

مقایسه اثر ترمیمی فنی توئین، استروژن و سیلورسولفادیازین موضعی در ذخمهای ایجادشده در پوست رت نو

دکتر سعدالله شمس الدینی^۱، دکتر مهدیه یاورزاده^۲، دکتر آیه شمس الدینی^۳

۱- استاد، ۲- پزشک عمومی؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

زمینه و هدف: سال‌هاست که کوتاه کردن زمان بهبودی ذخمهای مخصوصاً پزشکی را به خود جلب کرده است. این مطالعه اثر مصرف موضعی فنی توئین، سیلورسولفادیازین و استروژن به تنایی و نیز ترکیب توأم آن‌ها را در ترمیم ذخم، مورد مطالعه و مقایسه قرار داده است.

روش اجرا: مطالعه روی ۳۰ رت نر آلبینو، با وزن متوسط ۱۱۰ تا ۱۵۰ گرم که در شرایط یکسان نگه‌داری شده‌اند صورت گرفته است. حیوانات در ۶ گروه ۵ تایی تقسیم و هر حیوان در قفس مخصوص به طور جداگانه نگه‌داری و در پشت گردن هر حیوان ذخمی دور با قطر تقریبی ۲ سانتی‌متر مربع ایجاد شد. روزانه روی ذخمهای گروه دوم گروه پنجم، ترکیب توأم ۵ تایی اول (شاهد) روی ضایعه‌های هیچ دارویی گذاشته نشد. در ذخمهای گروه دوم گرم سیلورسولفادیازین ۱٪، در ذخمهای گروه سوم، گرم فنی توئین ۱٪، در گروه چهارم، گرم استروژن کوتیزون ۰.۰۶٪، در گروه پنجم، ترکیب توأم کرم سیلورسولفادیازین و گرم فنی توئین و در ذخمهای گروه ششم، ترکیب گرم سیلورسولفادیازین و گرم استروژن کوتیزون گه مالیده شد. از روز ایجاد ذخم تا ۲۸ روز، ذخم حیوانات پی‌گیری شد. آخرین روز بهبودی کامل ذخمهای در حیوانات مورد مطالعه، روز بیست و یکم بود. اندازه‌ی سطح ذخم در روزهای اول، سوم، هفتم، چهاردهم و بیست و یکم تعیین و یادداشت شد و در پایان، روند بهبودی مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: در ترمیم ذخمهای ایجاد شده، استروژن موضعی به تنایی و فنی توئین توأم با سیلورسولفادیازین بیشترین اثر و ترکیب توأم استروژن با ترکیب‌های دیگر و فنی توئین به تنایی کم ترین اثر را نشان دادند اما اختلاف آن‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: اگرچه کاربرد استروژن تنها و فنی توئین توأم با سیلورسولفادیازین اثر ترمیمی بیشتری داشتند ولی با بقیه ترکیب‌های مذبور و مصرف توأم آن‌ها اختلاف معنی‌داری نداشتند. به نظر می‌رسد که اثر مفید این ترکیب‌ها در ترمیم ذخمهای انسان نیز مورد پرسش بوده و نیاز به مطالعه‌ای با حجم بالاتر دارد.

واژه‌های کلیدی: رت نر، فنی توئین موضعی، استروژن موضعی، سیلورسولفادیازین، ترمیم ذخم

مقدمه

برجای گذارد، هنوز هم یکی از اهداف مهم در علم پزشکی است. مطالعه‌های قبلی نشان داده که مواد گیاهی به تنهایی یا توأم با مواد شیمیایی در ترمیم زخم‌ها مفید بوده است (۵ و ۶).

البته در مورد تأثیر فنی توئین در ترمیم زخم‌ها، تحقیق‌های بالینی صورت گرفته که اثر آن در ترمیم زخم‌های جنگی و غیرجنگی تأیید شده است (۷ و ۲). کاربرد فنی توئین در بیماران مبتلا به اپی لپسی سبب افزایش بافت جوانه‌ای در پوست و مخاط می‌شود و هیپرتروفی مخاطی به عنوان یکی از آثار ترمیم دهنده‌گی این دارو، مورد شک و تردید قرار دارد (۱۱-۸). ترمیم زخم وسیله فنی توئین را به سبب تحریک و تکثیر فیبروپلاست و تسهیل در رسوب کلائز و تشکیل عروق جدید می‌دانند (۱۲) که با افزایش ماکروفازهای (۱۳) و مهار کلائزناز (۱۴) همراه است.

استروژن نیز موجب افزایش ضخامت لایه‌های پوششی زخم در خانم‌ها می‌شود و مطالعه روی اثر این دارو بر زخم‌های پوستی صورت گرفته است (۱۱). چین و چروک پوست نیز با استفاده از استروژن به ترتیب می‌شود (۱۵). استروژن رشته‌های الاستین و کلائز بهتر می‌شود (۱۵). استروژن بجهود زخم را از طریق تنظیم سطح سیتوکین‌ها افزایش می‌دهد (۲)، به نظر می‌رسد استروژن به طور طبیعی مسؤول نگهداری ساختمان طبیعی پوست و عروق خونی نرمال باشد (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر معلوم شد که آثار استروژن موضعی روی ترمیم زخم در مردان و زنان مسن سالم به پاسخ التهابی و سطح الاستاز موضعی وابسته بوده است. الاستاز یک آنزیم شناخته شده است و در مواردی که ترمیم زخم با اشکال همراه است upregulated می‌شود. مصرف استروژن سبب کاهش الاستاز زخم منجر به کاهش تعداد نوتروفیل و کاهش یا از بین رفتان فیبرونکتین می‌شود (۱۷-۱۹). کرم استروژن کونژوگه ۰/۰۶٪ با نام

پوست با در بر گرفتن شانزده درصد وزن کل بدن انسان سنگین ترین اندام به شمار می‌آید که شامل دو لایه اپiderم (Epidermis) و درم (Dermis) است و ضمایم متعددی دارد. به از بین رفتان درم و اپiderم همراه با بافت‌های زیرین پوست، زخم گفته می‌شود. فازهای مختلف ترمیم زخم با هم تداخل دارند (۱). ولی به طور کلی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی اصلی ترمیم زخم در سه فاز طبقه‌بندی می‌شوند. فاز التهابی که در این مرحله میانجی‌های التهابی از سلول‌های آسیب دیده، پلاکت‌های دگرانوله، ماکروفازهای بافتی، ماستسل‌ها، نوتروفیل‌ها و دخیل هستند (۲). مرحله اپیتلیالیزاسیون جدید با تغییر و تمایز در پیش‌رفت کراتینوسیت‌های اطراف زخم شروع می‌شود. در این فرایند تعدادی از فاکتورهای رشد دخیل است تا اجزای غشا پایه وسیله‌ی فیبروپلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها ساخته شود. در مرحله آنزیبوژنر که بخش مهمی از تشکیل بافت گرانولاسیون است، از عروق خونی درم اطراف زخم، عروق جدیدی منشأ می‌گیرند (۳). ایجاد این عروق جدید برای ترمیم زخم لازم بوده و این مراحل در یک حالت سازمان یافته تقسیم سلولی، تمایز سلولی و مهاجرت سلولی را در زخم به پیش می‌برند و نهایتاً رسوب کلائز و بافت همبند و عروق زایی را تحریک می‌کنند تا زخم ترمیم یابد (۴).

عوامل موضعی و عمومی متعددی از جمله سن، مصرف بعضی داروها (کورتیکواستروئید، داروهای ضد انعقاد، آسپرین)، وضعیت تغذیه (پروتئین، ویتامین‌ها به خصوص C و A، روی، آهن)، وضعیت گردش خون و هیپوکسی بافتی، به کار بردن ترکیب‌های موضعی (آنٹی‌بیوتیک، آنتی‌سپتیک) و پانسمان زخم نیز بر روند التیام زخم مؤثر هستند (۳). دست یابی به راهی که در نهایت به بجهودی سریع‌تر زخم منجر می‌شود یا بعد از بجهودی اسکار کم‌تری

شدند. گروه اول در طی مطالعه هیچ درمانی نگرفت و فقط پس از ایجاد زخم، روند ترمیم بی‌گیری شد (گروه کنترل). در گروه دوم، کرم سیلورسولفادیازین ۱٪، در گروه سوم، کرم فنی توئین ۱٪، در گروه چهارم، کرم استروژن کونژوگه ۰.۰۱۶٪، در گروه پنجم ترکیب توأم کرم فنی توئین و کرم سیلورسولفادیازین و در گروه ششم، ترکیب کرم سیلورسولفادیازین و کرم استروژن کونژوگه روی زخم‌ها مالیده شد.

داروها روزانه در ساعت ۱۱ صبح به صورت لایه‌ای نازک بر سطح زخم مالیده می‌شد. زخم‌ها به صورت باز و بدون پانسمان نگهداری شدند. زخم‌های ایجاد شده در روزهای ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱ با خط کش مدرج اندازه‌گیری و پس از تعیین مساحت و کسر عددی آن از سطح زخم در روز ایجاد زخم، میزان بهبودی زخم تعیین شد.

نتایج به دست آمده از روند ترمیم در این مطالعه به صورت میانگین، گزارش و برای مقایسه میانگین در گروه‌ها از آزمون کمی ANOVA و سپس در صورت معنی‌دار شدن از آزمون‌های Tukey استفاده شد. برای بررسی تفاوت میانگین‌ها آزمون (Bonferroni post hoc) Repeated measurement ANOVA نتایج بر اساس آزمون‌های فوق و با استفاده از نسخه ۱۰ نرم افزار SPSS تحلیل و $P < 0.05$ معنی‌دار منظور شد.

یافته‌ها

روند بهبودی زخم در گروه‌های شش گانه مورد مطالعه در نمودار شماره ۱ و میزان بهبودی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. این روند در گروه‌های اول (کنترل)، سوم (فنی توئین)، پنجم (سیلورسولفادیازین + فنی توئین) و ششم (سیلورسولفادیازین + استروژن) در تمام روزهای بی‌گیری مشابه هم بود. در روزهای بی‌گیری ۱، ۳، ۷ و ۱۴ میزان بهبودی به ترتیب در گروه ۲ (سیلورسولفادیازین) و

تجاری Premarin حاوی ۰.۱٪ میلی‌گرم استرادیول در هر گرم در درمان واژینیت آتروفیک و خشکی ولو ناشی از کمبود استروژن استفاده می‌شود.

اثر سیلورسولفادیازین، در درمان زخم‌ها به خصوص سوختگی‌ها با نتایج مطلوب همراه بوده و در ترمیم زخم‌های مزمن به کار می‌رود و کاربرد آن از نظر علمی در اعمال جراحی و سوختگی‌ها و ترمیم زخم‌ها تأیید شده است (۷). این دارو از گروه دارویی سولفونامیدها است و یک آنتی باکتریال وسیع الطیف است، که در برابر بسیاری از باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت‌ها باکتریسید است. این مطالعه اثر موضعی استروژن، فنی توئین و سیلورسولفادیازین را به تهابی و هم چنین ترکیب‌های توأم آن‌ها را در ترمیم زخم رت پشت گردن مقایسه و بررسی می‌کند.

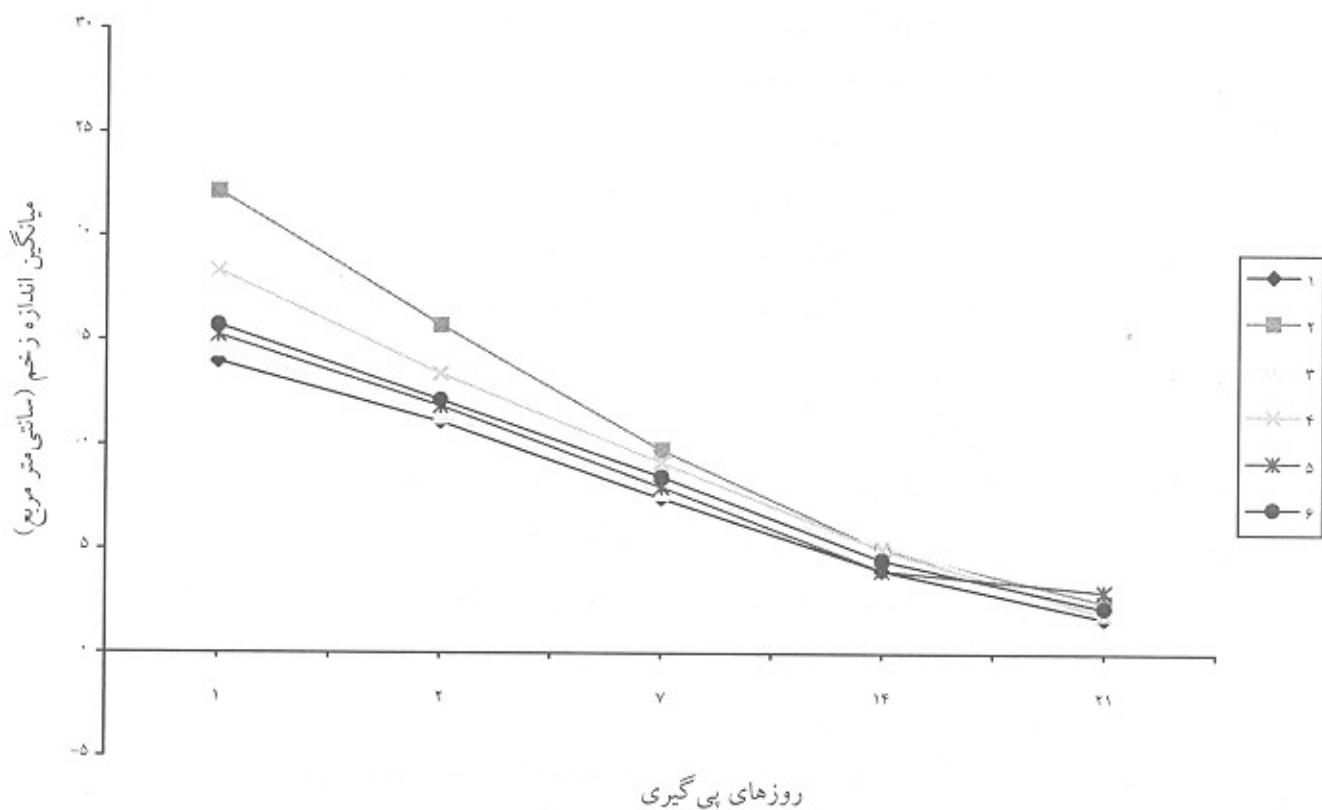
روش اجرا

این مطالعه روی ۳۰ سر رت نر آلبینو انجام شده که دارای وزن ۱۱۰ تا ۱۵۰ گرم بوده و به مدت ۲ ماه در شرایط زیستی یکسان از نظر نور و تاریکی بوده‌اند. حیوانات در جایگاه مخصوص در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که درجه حرارت $+25^{\circ}\text{C}$ الی $+10^{\circ}\text{C}$ درجه سانتی گراد داشته و از تغذیه مناسب و یکسانی برخوردار بودند، نگهداری می‌شدند.

برای ایجاد زخم، ابتدا حیوانات با اثر استنشاقی بیهوش و سپس، موهای پشت گردن آن‌ها کوتاه (Shave) شد. سپس یک زخم مدور در شرایط غیرعفونی به قطر تقریبی ۲ سانتی متر با قیچی ایجاد شد. زخم در جایی قرار داشت که حیوان نمی‌توانست آن را بلیسد و عمق زخم به درم هم می‌رسید. سطح زخم‌ها توسط فرد ثالث آموخت دیده‌ای با استفاده از خط کش مدرج بر حسب میلی‌متر مربع محاسبه شد. حیوانات به طور تصادفی در ۶ گروه ۵ تایی قرار داده

جدول شماره ۱- توزیع گروههای رت مورد مطالعه بر اساس میزان بهبودی	
میزان بهبودی	گروههای مورد مطالعه
زخم(سانتی‌مترومربع)	
۰/۱۱۷	کنترل
۰/۲۰۶	سیلورسولفادیازین
۰/۱۳۱	فنی توئین
۰/۲۰۸	استروژن
۰/۱۵۴	فنی توئین + سیلورسولفادیازین
۰/۱۲۹	سیلورسولفادیازین + استروژن

گروه ۴ (استروژن) بیش از سایر گروه‌ها بود. میزان بهبودی از روز ۱۴ پی‌گیری به بعد در تمام گروه‌ها یکسان بود. روند بهبودی زخم در شش گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌دار آماری نشان نداد. مقایسه دو به دو گروههای مورد مطالعه از نظر میزان بهبودی زخم نیز اختلاف معنی‌دار آماری نشان نداد.



نمودار شماره ۱- میانگین اندازه زخم در گروههای مورد مطالعه رت

- ۱- کنترل، ۲- سیلورسولفادیازین، ۳- فنی توئین، ۴- استروژن، ۵- سیلورسولفادیازین + فنی توئین،
۶- سیلورسولفادیازین + استروژن

بحث

صورت پذیرفته در این خصوص بیشتر روی افراد مسن یا حیوانات اواریکتومی بوده است. در یک مطالعه نشان داده شد که استروژن، روند ترمیم زخم را از طریق TGF- β 1 تسريع می‌کند. TGF- β 1 یک سیتوکین مهم در مراحل اولیه ترمیم است (۱۶ و ۱۵). در یک مطالعه که روی گروهی از موش‌ها صورت گرفت آثار کمبود هورمون‌های تخدمانی روی انقباض زخم نشان داده شده است (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر که در مرکز پژوهشی الزهرا اصفهان به اجرا درآمد اثر استروژن در بهبود زخم، در افراد جوان و سالم که کمبود هورمون نداشتند مورد تأیید قرار گرفت (۱۷). استفاده از کرم سیلورسولفادیازین در درمان زخم‌ها با نتایج مطلوب همراه بود و کاربرد آن از نظر علمی در اعمال جراحی، سوختگی‌ها و ترمیم زخم‌ها تأیید شده است (۷). مقایسه میانگین بهبود زخم در گروه‌ها نشان داد که میانگین بهبود زخم در گروه سیلورسولفادیازین در مقایسه با گروه فنی توئین در تمام روزها بیشتر بوده ولی از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نیست. هم چنین میزان بهبودی در گروه سیلورسولفادیازین در مقایسه با گروه استروژن، از نظر آماری اختلافی نداشت. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تأثیر دو دارو تقریباً می‌تواند مشابه هم باشد. مقایسه میانگین بهبودی گروه سیلورسولفادیازین با گروهی که در آن از ترکیب توأم سیلورسولفادیازین و استروژن و هم چنین سیلورسولفادیازین و فنی توئین برای درمان زخم‌ها استفاده شده بود، نشان داد که میانگین بهبودی به تنهایی در گروه سیلورسولفادیازین، از هر دو گروه بیشتر است، هر چند که در این جا نیز اختلاف‌ها از نظر آماری معنی‌دار نیست. شاید بتوان گفت که ترکیب کردن استروژن یا فنی توئین با سیلورسولفادیازین در تسريع بهبودی زخم نسبت به هر یک از ترکیب‌های سیلورسولفادیازین یا فنی توئین به تنهایی تغییری ایجاد نمی‌کند. گروه فنی توئین نیز با گروه استروژن مقایسه شد که در این حالت میانگین بهبودی

تاکنون تلاش‌هایی برای تسريع ترمیم زخم، صورت گرفته و با نتایج مطلوبی هم همراه بوده است. ولی هنوز مواردی مانند زخم‌های بیماران دیابتی یا همراه با نقص ایمنی هستند که در آن‌ها ترمیم با تأخیر صورت می‌گیرد. گفتنی است که در همین زمینه پژوهش‌های متعددی ادامه دارد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که فنی توئین، در ترمیم زخم مؤثر است. هر چند که مکانیسم کامل اثر فنی توئین شناخته نشده ولی اثر فنی توئین در افزایش (KGF) Keratinocyte growth factor نشان داده شده است (۸ و ۹).

در مطالعه دیگری نشان داده شده که فنی توئین موجب تحریک تکثیر فیربلاست‌ها و تسهیل در رسوب کلاژن و نیروی کشش زخم در شرایطی می‌شود که نقص در رسوب کلاژن زخم وجود دارد (۱۲). با توجه به این که فیربلاست‌ها در طی روند ترمیم زخم به ماتریکس زخم مهاجرت می‌کنند و در آن تکثیر می‌یابند و سبب رسوب مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی نظیر کلاژن می‌شوند لذا فنی توئین از این طریق سبب تسريع در بهبود زخم می‌شود (۱۳). از طرف دیگر ذکر شده که ممکن است فنی توئین بامکانیزم ضد گلوکوکورتیکوئیدی خود در روند ترمیم زخم مؤثر باشد (۱۰). مطالعه‌ای دیگر مکانیزم اثر ترمیمی فنی توئین را اثر مهاری بر کلاژن‌زاس می‌داند و می‌گوید که موجب تسريع در بهبود زخم و کاهش درد نیز می‌شود (۱۴ و ۹).

در این مطالعه اثر ترمیمی استروژن نشان داده و معلوم شد که استروژن و سیلورسولفادیازین، آثار تقریباً مشابهی روی پرسه ترمیم زخم دارند و شاید بتوان صرف نظر از هزینه، در ترمیم زخم از استروژن موضعی به جای سیلورسولفادیازین استفاده کرد. در باره کاربرد استروژن در ترمیم زخم، تحقیق‌های کمی صورت گرفته و تحقیق‌های

ترکیبات دارویی استفاده شده در ترمیم زخم، تأثیر مثبت داشته‌اند و روند ترمیم زخم را تسريع کرده‌اند و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین هیچ کدام از گروه‌ها که نشان‌دهنده تأثیر بیشتریک دارو نسبت به داروی دیگر باشد مشاهده نشد. هر چند که بیشترین میزان بهبودی به گروه استروژن و سیلورسولفادیازین مربوط بوده و کمترین رانیز گروه فنی توئین داشته است (نمودار شماره ۱). به طور کلی بر اساس مطالعه حاضر، تأثیر داروهای استفاده شده در ترمیم زخم مشابه بود و شاید بتوان از هر کدام از این داروها به جای داروی دیگر استفاده کرد. این که چرا در مطالعه حاضر از نظر آماری بین هیچ کدام از گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد این خودجای سؤال دارد. هر چند تأثیر بعضی ترکیب‌های دارویی بیشتر از داروی دیگر بوده است امکان کم بودن حجم نمونه یا کوچکی مساحت زخم‌ها علت معنی‌دار نشدن اختلاف از نظر آماری باشد. توصیه می‌شود، مطالعه‌ای با حجم نمونه بزرگ‌تر و سطح بیشتر زخم با همکاری متخصص آسیب‌شناسی صورت گیرد تا بتوان در مورد ترمیم و چگونگی پیشرفت و تفاوت زخم‌ها به ترااظهار نظر کرد. در صورت امکان انجام پژوهش روی افراد داوطلب به طور مقایسه‌ای توصیه می‌شود.

تقدیم و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به خاطر تأمین اعتبار مالی این طرح تحقیقاتی سپاسگزاری می‌شود.

گروه استروژن در تمام روزهای پی‌گیری بیشتر از گروه فنی توئین بود ولی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. بنابراین بر اساس مطالعه حاضر شاید استروژن موضعی در ترمیم زخم مؤثرتر از فنی توئین باشد. هم چنین مقایسه گروه فنی توئین به تنها ی و گروهی که ترکیب فنی توئین و سیلورسولفادیازین در آن استفاده شده بود، نشان داد که میانگین بهبودی هر دو گروه تقریباً یکسان است و اختلاف چندانی ندارد. شاید بتوان اظهار نظر کرد که اضافه کردن ترکیب سیلورسولفادیازین به تنها ی تأثیر چندانی بر روند ترمیم فنی توئین نداشته باشد. هم چنین میانگین بهبودی گروه فنی توئین نیز با گروهی که برای درمان زخم از ترکیب استروژن و سیلورسولفادیازین استفاده شده بود، مشابه بود و تفاوت چندانی بین دو گروه وجود نداشت.

میانگین بهبود زخم در گروه تحت درمان با استروژن بیشتر از گروه دریافت کننده ترکیب سیلورسولفادیازین و فنی توئین بوده است ولی اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نیست. میانگین بهبودی در گروه ترکیب توأم سیلورسولفادیازین و استروژن و گروه سیلورسولفادیازین همراه با فنی توئین نیز یکسان بوده و شاید بر اساس این مطالعه بتوان گفت که اضافه کردن فنی توئین یا استروژن به داروی سیلورسولفادیازین به تنها ی در روند ترمیم زخم نسبت به سیلورسولفادیازین تغییری نشان نمی‌دهد.

در مقایسه گروه کنترل با سایر گروه‌ها، میانگین بهبودی گروه‌هایی که برای درمان زخم‌ها از ترکیب دارویی استفاده شد بیشتر از گروه کنترل بود که تفاوت بین آن‌ها معنی‌دار نیست. در مجموع، نتایج نشان داد که تمام

References

- 1- جعفرزاده، مطالعه سیستم ایمنی و تأثیر داروهای مؤثر بر سیستم ایمنی متعاقب سوختگی. پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، سال ۱۳۷۱.
- 2-Robbins KC, Kumar V. Inflammation and repair. In: Cotran RS, Kumar V, Collons T, editors. Robbins' pathologic basis of diseases. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1999: p.50-89.

3-Ferguson WJ, Leigh IM. Wound healing. In: Champion RH, Burn JL, Burton T, Breathnach SM, editors. Rook / Wilkinson / Ebling Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998: p.337-56.

4-Adzik NS. Wound healing. In: Sabiston DC, Yerth HK, editors. Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997: 207-20.

۵-کسایی م، رشیدی ع. بررسی اثر موضعی روغن ماهی در ترمیم زخم ناشی از سوتگی درموش سفید آزمایشگاهی. مجله دانشگاه علوم پزشکی سمنان، جلد ۱، شماره ۱، پاییز ۱۳۷۳، ۱۷-۲۲.

۶-کاظمی موسوی م. دارو - درمان، عوارض، چاپ چهارم سال ۱۳۷۵، ۶۸۷.

7-Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. Lange Medical Book 1995: 301-5.

8-Das SJ, Olsen L. Upregulation of keratinocyte growth factor and receptor: a possible mechanism of action of phenytoin in wound healing. Biochem Biophys Res Commun 2001 Apr; 282(4): 875-81.

9-Elzayat SG. Preliminary experience with topical phenytoin in wound healing in a war zone. Mil Med 1989 Apr; 154(4): 178-80.

10-Anstead GM, Hart IM, Sunahara JF, Liter ME. Phenytoin in wound healing. Ann Pharmacother 1996 Jul-Aug; 30(7-8): 768-75.

11-Shahrad P, Marks R. A pharmacological effect of estrogen on human epidermis. Br J Dermatol 1977 Oct; 97(4): 383-90.

12-DaCosta ML, Regan MC, Al Sader M, et al. Diphenyl hydantoin sodium promotes early and marked angiogenesis and results in increased collagen deposition and tensile strength in healing wound. Surgery Mar 1998; 123(3): 587-93.

13-Song S, Cheng T. The effect of systemic and local irradiation on wound macrophages and the repair promoting action of phenytoin sodium. Zhonghua Yixue Za Zhi 1997 Jan; 77(1): 54-7. Chinese

14-O'toole MJ, Kolb JE, Lindblad WJ. Pneumothorax and wound dehiscence related to collagenase derangement: treatment with diphenylhydantoin. Am Thorac Surg 1996 Jun; 61(6): 1646-50.

15-Asheroff GD, Dodwry J, Van Boxtel E. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF- β 1 levels. Nat Med 1997 Nov; 3(11): 1209-15.

16-Galvin M, Dyson M, Rymer J. The effect of ovarian hormone deficiency on wound contraction in a rat model. Br J Obstet Gynaecol 1998 Feb; 105(2): 223-7.

۱۷-اصیلیان ع، توکلی نی ر، ایرجی ف. بررسی اثر استروژن موضعی در تسريع بهبود زخم افراد سالم و جوان در یک کارآزمایی دو سویه کور. مجله پژوهش در علم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، سال ششم، شماره ۱۶، ص ۱۷-۱۴.