

بررسی اثر ویتامین ث در ترمیم گرافت پرده تمپان در عمل تمپانوپلاستی

دکتر مهدی پورصادق*، دکتر محمد سیدی**

چکیده:

زمینه و هدف: با توجه به اثرات ویتامین ث در سنتز الیاف کلاژن و ترمیم سریع تر زخم‌های جراحی، در این تحقیق اثر ویتامین ث در موفقیت پیوند پرده تمپان در تمپانوپلاستی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی طراحی شده است، بیماران واجد شرایط به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری مشابه قرار گرفتند و تست‌های شنوایی برایشان انجام شد که نتایج در دو گروه مشابه بود. سپس بیماران تحت عمل تمپانوپلاستی قرار گرفتند. بعد از عمل، گروهی به مدت یک ماه ویتامین ث خوراکی دریافت نمودند و برای گروه دیگر دارو نما تجویز شد. بیماران به مدت ۳ سال پیگیری شدند. وضعیت پرده تمپان و تست‌های شنوایی قبل از عمل دو گروه با نتایج بعد از عمل مقایسه شدند.

یافته‌ها: در این بررسی به ترتیب ۸۶/۷ و ۸۳/۳ درصد از گروه دارو و کنترل، گرافت موفق داشتند. از نظر آماری ویتامین ث تأثیری در موفقیت پیوند پرده تمپان نسبت به گروه کنترل ندارد. ویتامین ث باعث بهبود معنی‌دار تست‌های شنوایی بعد از تمپانوپلاستی نسبت به گروه کنترل گردید که اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: ویتامین ث تأثیری بر موفقیت گرافت پرده تمپان ندارد ولی در این مطالعه به صورت یافته‌ای تصادفی موجب بهبود وضعیت شنوایی گردید. با توجه به اینکه قبلاً این اثر ویتامین ث در بهبود شنوایی بعد از تمپانوپلاستی گزارش نشده است مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: تمپانوپلاستی، ویتامین ث، ترمیم زخم

زمینه و هدف

ویتامین ث یک فاکتور برای هیدروکسیلاسیون لیزین و پرولین در سنتز کلاژن بوده و باعث ایجاد توانایی سنتز کلاژن توسط فیبروبلاست‌ها می‌شود.^{۱،۲،۳} مطالعات قبلی نشانگر تأثیر مثبت ویتامین ث در ترمیم زودتر زخم‌های جراحی و بستر و سوختگی قرنیه می‌باشد.^{۴-۵} ویتامین ث توپیکال باعث کاهش

تمپانوپلاستی یکی از اعمال جراحی شایع گوش محسوب می‌شود که سابقه آن به اوایل دهه ۱۹۵۰ میلادی باز می‌گردد^۱ و در جریان آن پارگی قبلی پرده تمپان عموماً با پیوند اتولوگ مانند فاسیای عضله تمپورالیس ترمیم می‌گردد.^۲

نویسنده پاسخگو: دکتر محمد سیدی

تلفن: ۰۵۱۱-۸۵۲۵۳۱۷

Email: m_sai@Yahoo.com

* دانشیار گروه جراحی گوش و گلو و بینی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امام رضا(ع)

** دستیار گروه جراحی گوش و گلو و بینی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امام رضا(ع)

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۰۲/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۰۹/۲۸

www.SID.ir

برای گروه بیمار (دارو) از روز بعد از عمل به مدت ۱۵ روز قرص یک گرمی جوشان ویتامین ث و سپس ۱۵ روز دیگر قرص ۲۵۰mg ویتامین ث خوراکی، روزانه یک عدد تجویز گردید و گروه شاهد نیز، دارونما مصرف نمودند. مدت پیگیری بیماران ۳ سال بود و وضعیت گرافت TM و حضور علائم همراه قلبی بیماران و اندکس‌های شنوایی سنجی در زمان‌های ۲/۵ ماه و ۳ سال بعد از عمل مشخص گردیده، با قبل از عمل و نیز بین دو گروه مقایسه گردید. تمام تست‌های شنوایی توسط یک فرد و یک دستگاه، قبل و بعد از عمل پس از کالیبره کردن آن انجام شد.

اطلاعات با نرم‌افزار آماری و با استفاده از آزمون‌های آماری *t-test*, *Paired t-test* آنالیز و تحلیل آماری گردید. *P value* کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

موارد گرافت ناموفق در گروه بیمار (دارو) و کنترل (دارو) (نما) به ترتیب ۴ و ۵ مورد می‌باشد که همگی زن می‌باشند. میزان موفقیت گرافت بیمار و کنترل به ترتیب ۸۶/۷ و ۸۳/۳ درصد می‌باشد که از لحاظ آماری بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود ندارد ($P > 0/05$). در این مطالعه یافته‌هایی دیگر، جدا از راستای مطالعه بدست آمد که در ذیل بیان می‌گردد.

همه مردان در هر دو گروه دارو و کنترل، گرافت موفق داشتند. با این وجود مقایسه موفقیت گرافت بین دو گروه از نظر جنس اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$). پرفوراسیون قلبی TM به صورت غیرسبب توتال (مجموع قدامی و خلفی) در گروه دارو و کنترل به ترتیب ۸ و ۹ مورد بودند که همگی دارای گرافت موفق بودند. گرافت موفق آمیز در پرفوراسیون غیرسبب توتال با ساب توتال در داخل هر گروه دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/05$). مقایسه بین علائم همراه قلبی بیماران شامل درد و تینتوس و سرگیجه در هر گروه با گرافت موفق از بین رفته است. به عبارتی تغییر علائم همراه قلبی بیماران در گروه دریافت کننده ویتامین ث با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ندارد ($P > 0/05$). مقایسه *ABG*, *SRT* قبل از عمل بیماران در گروه بیمار و کنترل بسیار شبیه هم بوده و اختلاف آماری معنی‌داری ندارند (به ترتیب $P = 0/946$ و $P = 0/718$). به عبارتی وضعیت شنوایی دو گروه قبل از عمل شبیه هم بوده از این رو مقایسه تغییر *ABG*, *SRT* بعد از عمل بین گروه‌ها از نظر آماری ارزشمند و امکان‌پذیر می‌باشد. در تحلیل آماری بر اساس *Paired t - test* تغییر *SRT*, *ABG*، ۲/۵ ماه و ۳ سال

میرنگواسکلروزیس به دنبال میرنگوتومی در *Rat* شده است.^{۱۱} با توجه به اینکه قبلاً مطالعه مشابهی بر روی انسان انجام نگرفته است در این تحقیق سعی شده تا تأثیر ویتامین ث در موفقیت ترمیم گرافت پرده تمپان بررسی گردد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد. بیماران مراجعه کننده به بخش گوش و گلو و بینی بیمارستان امام رضاع) در سال‌های ۸۱ و ۸۲ که به دلیل سوراخ بودن پرده تمپان کاندید عمل تیمپانو پلاستی بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از میان این افراد، بیماران با ترشح چرکی فعال، سابقه ترشح چرکی در طی ۳ ماه قبل، وجود کلسنتاتوم یا خوردگی استخوانچه‌ای حذف شدند و فقط بیماران با گوش خشک حداقل به مدت ۳ ماه، بدون کلسنتاتوم و خوردگی استخوانچه‌ای یا پاتولوژی دیگر گوش میانی وارد مطالعه گردیدند. از تمام بیماران، قبل از عمل، شرح حال شامل وضعیت اپیدمیولوژیک، مدت و تناوب ترشح چرکی گوش مبتلا و معاینه کامل گوش و گلو و بینی به عمل آمد. علائم همراه بیماران شامل درد، وزوز گوش و سرگیجه مشخص گردید. محل پرفوراسیون پرده تمپان نسبت به دسته استخوان چکشی در نظر گرفته شد.^{۱۲}

بیماران از نظر آلرژی راه هوایی فوقانی، بر اساس شرح حال و معاینه بالینی، هیپروتروفی آدنوتونسیلار و انحراف سپتوم بینی مشخص شدند. از تمام بیماران قبل از عمل، شنوایی‌سنجی شامل *SDS* (*Speech Discrimination Score*), *SRT* (*Speech Reception Threshold*), *PTA* (*Pure Tone Audiogram*) توسط یک اودیولوژیست به صورت کور انجام گرفته، میزان *ABG* (*Air Bone Gap*) در محدوده فرکانس 500-2000Hz مشخص گردید.

بیماران به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری بیمار (دارو) و شاهد (دارو نما) قرار گرفتند. بر اساس مطالعه آماری شرایط دو گروه از نظر فاکتورهای فوق و اندکس‌های شنوایی مشابه بود. در تمام بیماران ترمیم پرفوراسیون پرده تمپان (تیمپانوپلاستی) به روش *Underlay* بدون اوسیکوپلاستی فقط توسط یک جراح انجام شد. هر دو گروه دارای شرایط یکسان قبل از عمل، عمل و مراقبت‌های بعد از آن بوده و به مدت یک هفته کپسول سفالکسین ۵۰۰ میلی‌گرم (روزانه ۲ گرم) و قرص استامینوفن ۳۲۵ میلی‌گرم (در صورت درد) دریافت کرده‌اند.

ABG دوم در گروه دارو بهتر از گروه کنترل بوده و اختلاف معنی داری دارد ($P=0/01$) میزان میانگین و P value مربوط به SRT در هر دو گروه و تغییرات بعد از عمل در جدول ۲ وجود دارد. SRT اول و دوم در گروه دارو نسبت به SRT اول و دوم گروه کنترل دارای اختلاف معنی داری می باشد (به ترتیب $P=0/02$ و $P=0/028$)، بین دو گروه دارو و کنترل از نظر SDS قبل و بعد از تمپانوپلاستی، اختلاف آماری وجود ندارد.

بعد از عمل نسبت به ABG, SRT قبل از عمل در هر گروه دارای اختلاف آماری معنی داری است (بر اساس جداول شماره ۱ و ۲) میانگین ABG اول (۲/۵ ماه) در گروه دارو و کنترل به ترتیب ۱۷/۷ و ۲۵/۵ دسی بل است. از این رو ABG اول در گروه دارو بهتر از گروه کنترل بوده و اختلاف معنی داری دارد ($P=0/001$)، میانگین ABG دوم (۳ سال بعد از عمل) در گروه دارو و کنترل به ترتیب ۱۳/۵ و ۲۰/۸ دسی بل است. از این رو

جدول ۱- تغییرات و مقایسه اختلاف شنوایی هوایی و استخوانی (ABG) قبل و بعد از تمپانوپلاستی در موارد موفق در دو گروه دارو و کنترل

میزان P- Value	اختلاف میانگین	انحراف معیار	میانگین	تعداد نمونه ها	اختلاف آستانه شنوایی هوایی استخوانی (ABG) دسی بل	گروه مطالعه
$p < 0/001$ *	۲۰/۱	۹/۷	۳۷/۹	۲۶	قبل از عمل	گروه دارو
		۷/۲	۱۷/۷	۲۶	۲/۵ ماه بعد از عمل	
		۱۲/۸	۳۴	۲۶	قبل از عمل	
$p < 0/001$ *	۲۰/۴	۵	۱۳/۵	۲۶	۳ سال بعد از عمل	گروه دارو
		۶/۸	۱۷/۵	۲۶	۲/۵ ماه بعد از عمل	
		۴/۹	۱۳	۲۶	۳ سال بعد از عمل	
$P = 0/002$ *	۸/۲	۵/۲	۳۳/۸	۲۵	قبل از عمل	گروه کنترل
		۶/۹	۲۵/۵	۲۵	۲/۵ ماه بعد از عمل	
		۸/۲	۳۵/۳	۲۵	قبل از عمل	
$p < 0/001$ *	۱۴/۵	۱۰/۷	۲۰/۸	۲۵	۳ سال بعد از عمل	گروه کنترل
		۶/۶	۲۷/۸	۲۵	۲/۵ ماه بعد از عمل	
		۷/۴	۲۰/۷	۲۵	۳ سال بعد از عمل	
$p = 0/09$ *	۷/۱	۱۱/۲	۳۴/۸	۳۰	قبل از عمل گروه دارو	مقایسه دو گروه
		۷/۱	۳۴/۶	۳۰	قبل از عمل کنترل	
$p = 0/001$ **	۷/۲	۶/۹	۲۵/۵	۲۵	۲/۵ ماه بعد از عمل گروه دارو	مقایسه دو گروه
		۶/۹	۲۵/۵	۲۵	۲/۵ ماه بعد از عمل گروه کنترل	
$p = 0/01$ **	۵	۱۳/۵	۲۶	۲۶	۳ سال بعد از عمل گروه دارو	مقایسه دو گروه
		۱۰/۷	۲۰/۸	۲۵	۳ سال بعد از عمل گروه کنترل	

* نحوه آزمون آماری در این حالت به صورت Paired t - test می باشد.

** نحوه آزمون آماری در این حالت به صورت t - test می باشد.

جدول ۲- تغییرات و مقایسه آستانه درک گفتار قبل و بعد از تمپانوپلاستی در موارد موفق در دو گروه دارو و کنترل

میزان P- value	اختلاف میانگین	انحراف معیار	میانگین	تعداد نمونه‌ها	اختلاف آستانه درک گفتار (SRT) دسی‌بل	گروه مطالعه
* $p < 0.001$	۱۸/۴	۱۲/۶	۳۸/۶	۲۶	قبل از عمل	گروه دارو
		۶/۶	۲۰/۲	۲۶	۲/۵ ماه بعد از عمل	
* $p < 0.001$	۲۰/۳	۱۵/۹	۳۵/۳	۲۶	قبل از عمل	گروه دارو
		۵/۳	۱۵	۲۶	۳ سال بعد از عمل	
* $p = 0.001$	۳/۷	۵/۸	۱۹	۲۶	۲/۵ ماه بعد از عمل	گروه دارو
		۵/۶	۱۵/۳	۲۶	۳ سال بعد از عمل	
* $p = 0.03$	۸/۳	۱۰/۳	۳۵/۸	۲۵	قبل از عمل	گروه کنترل
		۱۱	۲۱/۵	۲۵	۲/۵ ماه بعد از عمل	
* $p < 0.001$	۱۵/۹	۱۰	۳۸/۹	۲۵	قبل از عمل	گروه کنترل
		۱۴/۴	۲۳	۲۵	۳ سال بعد از عمل	
* $p = 0.03$	۸/۱	۱۱/۵	۳۳/۷	۲۵	۲/۵ ماه بعد از عمل	گروه کنترل
		۱۲	۲۵/۶	۲۵	۳ سال بعد از عمل	
** $p = 0.079$		۱۴/۲	۳۵/۵	۳۰	قبل از عمل دارو	مقایسه دو گروه
		۹/۳	۳۶/۳	۳۰	قبل از عمل کنترل	
** $p = 0.02$		۶/۶	۲۰/۲	۲۶	۲/۵ ماه بعد از عمل گروه دارو	مقایسه دو گروه
		۱۱	۲۱/۵	۲۵	۲/۵ ماه بعد از عمل گروه کنترل	
** $p = 0.028$		۵/۳	۱۵	۲۶	۳ سال بعد از عمل گروه دارو	مقایسه دو گروه
		۱۴/۴	۲۳	۲۵	۳ سال بعد از عمل گروه کنترل	

× نحوه آزمون آماری در این حالت به صورت Paired t - test می‌باشد.

×× نحوه آزمون آماری در این حالت به صورت t - test می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

واقع نسبت به قرارگیری گرافت، داخل یا خارج به دیواره قدامی TM و حاشیه قدامی سوراخ TM تعریف می‌شود. برای سوراخ‌های پرده به صورت مرکزی و با وجود حاشیه‌ای در قدام سوراخ، روش Underlay نتایج بهتری دارد.^{۳-۱} در مطالعه حاضر از روش Underlay و با استفاده از فاسیای عضله تمپورالیس، تمپانوپلاستی انجام شده است.

ترمیم و موفقیت گرافت مثل سایر نواحی بدن تابع روند ترمیم زخم در سایر نواحی است. نقش ویتامین ث به

تمپانوپلاستی یکی از رایج‌ترین اعمال در حیطه جراحی گوش است که سابقه آن به سال ۱۹۵۰ باز می‌گردد.^۱ در جریان آن پارگی قبلی TM عموماً با پیوند اتولوگ از قبیل فاسیای عضله تمپورالیس ترمیم می‌گردد.^۲ تکنیک‌های متفاوتی برای انجام تمپانوپلاستی وجود دارد که در آن گرافت (فاسیای عضله تمپورالیس) برای پوشش سوراخ تمپان استفاده می‌شود و به دودسته عمده Underlay و Overlay تقسیم می‌گردد که در

عنوان یک فاکتور در روند ترمیم زخم ثابت شده است. ویتامین ث یک فاکتور برای هیدروکسیلاسیون لیژین و پرولین در سنتز کلاژن است و باعث ایجاد توانایی سنتز کلاژن توسط فیبروبلاست‌ها می‌شود.^{۳،۴،۱۳} تجویز ویتامین ث به عنوان دارویی جهت تسریع و تسهیل ترمیم زخم توسط محققین متعددی مورد بررسی قرار گرفته است. تجویز ویتامین ث باعث بهبود و تسریع ترمیم زخم سوختگی و رادیاسیون، شکستگی استخوان، زخم بستر، زخم قرنیه، و انسیزیون‌ها و زخم‌های پوستی می‌گردد و نتایج گرافت‌های پوستی را بهبود می‌بخشد.^{۵-۸،۱۴} همچنین نقش ویتامین ث در کاهش کنتراکچر زخم به اثبات رسیده است.^{۱۵}

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی با گرفتن ایده از مطالعات فوق انجام شده است و دو گروه ۳۰ نفری از بیماران واجد شرایط به صورت تصادفی انتخاب شدند و عمل جراحی مشابه توسط یک فرد برایشان انجام شد و نتایج مورد بررسی قرار گرفتند تمام شرایط قبل از عمل، عمل و پس از آن برای هر دو گروه برابر بود و فقط به گروهی از بیماران ویتامین ث با دوز بالا داده شد که موارد ناموفق در گروه دارو و گروه شاهد به ترتیب ۴ و ۵ مورد بود که همگی زن بودند و میزان موفقیت گرافت به ترتیب ۸۶/۷ و ۸۳/۳ درصد برای گروه دارو و گروه شاهد می‌باشد که از لحاظ آماری ارتباطی معنی‌دار بین دو گروه وجود نداشت متأسفانه مطالعه‌ای قبل از این با این شکل انجام نشده بود که مقایسه‌ای با مطالعه حاضر گردد ولی در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ توسط Yigit و همکاران بر روی ۲۳ موش انجام شد، اثر درمان موضعی ویتامین ث را روی موفقیت ترمیم سوراخ تمپان بررسی کردند. این مطالعه از این جهت که

ویتامین ث تأثیری بر روی ترمیم پروراسیون TM نداشته است مشابه نتایج مطالعه ماست.^{۱۶}

از طرفی در مقایسه درون گروهی دو گروه شاهد و کنترل ارتباط معنی‌داری بین عدم موفقیت گرافت از یک طرف و بزرگی سوراخ TM، مدت ترشح چرکی گوش وجود دارد ($P < 0.05$) که منطبق بر یافته‌های سایر محققین است.^{۱۷} ولی در مقایسه بین دو گروه نتیجه آماری معنی‌دار نبود و در مجموع به این معنی است که تجویز ویتامین ث نقشی در ترمیم موفق گرافت ندارد. از یافته‌های اتفاقی بسیار جالب این مطالعه تأثیر ویتامین ث بر بهبود وضعیت شنوایی است که همانطور که در قسمت نتایج ذکر شد بهبود افت شنوایی هدایتی (ABG) و بهبود SRT در گروه دارو نسبت به گروه کنترل بعد از ۲/۵ ماه و ۳ سال بسیار معنی‌دار است (به ترتیب $P = 0.028$ و $P = 0.01$) متأسفانه مطالعه‌ای مشابه انجام نشده است که از این نظر بتوان این مطالعه را با آن مقایسه نمود.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ انجام شده است استفاده موضعی در ویتامین ث موجب کاهش میرنگواسکلروز در پرده تمپان گوش نوعی از موش می‌گردد و شاید این اثر ویتامین ث است که موجب کاهش اسکلروز پرده TM و همچنین حفره سماخ می‌گردد و کاهش فیکساسیون استخوانچه‌ها و افزایش میزان تحرک استخوانچه‌ها، گرافت و نئوتمپان را موجب می‌شود، در نتیجه بهبود بیشتر شنوایی را به دنبال دارد.^{۱۱} نتیجه اینکه تجویز ویتامین ث تأثیری بر موفقیت گرافت پرده تمپان ندارد. با توجه به اینکه قبلاً اثر ویتامین ث در بهبود شنوایی بعد از تمپانوپلاستی گزارش نشده است مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌گردد.

Abstract:

Evaluation of the Effect of Vitamin C on Graft Healing in Tympanoplasty

Poursadegh M. MD^{}, Seyyedi M. MD^{**}*

Introduction & Objective: Regarding known effects of Vit C administration on collagen synthesis and wound healing acceleration, in this study we are going to evaluate the role of Vit C in successful tympanic membrane grafting.

Materials & Methods: It is a clinical trial study in which 60 qualified patients randomly are divided into two groups and auditory test was done for each group. Afterwards, they under went tympanoplasty. Postoperatively, we prescribed Vit C for one group and placebo for the other one. Tympanic membrane condition and auditory test indices which were similar preoperatively, were compared in both groups during 3 years follow up.

Results: Respectively, 86.7% and 83.3% of Vit C group and placebo group had successful tympanoplasty with resolution of their preoperative complaints. This difference was not statistically significant ($P>0.05$). In comparison with placebo group, there was a remarkable improvement in auditory test indices recovery after tympanoplasty in Vit C group ($P<0.01$).

Conclusions: Vitamin C administration had no effect on successful tympanoplasty, But incidentally it improved hearing status in comparison with placebo. Further study on more cases is recommended for this finding.

Key Words: Tympanoplasty, Vitamin C, Wound Healing

^{*} Associate Professor of ENT Surgery, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Emam Reza Hospital, Mashhad, Iran

^{**} Resident of ENT Surgery, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Emam Reza Hospital, Mashhad, Iran

References:

1. Harker LA, El-Kashlan HK. Tympanoplasty and ossiculoplasty .In: Cummings CW et all .Otolaryngology Head & Neck Surgery. 4th ed. Philadelphia: Mosbey and Elsevier; 2005: 3058 – 3075.
2. Haynes D, Harley D. Surgical management of chronic otitis media. *Oto. laryn. Clin. N. Am.* 2002; 35: 827 – 839
3. Alberti PW. *Otologic medicine and surgery.* USA:hurchill; 1988: 1374 – 1376.
4. Lawrence WT et all. Acute wound care. In: Wilmore CH et al. American college of surgeons. Newyork: Web MD; 2002: 136.
5. Bradovsky SC .Management of alkali burns: an 11 year retrospective review. *Ophthalmology* 2000; 107(10): 1829 – 35.
6. Elsas LJ Miller RL, Pinnell SR. Effect of vit c in lysl Hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1978; 92(3): 378 – 84.
7. Long CL, Maull KI, Krishnan RS, Laws HL, Geiger JW et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. *J Surg Res.* 2003 Feb; 109(2): 144-8.
8. Collins N. Adding vitamin C to the wound management mix. *Adv Skin Wound Care.* 2004; 17 (3): 109-12
9. Vaxman F, Olender S, Lambert A, Aprahamian M, Bruch JF. Effect of pantothenic acid and ascorbic acid supplementation on human skin wound healing process. *Eur surg Res.* 1995; 27(3): 158 – 66.
10. Yilmaz C, Erdemli E, Selek H, Kinik H, Arıkan M et all. The contribution of vit C to healing of experimental fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001; 121 (7): 26 – 8.
11. Spratley JE, Hellstrom SO, Mattsson CK. Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. A study in the rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110(6): 585-91.
12. Fisch U. *Tympanoplasty, mastoidectomy and stapes surgery.*, USA: Thieme; 1994, pp. 37 – 39.
13. Silverstein RJ, Landsman AS. The effects of a moderate and high dose of vitamin C on wound healing in a controlled guinea pig model. *J Foot. Ankle. Surg.* 1999; 38(5): 333-8.
14. Jagetia GC, Rajanikant GK, Rao SK. Evaluation of the effect of ascorbic acid treatment on wound healing in mice exposed to different doses of fractionated gamma radiation. *Radiat Res.*2003; 159(3): 371-80.
15. Boyce ST, Supp AP, Swope VB, Warden GD. Vitamin C regulates keratinocyte viability, epidermal barrier, and basement membrane in vitro, and reduces wound contraction after grafting of cultured skin substitutes. *J Invest Dermatol.* 2002; 118(4): 565-72.
16. Yigit O, Cinar U, Coskun BU. The effect of topical ascorbic acid application on the healing of rat tympanic membrane perforations. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Dreg.* 2003; 11(1): 1-4.

Archive of SID