



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

# مقایسه اثرات درمانی ژل پلاسمای غنی شده از پلاکت و فنی توئین در بهبود زخمهای تمام ضخامت پوست در خرگوش سفید نیوزلندی

مصطفی دارستانی فراهانی<sup>۱</sup>، محمد عرفان نجف زاده خوئی<sup>۲\*</sup>، فریبرز معیر<sup>۳</sup>

۱- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

۲- دانش آموخته دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

۳- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

دوره پنجم، شماره اول، بهار ۱۳۹۳

صفحات ۶۳-۷۱

\*نویسنده مسئول: erfan86028@gmail.com

## چکیده

تکنیک پلاسمای غنی شده از پلاکت (PRP) از سال ۱۹۸۷ مطرح شد و امروزه کاربرد گسترده‌ای منجمله در درمان زخم‌های پوستی پیدا نموده است. در این تحقیق اثرات پلاسمای غنی شده از پلاکت و فنی توئین بر روی زخم تجربی تمام ضخامت پوست خرگوش مورد مقایسه قرار گرفت. پانزده سر خرگوش سفید نیوزلندی با میانگین وزنی ۱۳۰۰ گرم ( $\pm ۱۰۰$  گرم) و میانگین سنی ۵ ماه ( $\pm ۱$  ماه) تهیه و به صورت تصادفی به ۵ گروه مساوی تقسیم و در قفس‌های انفرادی نگهداری شدند. PRP مورد استفاده در این تحقیق به صورت هترولوگ از یک سر خرگوش سفید نیوزلندی بالغ با اخذ ۱۰ میلی لیتر خون و انجام سانتریفوژ دو مرحله‌ای استحصال گردید. با تزریق زایلازین و کتامین به تمام خرگوش‌ها بیهوشی مناسب را ایجاد نموده و پس از انجام مقدمات لازم، یک زخم تمام ضخامت به ابعاد ۱/۵×۱/۵ سانتیمتر در طرفین بالای قفسه سینه خرگوش‌ها ایجاد شد. برای پوشاندن سطح زخم‌های سمت راست و چپ به ترتیب از ۴ قطره از PRP هترولوگ و ۰/۵ سانتیمتر مکعب پماد فنی توئین استفاده شد. در طی ۲۱ روز مدت این تحقیق، از روند بهبودی زخم‌ها تصاویر فوتوگراف تهیه و مساحت هر زخم، توسط نرم افزار Scion Image محاسبه می‌شد. همچنین از گروه‌های پنج گانه به ترتیب در روزهای ۳، ۵، ۷، ۱۴، ۲۱ با ایجاد بیهوشی مناسب، نمونه هیستوپاتولوژی تهیه شده و در پایان تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصله توسط آزمون‌های T-Test و U MANN-Withney مورد تحلیل قرار گرفته و مشخص شد که از لحاظ وسعت زخم در فاصله روزهای ۱۴ تا ۲۱ و از لحاظ حجم جوانه گوشتی، زخم‌های تحت درمان با PRP دارای تفاوت آماری معنا داری نسبت به زخم‌های تحت درمان با پماد فنی توئین می‌باشد و در سایر شاخصه‌های مورد بررسی تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $P < 0.05$ ).

واژه‌های کلیدی: خرگوش، مدیریت زخم، پلاسمای غنی شده از پلاکت، فنی توئین



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

J.Vet.Clin.Res 5(1)63-71, 2014

## Comparison of therapeutic effects of Platelet-Rich Plasma Gel and Phenytoin on healing of full-thickness skin wound in New Zealand white rabbit

Darestani Farahaani, M. <sup>1</sup>, Najafzadeh Khoei, M. E. <sup>\*2</sup>, Moayer, F. <sup>3</sup>

*1- Department of Clinical Studies, Karaj Branch, Faculty of Veterinary Medicine.*

*Islamic Azad University, Karaj, Iran*

*2- Graduated of Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University,*

*Karaj, Iran*

*3- Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic*

*Azad University, Karaj, Iran*

*\* Corresponding author: erfane86028@gmail.com*

### Abstract

Platelets Rich Plasma (PRP) technique, was introduced in 1987 and now is widely in use amongst in skin wound treatment . This study has been compared the effects of platelet-rich plasma and phenytoin on experimental full-thickness wounds in rabbits. A total of 15 healthy, adult male New Zealand rabbits with 1300 g ( $100 \pm$  g) weight and 5 months ( $1 \pm$  months) old age, were randomly divided in 5 equal groups and were kept in individual cages. Heterologous PRP used in this study, was obtained via the collection of 10 mL blood from a mature New Zealand White male rabbits and centrifuged by two-steps procedure. Anesthesia were induced in rabbits by injecting of appropriate doses of xylazine and ketamine via the IM route , then performed pre-operative consideration ,and finally a full-thickness wound with dimension of  $1.5 \times 1.5$  cm created on both side of chest in all rabbits . Right and left wounds covered up with four drops of heterologous PRP and 0.5 Cm<sup>3</sup> of phenytoin sodium (cream 1%), respectively. During the 21-day period of the study, photographic images prepared from all wounds daily and then analyzed of wounds area and healing process, by Scion Image software. Under appropriate anesthesia in days of 3,5,7,14,21 after wound creation, histopathologic specimens were obtained from groups 1-5, respectively. The obtained data were analyzed in U MANN-Withney and T-Test. It was found different significance between days 14 to 21 only in wounds area and volume of granulation tissue in wounds treated with PRP v/s wounds treated with phenytoin sodium and there was no significant difference in other criteria's ( $P < 0.05$ ).

**Key words:** Rabbit, wound management, Platelet-rich plasma, phenytoin

## مقدمه

امروزه در درمان و مدیریت زخم روشهای نوینی معرفی گردیده است که هر کدام به نوبه خود در قسمتی از روند بهبودی زخم تاثیر گزار است. یکی از روشهایی که اخیرا در مدیریت زخم مورد توجه قرار گرفته است، استفاده از سلولهای بنیادی و فراوردههای خونی مانند فیبرین و پلاکتها می باشد.

با توجه به تواناییها و خصوصیات بالقوه و بالفعل PRP که از جمله آنها می توان به عدم بروز عوارض جانبی، فقدان تحریک سیستم ایمنی، فاکتورهای متعدد رشد، سهولت تهیه و تجویز با تجهیزات معمول آزمایشگاهی و بالینی، این تکنیک می رود تا از سایر تکنیکهای رایج در درمان زخم پیشی بگیرد.

به طور معمول پلاکتها در جریان خون وجود دارند و مرکز تمرکز آنها نیز طحال است. میزان غلظت نرمال آنها در خون بین ۴۰۰۰۰۰ - ۱۴۰۰۰۰ سلول بر میلی لیتر مکعب است (۳). این ماده حاوی فاکتورهای رشد و سیتوکینهایی است که التهاب، تورم، استئوژنز، زخم و حتی خون از دست رفته بعد جراحی را تحت تاثیر قرار می دهد. این ماده فاکتورهای درون ریز و هورمونهای موضعی (Paracrine) را در خود دارا می باشد و شامل فاکتورهای رشد چندگانه، فاکتورهای آنژیوژنیک و فاکتورهای التهابی می باشد (۱۶). در بعضی منابع به این مساله اشاره شده است که PRP هترولوگ قادر است نسبت به PRP اتولوگ، باعث تحریک بافتی وسیع تر، تسریع بافت زایی، تمایز بافتی و تحکیم باندى بهتر کلاژن ها شود (۱۲ و ۴)، در حالیکه PRP اتولوگ از این ویژگیها فارغ است و فقط در فراخوانی عوامل تسریع کننده بهبودی، تاثیر بسزایی دارد. بعد از فعال شدن پلاکت ها، گرانولها به غشا پلاکت متصل شده و برخی از پروتئینهای آن مانند PDGF و TGF-β به

شکل فعال در می آیند که در این حین زنجیره کربوهیدرات نیز تغییر شکل می دهند. در نهایت این پروتئینها تخلیه می شوند و با گیرندههای سلولی که به نوع آنها اشاره شده است، متصل می شوند (۹ و ۶). پروتئینهای زیادی از پلاکت ترشح می شود که هر کدام نقش مهمی در بهبودی زخم دارند. برای مثال PDGF نقش عمده ای در کموتاکسی ماکروفاژها دارد، مجموعه PDGF، TGF-β و IGF در کموتاکسی و میتوز سلولهای بنیادین، استئوبلاستها و بعلاوه در آنژیوژنز و رشد سلولهای اندوتلیال عروق و مویرگهای موضع نقش دارند (۷). TGF-β و PDGF در ترسیب مواد معدنی مغز استخوان نیز نقش دارند. بعنوان یک گروه پروتئینهای چسبنده، فیبرینوژن، فیبرونکتین، ویتروکتین و ترومبوسپوندين-۱ در تشکیل ترومبوز و همچنین بخشهایی از میتوز فعالیت می کنند. با این حال بعضی از آنها در شرایط مزمن غیر فعال هستند (۱۵ و ۹). با این حال در نبود پلاکتها هم زخم ترمیم می شود اما سرعت این بهبودی و روند آن آهسته تر است (۶).

داروی دیگر مورد بررسی در این تحقیق فنی توئین سدیم می باشد که امروزه بسیار پر کاربرد است. از لحاظ ساختمان شیمیایی فنی توئین یک هیدانتوئین با دو حلقه دی فیل می باشد. فنی توئین در چندین سیستم فیزیولوژیک اثرات مهمی اعمال می کند. این دارو انتقال یونهای سدیم، پتاسیم و کلسیم، پتانسیل غشاء و غلظت اسیدهای آمینه و ناقل های عصبی نوراپی نفرین، استیل کولین و GABA را تغییر می دهد (۱). مکانیسم احتمالی اثرات این دارو بر روی پوست، ممانعت از فعالیت غیرطبیعی آنزیم کلاژناز می باشد و همچنین باعث افزایش مقدار کلاژن، ازدیاد فیبرو بلاست ها، تسریع در تشکیل بافت جوانه ی جدید و موجب تحریک روند تشکیل عروق جدید می شود. اما در این بین اثرات جانبی آن

نادیده گرفته شده است و حتی در تحقیقات انجام شده نیز به این اثرات جانبی به خصوص در مدیریت زخم توجه نمی‌شود. مصرف طولانی مدت فنی توئین ممکن است در متابولیسم ویتامین D اختلال ایجاد کرده و سبب استئومالاسی شود (۸ و ۱۱).

#### مواد و روش کار

پانزده سر خرگوش نر سفید نیوزلندی دارای وزن ۱۳۰۰ گرم ( $\pm 100$  گرم) و سن ۵ ماه ( $\pm 1$  ماه)، از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی تهران تهیه شده و به منظور تایید سلامت و تطبیق با محیط محل انجام تحقیق، به مدت دو هفته در قفس‌های انفرادی نگهداری شدند. پس از طی این مدت، ۱۵ سر خرگوش به صورت کاملاً تصادفی به ۵ گروه مساوی تقسیم و بوسیله ماژیک مخصوص علامت گذاری شدند. سپس در روز ۰ با تزریق عضلانی داروی زایلازین هیدروکلراید ( $5\text{mg/kg}$ ) شرکت آلفاسان-هلند و کتامین هیدروکلراید ( $35\text{mg/kg}$ ) شرکت آلفاسان - هلند، بیهوشی مناسبی را دریافت کردند (۱۴). آنگاه موهای ناحیه پشت خرگوش‌ها تراشیده شد و در طرفین ستون فقرات و عقب‌تر از استخوان‌های کتف، با استفاده از شابلون مخصوص و ماژیک نوک باریک ضد آب، محل‌های ایجاد زخم به ابعاد  $15 \times 15$  میلی‌متر علامت گذاری شد. بعد از انجام اسکراب توسط بتادین (شرکت داروپخش - ایران)، شان گذاری انجام شده و زخم تمام ضخامت در محل‌های علامت گذاری شده ایجاد شد. PRP مورد استفاده در این تحقیق به صورت هترولوگ از یک سر خرگوش نر سفید نیوزلندی بالغ با اخذ ۱۰ میلی لیتر خون و انجام سانتریفوژ دو مرحله‌ای استاندارد (مرحله اول ۲۱۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه و مرحله دوم ۴۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه)،

به میزان ۲ سی سی استحصال گردید (۱۷ و ۱۴). به منظور فعال سازی و همچنین جلوگیری از انعقاد PRP استحصال شده، به میزان ۲ سی سی کلرید کلسیم ۵٪ (شرکت شیمی فراز- ایران)، به لوله حاوی PRP اضافه شده و محتویات لوله به آرامی تکان داده شد (۳). سپس از مخلوط بدست آمده به میزان ۴ قطره بر روی زخم‌های سمت راست چکانیده شد به نحوی که تمام سطح زخم را بپوشاند و سطح زخم‌های سمت چپ توسط ۰/۵ سانتیمتر مکعب از کرم فنی توئین سدیم ۱٪ (شرکت داروپخش - ایران)، پوشش داده شد.

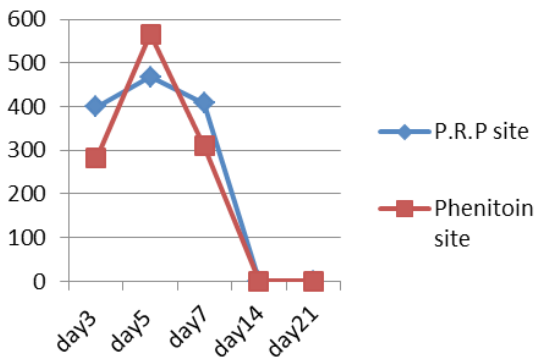
روزانه در طی مدت ۲۱ روز، از روند بهبودی هر زخم، از فاصله ۵ سانتیمتری و عمود نسبت به سطح زخم، توسط دوربین عکاسی دیجیتال تصاویر فوتوگراف تهیه شده و بعداً به منظور اندازه‌گیری مساحت زخم‌ها، توسط نرم افزار Scion Image بررسی می‌شدند. همچنین تحت شرایط بیهوشی و رعایت آسپسی در روزهای ۳، ۵، ۷، ۱۴، ۲۱ به ترتیب از گروه‌های پنج گانه اقدام به اخذ نمونه بیوپسی می‌شد به نحوی که ۰/۵ سانتیمتر از پوست طرفین زخم نیز همراه با وسعت اولیه زخم برداشت می‌گردید و در فرمالین ۱۰٪ بافر قرار داده می‌شد. در ارزیابی نمونه‌های هیستوپاتولوژیک، شش فاکتور از جمله فاصله دو لبه زخم بر حسب میکرون، قطر لخته فیبرین بر حسب میکرون، میزان ارتشاح سلول‌های آماسی بر حسب تعداد در میلی متر مربع، میزان عروق زایی در  $25 \times 25$  میلی متر مربع، حجم جوانه گوشتی بر حسب میکرون مربع و قطر بافت پوششی تازه تشکیل بر حسب میکرون مورد بررسی و اندازه‌گیری قرار گرفتند. برای حصول اطمینان بیشتر، در روزهای نمونه‌گیری، با قرار دادن طلق شفاف بر روی زخم، توسط ماژیک نوک باریک ضد آب، تصویر هر زخم بر روی طلق منتقل شده و توسط کاغذ شطرنجی

نتایج:

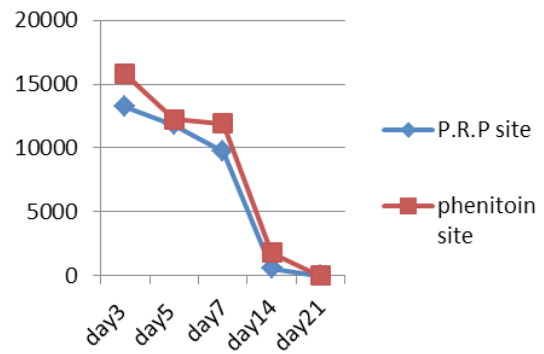
نتایج حاصل از آزمایشهای آسیب شناسی به صورت نمودارهای جداگانه ارائه شده‌اند.

میلی متری اندازه‌گیری می‌شد تا مساحت نهایی هر زخم بر حسب میلیمتر مربع محاسبه شود.

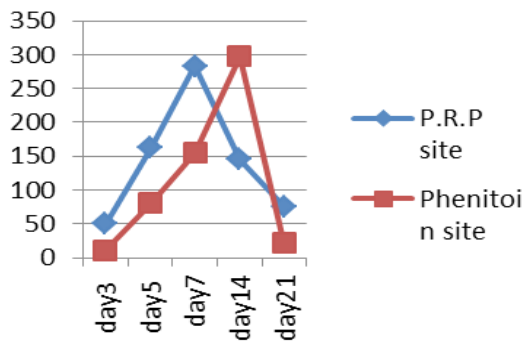
کلیه نتایج ماخوذه با استفاده از آزمون‌های T-Test و U MANN-Withney، با ( $P < 0.05$ ) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.



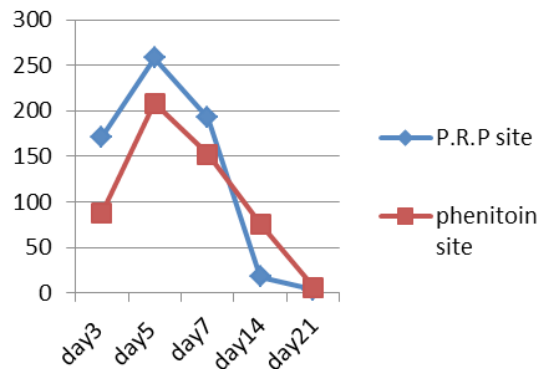
نمودار ۳- تغییرات اندازه لخته فیبرین بر حسب میکرون



نمودار ۱- نمودار تغییرات فاصله دوبله زخم بر حسب میکرون



نمودار ۴: نمودار تغییرات تعداد عروق خونی در ۲۵x۲۵ میلی متر مربع زخم

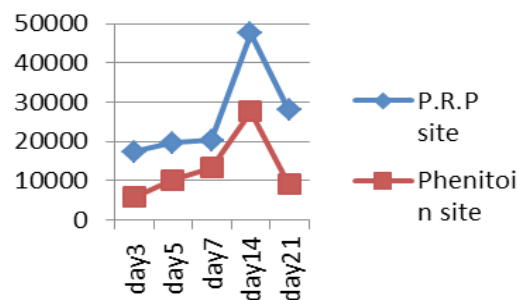


نمودار ۲- تغییرات میزان ارتشاح سلولهای آماسی در لبه زخم بر حسب میلی متر مربع

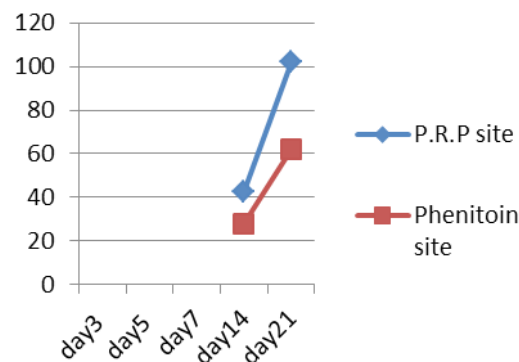
مقایسه نمودارهای مربوط به فاکتورهای مختلف بیانگر برتری P.R.P به فنی توئین می‌باشد با این حال نتایج آنالیز آماری با دو تست T-Test و UMANN-Witney بیانگر داشتن اختلاف معنا دار تنها در فاکتور تغییرات حجم جوانه گوشتی به نفع P.R.P می‌باشد ( $P < 0/05$ ) که بیانگر تاثیر بیشتر این فرآورده بر مرحله بازسازی اپیتلیوم است.

#### بحث

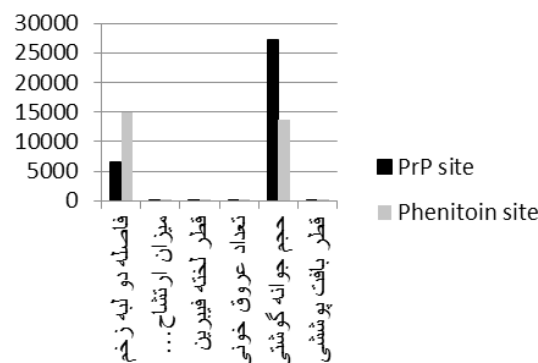
در مطالعه حاضر پماد فنی توئین مورد استفاده بر روی زخم تا حدودی در روند بهبودی تاثیر گذار بود و در طی ۲۱ روز باعث بهبودی کامل زخم شد. مقایسه روند بهبودی این دارو با دیگر مطالعات بیانگر مشابهت روند آن و تاثیر مناسب آن بر زخم می‌باشد با این حال در مقایسه با PRP دارای ضعف‌های زیادی است که نتایج مطالعه حاضر بیانگر آن است. از سوی دیگر مطالعات Mashhadane نشان می‌دهد که فرم خوراکی فنی توئین می‌تواند در سطوح مخاطی نیز تا حدودی تاثیر گذار باشد با این حال داروی مناسبی در موارد زخم‌های لثه نمی‌باشد (۸). این دارو دارای در صدهای مختلفی می‌باشد و مطالعه Zanardinni و همکاران بیانگر آن است که پماد فنی توئین با غلظت ۵٪ بهترین غلظت جهت درمان زخم‌های دهانی و یا زخم‌های سوختگی می‌باشد در حالیکه کرم آن پاسخگویی مناسبی را در درمان زخم‌ها از خود نشان نمی‌دهد (۱۹). در مورد التهاب زایی و احتمال ایجاد حساسیت توسط PRP هترولوگ در موضع، مطالعات زیادی صورت نگرفته است با این وجود Mehta و همکاران (۲۰۰۸) بر این باورند که PRP هترولوگ بواسطه دارا بودن سلول‌های بیگانه به همراه خود می‌تواند در روند بهبود تاثیر مضاعفی نسبت به PRP اتولوگ داشته باشد زیرا در فاز فراخوانی سلول‌های آماسی و فاز پاکسازی موضع از قابلیت بالاتری برخوردار می‌باشد (۱۲). در این تحقیق مشخص شد که از لحاظ وسعت زخم و حجم جوانه گوشتی، زخم‌های تحت



نمودار ۵: تغییرات حجم جوانه گوشتی بر حسب میکرومتر مربع



نمودار ۶: تغییرات قطر بافت پوششی تازه تشکیل



نمودار ۷: تغییرات فاکتورهای هیستوپاتولوژی در دو زخم تحت درمان با فنی توئین و P.R.P

درمان با PRP هترولوگ نسبت به زخم‌های تحت درمان با فنی توئین تفاوت معنی داری ( $P < 0/05$ ) داشته که با نتایج Al-molla (۲۰۱۰) هم خوانی دارد (۲).

از دیگر نتایج این تحقیق می‌توان به رد احتمال حساسیت زایی PRP هترولوگ اشاره نمود زیرا هیچ نشانه‌ای حاکی از بروز حساسیت در طی روند تحقیق دیده نشد (۱۰).  
بعلاوه مراحل پاکسازی و التهابی زخم همانند PRP اتولوگ با شتاب بالایی صورت گرفتند و از سوی دیگر روند بهبودی در طی چهارده روز پایان یافت در حالیکه در نتایج مطالعه Nisbet و همکاران (۲۰۰۹) بهبودی در روز ۱۷ به بعد مشاهده می‌شود (۱۴).

بواسطه آشنایی بیشتر محققان با ساختارهای مولکولی دخیل در بهبود زخم، سعی شد تا با افزایش غلظت این فاکتورهای خاص مانند PDGF،  $\beta$ TGF و ساختارهایی مانند پلاکت روند بهبودی در زمان کوتاهی تری انجام شود، در همین راستا مطالعات زیادی به منظور ایجاد تکنیک‌های فرآوری مناسب برای تولید این فرآورده‌ها با غلظت بالا، انجام شد که در نهایت محققان به سه روش اصلی دست یافتند. که دو روش به کمک یک مرحله سانتریفوژ و روش دیگر به کمک دو مرحله سانتریفوژ انجام می‌شود (۵ و ۶). با این حال بیشترین میزان PRP را می‌توان از روش دو مرحله‌ای بدست آورد (۱۳). از سوی دیگر روش سانتریفوژ یک مرحله‌ای تنها در حالتی کاربرد دارد که در هنگام جمع آوری خون، از ضد انعقاد استفاده نشود، به این دلیل که در سانتریفوژ اول با ۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه تنها میزان کمی از پلازما جدا می‌شود و باقی فضای بالای Buffy Coat را ماده ضد انعقاد تشکیل می‌دهد. با این حال در زمان جمع آوری خون احتمال لخته شدن خون بالا می‌رود و تشکیل لخته مانع از به دست آمدن PRP می‌شود، از دیگر مشکلات روش سانتریفوژ یک مرحله‌ای، نیاز به دستگاه‌های پیشرفته و دمای پایین در زمان فرآوری است تا فعالیت سلول‌ها علی

الخصوص پلاکت‌ها به حالت تعلیق درآید (۵ و ۶).  
از سوی دیگر مطالعات Weibrich و همکاران نشان داده است که تاثیر سن و جنس در میزان PRP به دست آمده ناچیز است. با این حال مشخص شده است که خون حیوان ماده نسبت به خون حیوان نر زودتر لخته می‌شود، از نکات قابل توجه دیگر مسئله سلامت ارگان‌های حیوان است که قبل از جمع آوری خون از حیوان باید از سلامت وضعیت کبدی، کلیوی، قلبی عروقی مطمئن بود زیرا تمام بیماری‌های این ارگان‌ها می‌توانند در غلظت و کیفیت PRP فرآوری شده موثر باشند (۱۷ و ۱۸).

پس از اضافه کردن کربنات کلسیم، مسئله نحوه ترکیب شدن آن با PRP مطرح است که Marex و همکاران (۲۰۰۴)، تکنیکی را معرفی کردند که طی آن شش میلی لیتر از PRP با یک میلی لیتر کربنات کلسیم و یک میلی لیتر هوا در یک سرنگ، ترکیب شده و به مدت شش تا ده ثانیه تکان داده شده و در نهایت لخته بدست آمده به موضع منتقل شده است که در این روش حداکثر زمان ماندگاری تا ده دقیقه بعد از تشکیل لخته است (۸). در روش دیگری که توسط Mann و همکاران بررسی شد، PRP و کربنات کلسیم به طور جداگانه و همزمان با نسبت یک به ده، (ده میلی لیتر PRP و یک میلی لیتر کربنات کلسیم) در موضع اسپری شدند. برتری این روش نسبت به روش قبل این است که، PRP در همان زمان فعال شدن به موضع منتقل می‌شود و نیازی به بازه زمانی جهت رساندن آن به موضع نیست (۸). روش دیگری نیز وجود دارد که طی آن PRP و کربنات کلسیم به میزان برابر با هم ترکیب شده و برای افزایش حجم ژل میزان کمی از پلازما که از سانتریفوژ به دست آمده نیز به آن اضافه می‌شود و به کمک این روش می‌توان ژل PRP را از نوزده دقیقه بعد فعال سازی تا هشت ساعت بعد آن نگهداری و مورد استفاده قرار داد (۵).

در مطالعه حاضر، PRP هترولوگ در بهبودی زخم شتاب بالایی را بوجود آورد بطوریکه از روز سوم بعد از ایجاد

زخم اندازه زخم با سرعت بیشتری نسبت به زخم تحت درمان با فنی توئین کاهش یافت.

در مطالعه‌ای که Nisbet و همکاران بر روی PRP اتولوگ انجام دادند، در روزهای هفتم، چهاردهم و بیست و یکم نسبت به اندازه‌گیری مساحت زخم اقدام کردند، بطوریکه در روز هفتم اندازه زخم تحت درمان با PRP همولوگ برابر  $0/037 \pm 1/218$  سانتیمتر مربع است، حال آنکه در مطالعه پیش رو اندازه زخم تحت درمان با P.R.P هتروولوگ در این روز برابر  $0/07 \pm 0/65$  سانتیمتر مربع است. در روز چهاردهم اندازه زخم در مطالعه وی به  $0/104 \pm 0/436$  سانتیمتر مربع رسیده است ولی در مطالعه پیش رو به  $0/01 \pm 0/01$  سانتیمتر مربع رسیده است (۱۴).

#### تشکر و قدردانی

با تشکر از کلیه پرسنل محترم بخش جراحی بیمارستان شماره یک (نظرآباد)، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند.



## References

- 1- Al-Molla, B.H. (2010) Enhancement soft tissue healing by using platelets rich plasma in rabbit. *Journal of Medicine* 3)1( 829-839
- 2- Clark, G. (2009): Platelet Rich Plasma (PRP) Therapy Literature Reviews, *MPA Journal of Prolotherapy*.1:3
- 3- Crovetti, G.A., Martinelli, G.A., Issi, M.A., Barone, M.A., Guizzardi, M.B., Campanati, B.C., Moroni, M.D., Carabelli, A.B. (2004) Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfusion and Apheresis Science* 30 145–151
- 4- Gimeno, F.L., Gatto, S., Ferro, J., Croxatto, J.O., Gallo, J.E. (2006) Preparation of platelet-rich plasma as a tissue adhesive for experimental transplantation in rabbits. *Thrombosis Journal* 4 18
- 5- Hannink, M., Donoghue, D.J. (1989) Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 989 (1) 1–10.
- 6- Knox, R. L., Hunt, A. R., Collins, J. C., DeSmet, M., Barnes, S. (2006) Platelet-Rich Plasma Combined With Skin Substitute for Chronic Wound Healing: A Case Report, *The Journal of The American Society of Extra-Corporeal Technology* 38 260–264
- 7- Marx, R. E., (2004), Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use, *Oral and Maxillary Surgery journal* 62 489-496.
- 8- Mashhadane, F. (2012) The Clinical Effect of Phenytoin on Oral Wound, *Department of Dental Basic Science ,College of Dentistry, University of Mosul, Al – Rafidain Dent Journal* 12(1) 165-170
- 9- Mc Gavin, M.D., Zachary, J.F. (2007) *PATHOLOGIC BASIS OF VETERINARY DISEASES*. 4th Ed., Wiley.153-174
- 10- Meenai, K., Mohan, A.V., Sharath, B. (2009) Effect of topical phenytoin on burn wound healing in rats. *Indian journal of experimental biology* 49 56-59
- 11- Mehta, S., Waston, J.T., Williams, L. (2008) Platelets Rich Concentrate: Basic Science and Current Clinical Applications. *Orthopedic Trauma Journal* 22 433-438
- 12- Messori, M.R., Nagata, M.J.H., Furlaneto, F.A.C., Dornelles, R. (2011) A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats. *RSBO* 58(3) 299-304
- 13- Nisbet, O.H., Nisbet, C., Yarim, M., Ozak, A. (2009) The Efficacy of Platelet-rich Plasma Gel and Topical Estradiol Alone or in Combination on Healing of Full-thickness Wounds. *Wounds journal* 21(9) 183–191
- 14- Pereira, C.A.Z., Alchorne, A.O. de A. (2010) Assessment of the effect of phenytoin on cutaneous healing from excision of melanocytic nevi on the face and on the back. *BMC Dermatology* 10(7)1-7
- 15- Pietrzak, W.S., Eppley, B.L., (2005) Platelet Rich Plasma: Biology and New Technology. *The Journal of Craniofacial Surgery* 16(6)1043-1054
- 16- Rakesh, K., Handorf, C.h., West, M., Kruger, E.A., Jackson, S. (2007) Histologic Effects of Autologous Platelet Gel in Skin Flap Healing. *Arch facial plastic surgery journal* 9 (4) 260-263
- 17- Shahsavani, D., Farhodi, M., Movassaghi, A.R,

Kiekha, F. (1386) Clinical and pathological study of effects of phenytoin sodium in gill, liver and kidney of gold fish (*Carassius auratus*). Pajouhesh & Sazandegi 74 150-155

18- Ting, Y., Zhang, Ch-Q., Ming-Jie, T., Shang-Chun, G. (2009) Autologous Platelet-rich Plasma Enhances Healing of Chronic Wounds. Case series 21(10):280-285