌دهند. بررسیهای آماری نشان می‌دهد که تفاوت میانگین سطوح بافتهای بازسازی شده در نمونه های تست زجاجیه چشم خرگوش نسبت به نمونه های کنترل معنی دار می‌باشد ($p< ۰/۰۵$). بررسیهای میکروسکوپی نیز نتایج زیر را نشان داد: ۱- افزایش ضخامت اپیدرم و افزایش حضور پاپیلهای درمی و در نتیجه پیشروی اپیدرم در گروه تجربی بیشتر از گروه کنترل بود. ۲- افزایش فیبروبلاستها در بافت همبند فیبری تازه تشکیل شده در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل چشمگیرتر بود. ۳- حضور رگهای خونی و افزایش فولیکولهای مو در نمونه های تیمار شده با زجاجیه در مسیر تشکیل غضروف به میزان قابل توجهی بیشتر از نمونه های کنترل بود.

با توجه به تمامی موارد ذکر شده شاید بتوان چنین نتیجه گیری کرد که زجاجیه چشم خرگوش به علت حضور اسید هیالورونیک در ساختار خود به عنوان یک بیواستیمولاتور عمل نموده و منجر به افزایش سرعت ترمیم و بازسازی در زخمهای ایجاد شده در گوش خرگوشها گردد.

کلمات کلیدی: زجاجیه چشم خرگوش، اسید هیالورونیک، هیالوسیت ها.

مقدمه

اگر سوراخی را درست در وسط گوش خرگوش ایجاد کنیم تمام بافتهایی که از بین رفته‌اند شامل غضروف، پوست، مو و غدد ترمیم می‌شوند. با این همه در هیچ پستاندار مطالعه شده دیگری گوش چنین قدرتی را نشان نمی‌دهد. از طرفی دیگر حتی در انسان هم بعضی از اعضاء به همان نحو رضایت بخش مثل اندام سمندر دوباره سازی می‌شوند. نتیجه کلی دیگر این است که هر چه یک بافت تخصص یافته تر و تمایز یافته تر باشد قدرت رشد دوباره آن کمتراست(۱). از آنجا که در جریان فرآیند بازسازی، رفتارهای سلولی (تقسیم سلولی، مهاجرت، بلوغ سلولی، ترشح سلولی و مرگ سلولی) تشابه زیادی با رفتارهای سلولی در دوران جنینی خواهد داشت. یکی از اهداف مورد نظر در این تحقیق بررسی عوامل موثر در تسریع روند بازسازی می باشد.

بررسیهای علمی نشان داده است که اسید هیالورونیک به صورت یک موکوپلی ساکارید خطی بوده که قادر به القاء تقسیم فیبروبلاستها و در نتیجه قادر به تسریع فرآیند ترمیم می باشد (۱۷،۱۵). همچنین این ماده در تنظیم آب ماده بنیادی بافت همبند عملا دخالت می‌کند(۲). با توجه به ترکیب زجاجیه در کره چشم پستانداران و وجود اسید هیالورونیک وکلاژن و...درآن در صورتی که آنزیم کلاژناز یا هیالورونیداز با دوز (سرم ۰/۰۱gr/۱۰ml) به مقدار ۰/۵ میلی‌لیتر درگوش خرگوش تزریق شود می‌توانند موجب ضایعه شدید در آن گردند که این

نویسنده مسئول: محمد علیزاده نمینی ، تلفن: ۵۵۷۳ ۸۶۷-۰۵۱۱ ، نمابر: ۸۰۳۲ ۸۴۳-۰۵۱۱ ،
E.mail:malizadeh_n@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

ضایعه توسط کلاژناز بسیار شدیدتر است. در صورتی که محل ضایعه در گوش خرگوش توسط زجاجیه تیمار شود آیا زجاجیه چشم خرگوش می‌تواند به عنوان یک بیواستیمولاتور منجر به تسریع روند بازسازی بافتهای تخریب شده در گوش خرگوش گردد؟

مواد و روش کار

حیوان : تعداد ۶ عدد خرگوش نر سفید نژاد نیوزیلندی با وزن حدود ۲/۵-۲ کیلوگرم از مرکز سرم سازی رازی مشهد تهیه و در حیوانخانه بیمارستان قائم مشهد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند.

روش سوراخ کردن گوش خرگوش: جهت سوراخ کردن گوشهای خرگوش از انبرهای مخصوص که به همین منظور تهیه گردیده بود استفاده شد. قبل از سوراخ کردن، محلهای مورد نظر به کمک الکل و ساولن کاملاً ضد عفونی گردید و موهای اضافی در سطح پشتی و شکمی لاله گوش خرگوش حذف گردید. سوراخها در سه منطقه Proximal (نزدیک به سر)، Medial (قسمت میانی) و Distal (دور از سر) مشخص گردید (۳، ۴).

روش کار جهت استخراج زجاجیه چشم خرگوش : برای استخراج زجاجیه چشم خرگوش پس از بی هوش کردن خرگوش مبادرت به خارج کردن چشم نمودیم. آنگاه پس از ایجاد شکاف در سطح خارجی آن زجاجیه را توسط یک سرنگ استریل خارج نموده و در داخل یخچال جهت تیمار زخمهای ایجاد شده نگهداری شد. مقدار زجاجیه استخراج شده به طور متوسط حدود ۵ میلی‌لیتر برای هر دو چشم بود. زجاجیه خارج شده کاملا بی رنگ و کمی حالت ژله‌ای داشت. جهت بررسی میکروبی زجاجیه در محیط ژلوز معمولی به مدت ۴۸ ساعت کشت گردید که نتیجه منفی بود. در کشت میکروبی خوندار و کشت انوزین متیلن بلو آگار نیز نتایج منفی بود. جهت جلوگیری و بروز هر نوع آلودگی زجاجیه خارج شده از چشم خرگوش فقط به مدت یک هفته مورد استفاده قرار می‌گرفت و در این مدت نیز زجاجیه درون شیشه استریل در یخچال در حرارت حدود ۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

نحوه استفاده از زجاجیه چشم خرگوش جهت تیمار زخمهای ایجاد شده در گوش خرگوش : همانطور که بیان شد در این پژوهش از ۶ خرگوش نر سفید نژاد نیوزیلندی استفاده گردید. از آنجا که در هر گوش ۳ سوراخ ایجاد شده بود و با توجه به تعداد لاله گوش خرگوش های مورد مطالعه (۱۲ عدد) خرگوشها به طور کاملاً تصادفی به دو گروه ۳ تایی تقسیم گردیدند.

گروه اول خرگوش‌هایی بودند که گوش راست آنها جهت تست استفاده گردید و گوش چپ به عنوان کنترل در نظر گرفته شد و در گروه دوم خرگوش‌ها، گوش چپ تست و گوش راست نمونه کنترل بوده است. خرگوش‌های شماره ۱، ۲ و۳ گوش چپ هر روز در زمان ثابت و مشخص توسط زجاجیه چشم خرگوش پوشیده گردید. گوش راست یعنی گوش مقابل این خرگوش‌ها هر روز در همان زمان توسط نرمال سالین پوشیده می‌شدند. خرگوش‌های شماره ۴ ، ۵ ، ۶ گوش راست جهت تست زجاجیه چشم خرگوش انتخاب گردید و در گوش چپ از نرمال سالین استفاده شد. انتخاب گوش جهت بررسی اثر بخشی مواد طبیعی کاملاً تصادفی بوده است تا نتایج بهتری به دست آید(جدول ۱).

نمونه برداری و تهیه مقاطع میکروسکوپی: حیوان در ظرف بیهوشی قرار داده شد و با مقداری پنبه آغشته به کلروفرم پس از مرحله بیهوشی وارد مرحله مرگ شد. محل‌های آسیب دیده در موقعیت پروگزیمال ، مدیال و دیستال به طور جداگانه پس از شستشو در محلول سرم فیزیولوژیکی به ظروف حاوی فیکساتور بوئن منتقل شدند. پس از آبگیری توسط اتانل و قالب‌گیری نمونه ها جهت برش توسط میکروتوم آماده شدند که با استفاده ازچندین تکنیک رنگ آمیزی شامل هماتوکسیلن &، ائوزین، PAS، آبی تولونیدین، پیکروفوشین، اورسئین و پیک ایندگو رنگ آمیزی گردیدند.

نتایج

نتایج ماکروسکوپی

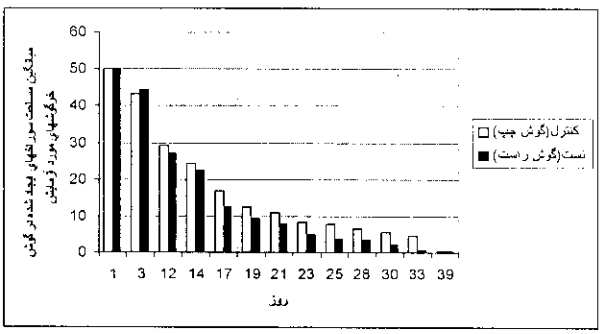
سوراخهای ایجاد شده روی گوش ها به ترتیب از سر به طرف انتهای گوش در سه موقعیت سوراخ پروگزیمال(P)، سوراخ مدیال(M) و سوراخ دیستال (D) مشخص شده‌اند. از ۶ خرگوش مورد نظر ۳ خرگوش گوش چپ به عنوان نمونه

www.SID.ir

Archive of SID

تست زجاجیه در نظر گرفته شد و گوش راست به عنوان نمونه کنترل مد نظر قرار گرفت.

بررسیهای ماکروسکوپی بر طبق نمودار ۱ و شکل ۱ نشان دادند که در تمامی موارد سوراخهای تیمار شده توسط زجاجیه چشم خرگوش روند ترمیم سریعتری را نسبت به نمونه‌های کنترل نشان می‌دهند. زمان تشکیل پلاک زخم درحالت تست زجاجیه چشم خرگوش سریعتر از نمونه کنترل بوده در نتیجه افتادن پلاک زخم نیز با سرعت بیشتری در نمونه‌های تست نسبت به کنترل صورت گرفت. به طوری که ۷ روز پس از ایجاد زخم در گوش‌های خرگوش در نمونه تست پلاک به وضوح مشهود بوده و زخم ها التهاب و آماس کمتری نسبت به شاهد نشان می‌دادند. در حالی که تشکیل پلاک در نمونه‌های کنترل تقریباً روز دهم صورت گرفت.



نمودار ۱: مقایسه روند ترمیم در نمونه های تست زجاجیه و کنترل در ٦ خرگوش مورد آزمایش($p<0/05$).

روزهای دهم تا نوزدهم در بیشتر زخم ها بیشترین تفاوت میان نمونه‌های تست و کنترل مشاهده می گردید. نمودار ترسیم شده گویای این مطلب می باشد. میانگین بسته شدن سوراخها در نمونه های تست زجاجیه چشم خرگوش روز بیست و هفتم و در مورد نمونه‌های کنترل روز سی و چهارم می باشد. مقایسه روند ترمیم در سه موقعیت پروگزیمال، مدیال- دیستال نشان داد سوراخهایی که نزدیکی بیشتری به سر دارند (پروگزیمال) نسبت به سوراخهای دیگر (مدیال و دیستال) روند ترمیمی سریعتری را نشان می‌دهند. سوراخهای مدیال سریعتر از سوراخهای دیستال ترمیم می گردد. این روند ترمیمی در نمونه های تست وکنترل صادق بوده است.

William boyce در بررسی روند ترمیم سوراخهای ایجاد شده در گوش خرگوش نشان داد که گوش چپ با سرعت بیشتری نسبت به گوش راست ترمیم می‌گردد (۱۷).

نتایج میکروسکوپی

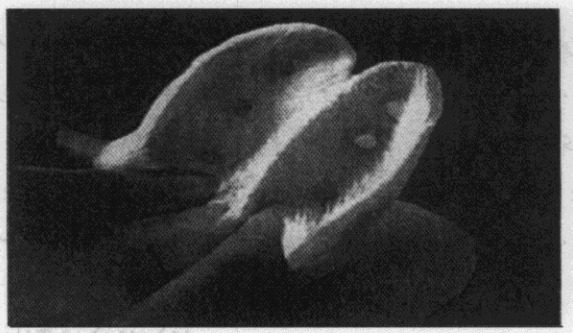
اولین مرحله جهت ترمیم سوراخهای ایجاد شده در گوش خرگوش تشکیل بافت پوششی سنگفرشی مطبق (اپیدرم) در اطراف محل آسیب دیده می‌باشد (Epithelization). این بافت پوششی با ضخامتهای متفاوت منجر به پیوند و اتصال اپیدرم سطح پشتی و شکمی لاله گوش می گردد. پیشروی درم در زیر این بافت پوششی به صورت پاپیل مشخص می باشد (شکل ۱). در این بافت همبند تکثیر فیبروبلاست‌ها قابل تشخیص بوده و حضور رشته های کلاژن به چشم می‌خورد. در این مرحله جهت مقایسه نمونه تست تیمار شده با زجاجیه چشم خرگوش و کنترل می‌توان به افزایش حضور فیبروبلاست‌ها و رشته های کلاژن در محل آسیب دیده در نمونه‌های تست نسبت به نمونه‌های کنترل اشاره نمود. پس از تکمیل ستون اپی تلیالی این ستون حذف گردیده و بافت همبندی حاوی فیبروبلاست‌های زیاد و در حال تکثیر بین اپی تلیوم دو سطح پشتی و شکمی لاله گوش قرار می‌گیرد.

بررسیهای میکروسکوپی نشان داد که حذف ستون اپی تلیالی و تشکیل بافت همبند در نمونه تست با سرعت بیشتری نسبت به نمونه کنترل صورت می‌گیرد(شکل ۲).

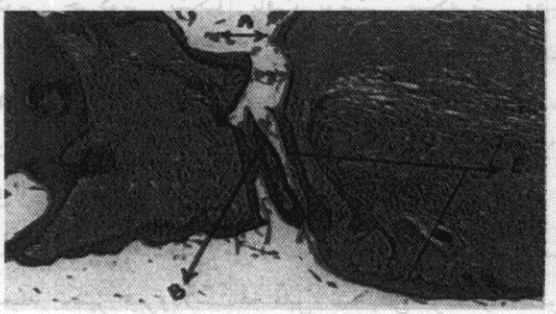
به طور خلاصه تفاوتهای مشاهده شده بین زخمهای تست وکنترل با توجه به شکلهای ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ نشان می‌دهد که تفاوت آشکار در میزان آنژیوژنز، تکثیر سلولی، تشکیل ماتریکس بافت همبند، مهاجرت فیبروبلاست ها در درون نمونه زخم‌های تست در حال ترمیم به مراتب بیشتر از نمونه‌های کنترل می‌باشد. در نمونه‌های کنترل پیشروی غضروف کم بوده وکمبود غدد چربی و فولیکول‌های مو قابل رویت است(شکل ۴، ۶).

www.SID.ir

Archive of SID

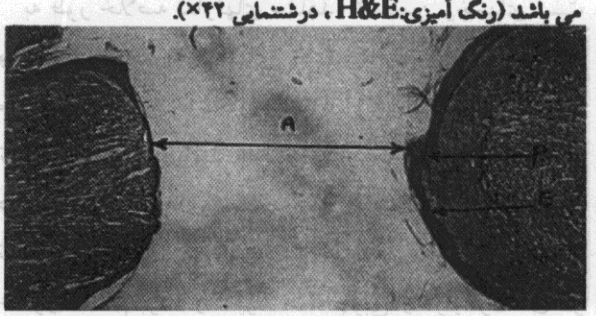


شکل۱: مقایسه روند ترمیم در نمونه تست تیمار شده با زجاجیه چشم خرگوش (گوش چپ) و نمونه کنترل (گوش راست) از نمای شکمی.

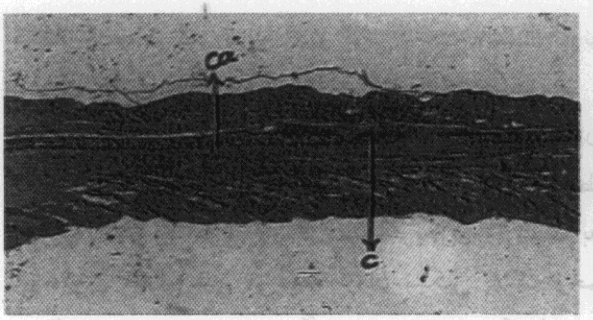


شکل۲: نمایش موضع پانچ شده در نمونه تست زجاجیه در روزهای ۲۱-۱۹ پس از ایجاد. فاصله موضع پانچ شده (A). ستون ابی تلیال (B). ابی تلیوم تازه تشکیل شده همراه با پاپلی های درمی(E) (رنگ آمیزی H&E ، درشتنمائی۴۲×).

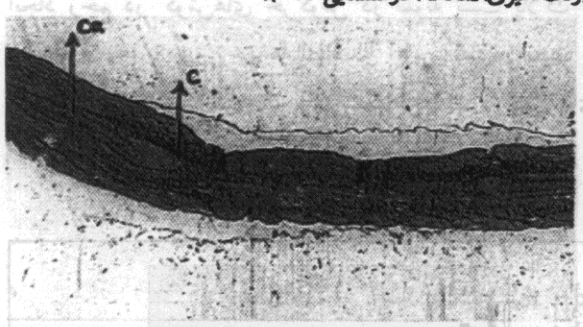
شکل ۳: مقطع عرضی گوش خرگوش پس از ۱۰ روز تیمار با زجاجیه(تست). در این تصویر فاصله ناحیه پانچ شده (A) در مقایسه با شکل ۲ (کنترل) کمتر شده و ضخامت اپیدرم پوست بیشتر از گروه کنترل می باشد (رنگ آمیزی:H&E ، درشتنمایی ۴۲×).



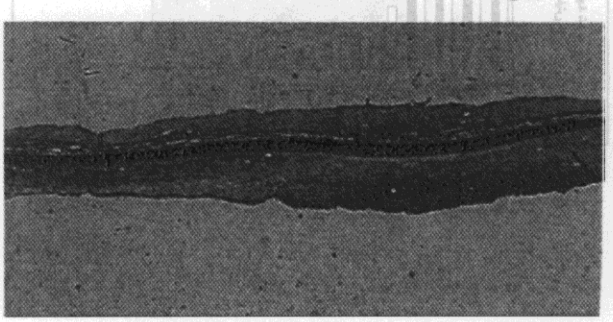
شکل ۴: مقطع عرضی گوش خرگوش پس از ۱۰ روز (کنترل). در این تصویر همانطور که دیده می‌شود فاصله ناحیه پانچ شده (A) بیشتر از شکل ۱ (گروه تست)می باشد (رنگ آمیزی:H&E ، درشتنمایی ۴۲×).



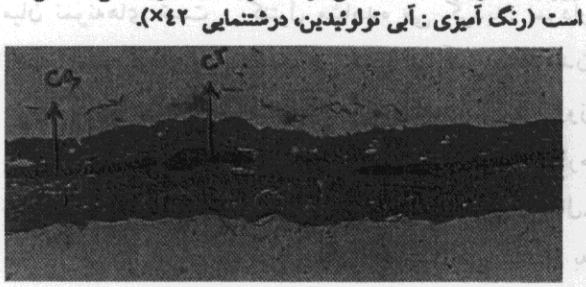
شکل ۵ مقایسه نمونه تست و کنترل (شکل۶). به پیشروی غضروف در نمونه تست زجاجیه چشم خرگوش در مقایسه با نمونه کنترل(شکل۶) توجه گردد. غضروف قدیمی (ca)، پیش غضروف (c). (رنگ آمیزی:PAS ، درشتنمایی ۴۲×).



شکل ۶ مقایسه روند ترمیم غضروف در نمونه کنترل و نمونه تیمار شده با زجاجیه (شکل۵) ۵۰ روز پس از ایجاد زخم (رنگ آمیزی:H&E، درشتنمایی ۴۲×).



شکل۷ : مقطع عرضی گوش خرگوش تیمار شده با زجاجیه پس از ۶۵ روز. همانطور که مشاهده می‌شود غضروف به طور کامل تشکیل شده است (رنگ آمیزی : آبی تولوئیدین، درشتنمایی ۴۲×).



شکل۸: مقطع عرضی گوش خرگوش پس از ۶۵ روز بدون استفاده از زجاجیه (کنترل). در این نمونه پیشروی غضروف و تبدیل آن به غضروف تازه تشکیل شده (c) در کنار غضروف قدیمی (ca) ادامه دارد. (رنگ آمیزی:H&E ، درشتنمایی ۴۲×).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: میانگین مساحت سوراخهای ایجاد شده در ٦ خرگوش مورد آزمایش.

روز ۱		روز ۳		روز ۱۲		روز ۱۴		روز ۱۷	
کنترل	تست	کنترل	تست	کنترل	تست	کنترل	تست	کنترل	تست
۵۰	۵۰	۴۳/۱۶	۴۴/۵	۲۹/۱۶	۲۷	۲۴/۳۳	۲۲/۵	۱۶/۶۶	۱۲/۵
روز ۱۹		روز ۲۱		روز ۲۳		روز ۲۵		روز ۲۸	
کنترل	تست	کنترل	تست	کنترل	تست	کنترل	تست	کنترل	تست
۱۲/۵	۹/۳۳	۱۱	۷/۳۳	۸/۵	۵	۷/۶۶	۳/۸۳	۶/۶۶	۳/۳۳
روز ۳۰		روز ۳۳		روز ۳۹					
کنترل	تست	کنترل	تست	کنترل	تست				
۵/۵	۲/۳۳	۴/۶۶	۰/۵	۰/۳۳	۰/۱۶				

بحث

زخمهای ایجاد شده در گوش خرگوش مدلهای آزمایشگاهی مناسبی هستند که به علت حضور اپیدرم منظم، درم و غضروف در عمق این بافت آن را به عنوان بافتی مناسب جهت بررسی زخمهای رگ‌دار متمایز ساخته است. این قابلیت منجر به تمایز این زخم از سایر زخمهای ایجاد شده در مدلهای آزمایشگاهی دیگر می‌گردد. در این مدل آزمایشگاهی می توان یک بافت زنده را برای مدت طولانی مورد مشاهده قرار داد(۵). در این پژوهش هدف اصلی بررسی تاثیر زجاجیه چشم خرگوش به عنوان بیواستیمولاتور بر روند ترمیم و بازسازی بوده است.

Williams-Boyce نشان داد که سوراخهای ایجاد شده در گوش خرگوش توسط بازسازی بافتهای جدید ایجاد شده توسط بلاستما در اطراف زخم ترمیم می‌گردد (۱۷). سوراخهای گوش که در موقعیت پروگزیمال نسبت به سر قرار داشتند با سرعت بیشتری نسبت به سوراخهای دیستال ترمیم شدند. اسید هیالورونیک از اجزای تشکیل دهنده ماده خارج سلولی بافت همبند می‌باشد به سطح سلولها چسبیده از طریق مهار چسبندگی سلولها به یکدیگر منجر به آزادی حرکت و در نتیجه تسهیل، مهاجرت سلولی، ترمیم و تمایز می گردد(۱۷) .

همچنین Boyce نشان داد موها در موقعیت پوست دوباره تشکیل و رشد می‌یابند و همان رنگ قبل را خواهند داشت (۱۷). Weigel در سال ۱۹۹۶ در تحقیق دیگری که تاثیر هیالورونیک اسید را به عنوان یک عامل ضد چسبندگی پس از عمل جراحی مورد بررسی قرارمی‌داد به این نتیجه دست یافت که هیالورونیک اسید قادر به افزایش تکثیر فیبروبلاست ها در محل آسیب دیده می‌گردد (۱۵). افزایش تکثیر سلولی چه در ناحیه اپی تلیوم وچه در ناحیه تکثیر فیبروبلاستها در نهایت منجر به افزایش سرعت بسته شدن سوراخها در نمونه های تست نسبت به نمونه های کنترل می گردد(شکل ۲).

Desquenne Clark درسال ۱۹۹۸ در بررسیهایی که بر روی زخمهای ایجاد شده در گوش های موش انجام داد به این نتیجه دست یافت که در زخمهایی که روند ترمیم سریعتری نسبت به دیگر زخمها داشته اند رگ سازی به میزان بیشتری در لبه های غضروف قابل رویت می‌باشد و همچنین تکثیر قابل ملاحظه فیبروبلاست در درم و ساختار مشابه بلاستما منجر به رسیدن دو لبه زخم به یکدیگر شده است (۹). حضور رگهای خونی در نمونه‌های تیمار شده با زجاجیه در مسیر تشکیل غضروف به میزان قابل توجهی بیشتر از نمونه های کنترل می‌باشد.

بررسیهای میکروسکوپی نشان داد غضروف در گروه تست سریعتر بازسازی شده و دقیقا در محل غضروف قبل ظاهر می‌گردد در حالی که در گروه کنترل غضروف کمتری ظاهر شده بود. همان طور که در شکل ۶ نشان داده شده در مقایسه روند ترمیم غضروف در نمونه تست زجاجیه وکنترل ۵۰ روز پس از ایجاد زخم پیشروی غضروف درنمونه تست در مقایسه با نمونه کنترل بسیار چشمگیرتر می باشد. نتیجه آنکه تفاوت مشاهده شده در بررسیهای میکروسکوپی بین زخمهای تست تیمار شده توسط زجاجیه چشم خرگوش و کنترل نشان می دهد که افزایش آشکار در میزان آنژیوژنز یا رگ‌سازی، تکثیر سلولی، تشکیل ماتریکس بافت همبند، مهاجرت فیبروبلاست‌ها و همچنین وجود فولیکول‌های مو همراه با غدد

www.SID.ir

Archive of SID

چربی در درون زخمهای در حال ترمیم نسبت به نمونه‌های کنترل قابل رویت می‌باشد. بررسی ماکروسکوپی نیز بر طبق نمودار ۱ و شکل ۲ نشان دادند که تمامی سوراخهای تیمار شده توسط زجاجیه چشم خرگوش روند ترمیم سریعتری را نسبت به نمونه‌های کنترل نشان می دهند.

Ozgenel Gy در سال ۲۰۰۲ در یک مطالعه آزمایشگاهی و بالینی نحوه تشکیل و تمایز کندروسیتها از پری کندریوم را مشخص نمود (۱۲). Ten Kopple در سال ۲۰۰۱ نشان داد زمانی که پری کندریوم در محل آسیب دیده حضور داشته باشد امکان بسته شدن سوراخهای ایجاد شده وجود دارد (۱۴). Synokou در سال ۱۹۹۹ نشان داد که هیالورونان در تکثیر سلولهای اپی تلیال و همچنین تکثیر فیروبلاستها دخالت می کند (۱۳). با توجه به تمامی موارد ذکر شده شاید بتوان چنین نتیجه گرفت که زجاجیه چشم خرگوش به علت حضور اسید هیالورونیک در ساختار خود می تواند به عنوان یک بیواستیمولاتور عمل نموده و منجر به افزایش سرعت ترمیم و بازسازی در زخمهای ایجاد شده در گوش های خرگوش گردد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از خانم ساره رضائیان یزدی و خانم سعیده موسوی که در کارهای تکنیکی از هیچگونه همکاری دریغ نکردند، تقدیر و تشکر می گردد.

منابع

۱. و. ج. سپکتور. ترجمه محمد رضا خوش سرور. پاتولوژی عمومی، چاپ اول، انتشارات شرکت سهامی مهر، ۱۳۶۳، ۱۲۰-۹۰.

۲. رجحان، محمد صادق، بافت شناسی انسانی پایه، چاپ دوم، انتشارات چهر، زمستان ۱۳۷۲، ۱۱، ۱۰۷-۱۰۹.

۳. ظفربالانژاد، سعیده، مطالعه تجربی پدیده ترمیم لاله گوش خرگوش سفید نژاد نیوزیلندی و مقایسه تغییرات بافتی آن با پدیده تنظیم و تکوین در نمو رویان، پایان نامه دوره کار شناسی ارشد زیست تکوینی، دانشگاه آزاد واحد تهران شمال، تابستان ۸۱

۴. مهدوی، ناصر، گزارش نهایی طرح پژوهشی بررسی و مقایسه روند بازسازی سوراخهای ایجاد شده با مساحت یکسان و با اشکال هندسی متفاوت در لاله گوش خرگوش، سال ۱۳۸۳.

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

6. Beare A. H., O'Kane S., Krane S. M., Ferguson M. W., 2003, Severely impaired wound healing in the collagenase-resistant mouse, J. Invest. Dermatol., 120: 153-163.

7. Brown J. A., 2004, The role of hyaluronic acid in wound healing's proliferation phase, J. Wound Care, 13:48-51.

8. Clarris B. J., Fraser J. R., 1968, On the pericellular zone of some mammalian cells in vitro, Exp. Cell. Res., 49:181-183.

9. Desquenne C., Robert K., Heber- katz E., 1998, A new murine model for mammalian wound repair and regeneration, Clin. Immunol. Immunopathol., 88:35-45.

10. Gross J., 1996, Getting to mammalian wound repair and amphibian limb regeneration a mechanistic link in the early events, Wound Repair Regen., 4., 190-202.

11. Niitsuma J., Yano H., Togawa T., 2003, Experimental study of decubitus ulcer formation in the rabbit ear lobe, J. Rehabil. Res. Dev., 40:67-73.

12. Ozgenel G. Y., 2002, The influence of human amniotic fluid on the potential of rabbit ear perichondrial flaps to form cartilage tissue, Br. J. Plast. Surg., 55:246-250.

13. Syrokou A., Tzanakakis G., Tsegenidis T., Hjerpe A., karamanos N. K., 1991, Effects of glycosaminoglycans on proliferation of epithelial and fibroblast human malignant mesothelioma cells: a structure function relationship, Cell Prolif., 32:85-99.

14. Ten Koppel P. G., Van Osch G. J., Verwoerd C. D., Verwoerd-Verhoef H. L., 2001, A New in vivo model for testing cartilage grafts and biomaterials: the rabbit pinna punch hole model, Biomaterials., 22:1407-1414.

15. Weigel P. H., Frost S. J., Mc G. C. T., The role of hyaluronic acid in inflammation and wound healing, Int. J. Tissue React.,10:355-65.

16. Williams-Boyce P. K., Daniel J. C., 1980, Regeneration of rabbit ear tissue, J. Exp. Zool., 212:243-253.

www.SID.ir