

بررسی اثرات ترمیمی PRP و نانوکامپوزیت های پلی کاپرولاکتون- هیدروکسی آپاتیت زئولیت بر بهبود زخم پس از کشیدن دندان

علیرضا ساگارت^۱، علیرضا جهان‌دیده*^۱، احمد اصغری^۱، ابوالفضل اکبرزاده^۲، پژمان مرتضوی^۳

چکیده

مناسب در محل کشیدن دندان است که قبل از بهبود زخم وجود دارد (۱). روند بهبودی با انعقاد، التهاب و فیبروز همراه است. اجزای ماتریکس، فاکتورهای رشد و کموکاین ها در مرحله لخته شدن از پلاکت ها آزاد می شوند. مرحله دوم همزمان با مهاجرت و کموتاکسی لکوسیت ها برای حذف مواد زائد شروع می شود. بافت جوانه گوشتی (گرانوله) در فاز سوم با مهاجرت و تکثیر آنژیوبلاست ها و فیبروبلاست ها بوجود می آید تا خون رسانی و سنتز کلاژن را تسهیل کنند و در مرحله پایانی کلاژن رسوب و سازماندهی منظم صورت می گیرد (۲). کشیدن دندان مولار اغلب با زخم و التهاب شدید و خونریزی همراه است (۳). استرس اکسیداتیو، پروتئین واکنش گر C (C-reactive protein)، فیبرینوژن و هجوم لکوسیت ها از دلایل ادم و درد موضعی در روزهای اول پس از جراحی است (۴). بهبود معمول زخم ممکن است فرآیندی مزمن داشته باشد و برای کاهش تخریب بافت، نکروز و درد نیاز به مراقبت بیشتری احساس می شود (۵). پزشکان از گلوکوکورتیکوئیدها و NSAID ها برای کاهش ادم و کاهش فعالیت سلول های التهابی استفاده می کنند. این داروهای ضد التهابی قوی ممکن است بترتیب باعث التهاب معده و افزایش استعداد عفونت های موضعی شوند (۶). تولید جایگزین های جدیدی که بهبود زخم را تسریع کنند و مصرف آن داروها را به میزان قابل توجهی کاهش دهند، از بارزترین اهداف و اولویت ها بوده و تکامل و کاربرد

نوع ترمیم زخم پس از کشیدن دندان یک فرآیند پیچیده است که به اصلاح زخم ها کمک می کند. داروهای پوشاننده زخم برای التیام بهتر مفید هستند. بهتر است که این عوامل کمترین تحریک التهاب را و بیشترین خاصیت ضد میکروبی را داشته باشند. بررسی تاثیر نانوکامپوزیت های زئولیت پلی کاپرولاکتون-هیدروکسی آپاتیت بر فرآیندهای بهبودی مخاط پوشاننده آلونول پس از استخراج است. پانزده گربه سالم با درگیری دندان پرمولر پایین تعیین شدند و عمل کشیدن دندان انجام شد. نمونه برداری بیوپسی از مخاط محل کشیدن دندان در روز دهم پس از جراحی انجام شد. دندان پره مولار همه ۱۵ گربه کشیده شد و سه گروه به عنوان کنترل، PRP و نانو پلیکاپرولاکتون-هیدروکسی آپاتیت زئولیت گروه بندی شدند. تجزیه و تحلیل هیستوپاتولوژیک نشان داد که برخلاف گروه کنترل و PRP، گروه نانو با حضور کمتر سلول های التهابی، بافت پوششی نامنظم کامل، بافت جوانه گوشتی بیشتر و فیبروز بیشتر روند بسیار بهتری را نسبت به گروه کنترل و گروه PRP داشت. نانوکامپوزیت پلی کاپرولاکتون-هیدروکسی آپاتیت زئولیت روند بهبودی زخم پس از کشیدن دندان را تسریع می کند.

واژگان کلیدی: نانوکامپوزیت، پلی کاپرولاکتون-هیدروکسی آپاتیت-

زئولیت، حفره کشیده شده دندان، ترمیم زخم

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱/۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۴/۲۱

مقدمه

التهاب لثه با درد شدید همراه با جراحی دندان بسیار برای دام و صاحب آن آزار دهنده است. حفره خشک یا سوکت socket یک التهاب لثه و زخم دردناک در محل کشیدن دندان است. علت ایجاد سوکت عدم ایجاد لخته خون

۱- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
dr.jahandideh@gmail.com

۲- مرکز تحقیقات کاربردی دارو، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

وجود پره مولارهای سالم سمت مقابل بود. حاملگی، شیردهی، عفونت های مزمن و تشخیص بیماری های کبدی، کلیوی و قلبی عروقی معیارهای خروج از مطالعه بودند. حجم نمونه ۵ جراحی دندان برای هر گروه بود تا سطح معنی داری آماری حفظ شود و مقدار آلفا (alpha value) ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. پانزده گربه مو کوتاه اهلی بالغ (۵-۸،۵ ساله) با دندان های پره مولار کرم خورده (premolar teeth carries)، بین سپتامبر ۲۰۲۱ تا مه ۲۰۲۲ از بیمارستان خصوصی انتخاب شدند. همه گربه های بیمار به مدت شش روز تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار گرفتند که از روز قبل از عمل جراحی شروع شده بود. گروه های آزمایشی شامل گروه اول، کنترل بدون هیچ گونه درمانی پس از بخیه زدن نقص آلوئولی، گروه دوم یا PRP مورد تزریق PRP در محل نقص آلوئولی قبل از بخیه زدن و سوم گروه نانو مورد تزریق نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت با ژئولیت در نقص آلوئولی قبل از بخیه زدن بودند.

تهیه نانوکامپوزیت

۰٫۸ گرم پلی کاپرولاکتون در ۲۰ میلی لیتر حلال (۱)، ۴- دیوکسان) به مدت ۶ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد با هم زدن حل شد. ۰/۰۰۲۵ گرم هیدروکسی آپاتیت نیز در ۵ میلی لیتر حلال حل گردید. پس از آن، به مدت ۱۰ دقیقه مورد سونیکاسیون قرار گرفت تا نانوذرات هیدروکسی آپاتیت ۰٫۰۵٪ بوجود آید. تهیه نانوذرات ژئولیت ۱۰ درصد به صورت ۰٫۵ گرم ژئولیت در ۵ میلی لیتر حلال منتشر کننده (solvent dispersion) و سونیکاسیون و به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شد. پس از اینکه سه محلول آمیخته آماده شد، در مرحله بعد به مدت یک ساعت به طور مداوم هم زده شدند. سپس بلافاصله به فریزر ۷۰- درجه سانتیگراد منتقل شد. راهنمای نرم افزار EDAX TEAM نشان داد که نانوذرات هیدروکسی آپاتیت و ژئولیت به طور همگن در داخل پلی کاپرولاکتون نانو متخلخل پراکنده شده است. برآورد ترکیب عنصری ژئولیت (آلومینوسیلیکات) و هیدروکسی آپاتیت ترکیبات را با نسبت های مشخص نشان داد. همچنین مورفولوژی نانوکامپوزیت نیز کاملاً تعیین شد (تصویر ۱). در مطالعه طیف سنجی FTIR، مهم ترین پیک پیوند ارتعاشی کربونیل E-کاپرولاکتون است که در ناحیه ۱۷۳۰ مشاهده شد.

درمان داربست را در سال های اخیر به رخ می کشد (۷). پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) و هیدروکسی آپاتیت با مکانیسم ایجاد تحریک مکانیکی کم موجب تشکیل بهتر بافت جوانه گوشتی و سپس تشکیل بافت استخوان خواهد شد (۸، ۹). نانوکامپوزیت های نقره ژئولیت/TiO₂ در دندانپزشکی و پزشکی دارای فعالیت ضد باکتریایی، ضد التهابی و بازسازی کننده است (۱۰). امروزه نوار درمانی الاستیک به طور موثر دندان قروچه (trismus) و التهاب را پس از کشیدن دندان های مولار کاهش داده است (۱۱). اجزا نانو ژئولیت یک رویکرد عملی برای تسریع بهبود زخم عفونی است زیرا موجب از بین رفتن باکتری ها و کاهش التهاب می شود که برای درمان عفونت های باکتریایی مختلف بویژه در محوطه دهانی می توان از آن استفاده کرد (۱۲). امروزه پلیمر پلی کاپرولاکتون PCL (Polycaprolactone) در ساخت داربست های التیام دهنده زخم کاربرد دارد (۱۳). در برخی از مطالعات با مخلوط کردن پلی کاپرولاکتون و هیدروکسی آپاتیت برای تولید داربست های زیستی توانسته اند به روند بازسازی استخوان کمک کنند (۱۴). در یک مطالعه مشاهده شد که نانو هیدروکسی آپاتیت با پلی دوپامین می تواند بهبود زخم های عفونی را بهبود بخشد. این بهبود از طریق توانایی آن در کشتن باکتری ها، تشکیل بافت جوانه گوشتی، کاهش التهاب، سنتز بیشتر کلاژن و رگزایی است (۱۵). هدف این مطالعه طراحی و نشان دادن کاربرد داربستی برای بکارگیری در انواع زخم بود تا از بهبود زخم و بازسازی لته حمایت کند.

مواد و روش کار

حیوانات مورد مطالعه و گروه ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دامپزشکی آینده نگر بود که در یک کلینیک خصوصی انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه، لزوم کشیدن پره مولارهای فک پایین بدلیل پوسیدگی و نیز

بالای واکویوتینر و PRP در پایین باقی ماند. PRP نهایی با جدا کردن PPP از خلاء به دست آمد.

مقدمات جراحی

اولین ویزیت شامل معاینه بالینی و رادیوگرافی بود که لزوم کشیدن دوطرفه پره مولارهای نهفته تحتانی را تایید کرد. همه گربه‌ها دیازپام (۰/۲۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم زیادیک®؛ شرکت داروسازی کاسپین تأمین، رشت، ایران) و کتامین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتالار؛ آلفاسان) را دریافت کردند (۱۶). دهان‌ها قبل از استخراج با کلرگزیدین گلوکونات ۰/۲ درصد شستشو داده شد. جراح و روش استاندارد عمل بر روی همه گربه‌ها یکسان بودند. جراح آموزش دیده یک روش جراحی استاندارد را روی همه گربه‌ها اعمال کرد و یک دندان از هر گربه برداشته شد.

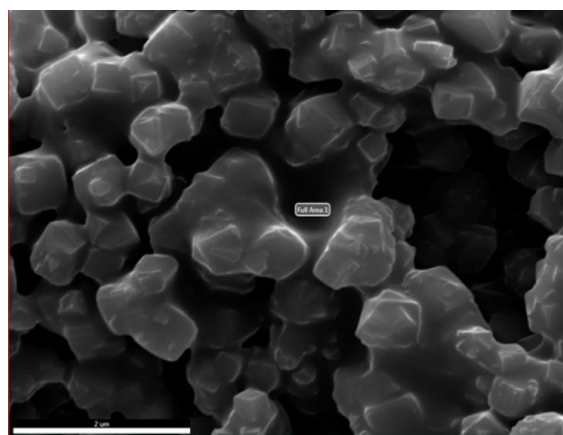
عملیات جراحی

ابتدا یک فلپ دوزنقه ای با استفاده از یک برش از پایه پره مولار تحتانی در حدود ۳ میلی‌متر از شیار لثه ایجاد شد. با وارد کردن لوکساتور دندان به فضای پرپودنتال سعی شد رباط پرپودنتال شل شود. پس از اطمینان از سست شدن کافی دندان، با استفاده از پنس خارج کننده، دندان بیرون کشیده شد. خونریزی با اعمال فشار تامپوناد به محل دندان کنترل، و دهان مجدداً با کلرگزیدین شستشو شد. حفره با مایع PRP همگن در گروه دوم و با نانو هیدروکسیل آپاتیت-پلی کاپرولاکتون در گروه سوم قبل از بخیه زدن پر شد. بخیه بوسیله نخ ویکریل ۴-۰ (Vicryl) به صورت یک الگوی بخیه ساده تکی استفاده شد (تصویر ۲).



تصویر ۲- عمل بیرون کشیدن دندان پره مولار فک پایین یکی از گربه‌ها.

حدود ۲۹۰۰ تا ۲۹۵۰ پیک مربوط به پیوند کششی کربن هیدروژنی گروه های متیل و متیلن (CH₂, CH₃) بود. ارتعاشات کششی P-O در محدوده ۱۰۶۸ و ۹۶۰ قابل مشاهده بود. سایر پیک های مربوط به ساختار پلیمری در ۱۰۸۸ تا ۱۱۱۰ مربوط به پیوند ارتعاشی کربن-کربن، کربن-اکسیژن و کربن-اکسیژن-کربن بود. ارتعاشات کششی مربوط به پیوند OH گروه های داخلی Al-O-H در ناحیه ۷۳۶ است. دو ارتعاش در مناطق ۱۵۳۲ و ۱۴۶۳ به ترتیب متعلق به ارتعاشات پیوند Si-O-Si و Al-O-Si ژئولیت هستند (تصویر ۱).



تصویر ۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی SEM نانوکامپوزیت پلی کاپرولاکتون/هیدروکسی آپاتیت-ژئولیت. نانوذرات هیدروکسی آپاتیت-ژئولیت به طور همگن در داخل پلی کاپرولاکتون نانومتخلخل پراکنده شده اند (مقیاس: ۲ میکرومتر. بزرگنمایی: ۲۰۰۰۰برابر). سمت راست: طیف FTIR نانوکامپوزیت پلی کاپرولاکتون/هیدروکسی آپاتیت-ژئولیت.

تهیه پلاسمای غنی از پلاکت PRP

۱۶ میلی‌لیتر خون از ورید وداچ گرفته شد و در دو واکویوتینر چهارین ریخته شد. خون به مدت ۲۰ دقیقه با دور ۲۸۰۰ سانتیفریوژ شد. با این روش خون به سه قسمت مجزا تقسیم شد که شامل RBC، PRP و PPP (پلاسمای فقیر از پلاکت) بود. قسمت حاوی پلاکت‌ها و سلول‌های تک هسته‌ای به خوبی توسط یک سوزن نمونه برداری نخاعی (spinal needle) جدا شد و با ۲ میلی‌لیتر پلاسمای باقی مانده مخلوط شد. محلول نهایی در یک واکویوتینر قرار داده شد و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۳۰۰ دور در دقیقه سانتیفریوژ شد. پس از آن، PPP در

هیستوپاتولوژی

ده روز پس از جراحی، بیوپسی از محل جراحی انجام شد. پس از تثبیت در فرمالین ۱۰ درصد و پردازش بافت، درجه بندی هیستوپاتولوژی بافت محل ترمیم نقص آلوئولی دندان خارج شده بر اساس سیستم امتیازدهی در میدان $40\times$ دنبال شد. بر این اساس که اگر التهاب داخل لخته و بیش از نصف عروق باشد درجه ۱، اگر داخل لخته و نصف تا $1/4$ عروق درگیر باشد درجه ۲، اگر داخل لخته و کمتر از $1/4$ عروق درگیر باشد درجه ۳، اگر داخل لخته و بافت همبند درگیر باشد درجه ۴، اگر فقط در داخل لخته و ناحیه اطراف عروقی درگیر باشد درجه ۵، چنانچه فقط در داخل لخته درگیر باشد درجه ۶، اگر فقط حاشیه درگیر باشد درجه ۷ و چنانچه بدون التهاب بود درجه ۸ را دریافت می کرد. برای فیروپلازی امتیاز ۱ به معنی بدون بافت جوانه گوشتی، امتیاز ۲ بافت جوانه گوشتی اولیه، امتیاز ۳ بافت جوانه گوشتی با جمعیت سلولی زیاد، امتیاز ۴ رسوب کلاژن اولیه در بافت جوانه گوشتی، امتیاز ۵ دسته های کلاژن در بافت جوانه گوشتی و امتیاز ۶ بسته های منظم تر کلاژن در بافت جوانه گوشتی تلقی شد. امتیاز فیروز بصورت ۱ برای بدون کلاژن، ۲ برای کلاژن جدید در بافت جوانه گوشتی، ۳ برای فیروز لامینا پروپریا، ۴ برای فیروز پارین، ۵ فیروز بافت های عمیقتر بود. درجات بافت پوششی نیز بصورت ۱ برای حالت بدون نوزایش، ۲ برای شروع نوزایش، ۳ برای پوشش اپیتلیوم تا نیمی از سطح، ۴ برای پوشش اپیتلیوم بیش از نیمی از سطح، ۵ برای اپیتلیوم نامنظم کامل و ۶ برای بافت پوششی طبیعی طراحی شد (۱۷).

بیانیه اخلاقی

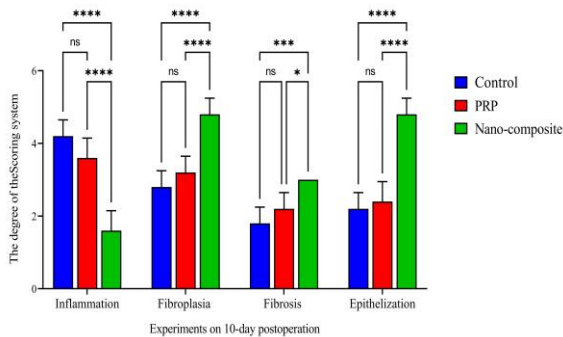
مطالعه حاضر تحت پروتکل کمیته بررسی اخلاق دانشکده با شماره IR.IAU.SRB.REC.1400.183 انجام شد.

تحلیل آماری

داده های عددی به عنوان میانگین SD نشان داده شده و با نرم افزار گراف پد پرسم ۹ (Prism Graphpad) مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند. آزمون Kolmogorov-Smirnov نرمال بودن توزیع را ارزیابی کرد. برای مقایسات چندگانه از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و سپس آزمون توکی استفاده شد. سطح معنی داری $P < 0.05$ بود.

نتایج

ده روز پس از جراحی، محل سوکت ها (بیرون کشیدن دندان) در همه گروه ها به جز ادم خفیف، هیچ نکروز، خونریزی و ترشح چرکی نداشتند.



تصویر ۳- نمودار مولفه های دخیل در درجه بندی پاتولوژی و مقایسه آنها در گروه های مختلف. وضعیت بهبود بهتر را در گروه نانو نسبت به کنترل و PRP شاهد هستیم. $0.03 = *$ ، $0.002 = **$ ، $0.0002 = ***$ و $0.0001 > ****$.

التهاب

سلول های التهابی متعددی در بافت جوانه گوشتی زیر غشای پایه گروه کنترل و PRP پخش بود که از نوع تک هسته ای بودند. آگزوسیتوز لنفوسیت ها در مجاورت اپیدرم صورت گرفته بود. کمترین میزان التهاب در گروه نانو دیده شد (تصاویر ۳-۹).

فیروپلازی

بر خلاف گروه نانو، میزان تشکیل بافت جوانه گوشتی و تولید کلاژن در گروه کنترل و PRP توسعه کمی داشت. بین آنها تفاوت معنی داری وجود داشت. گروه نانو دارای باندهای کلاژن بیشتری بود و نانو با PRP و گروه شاهد تفاوت معنی داری داشت (تصاویر ۳-۹).

فیروز

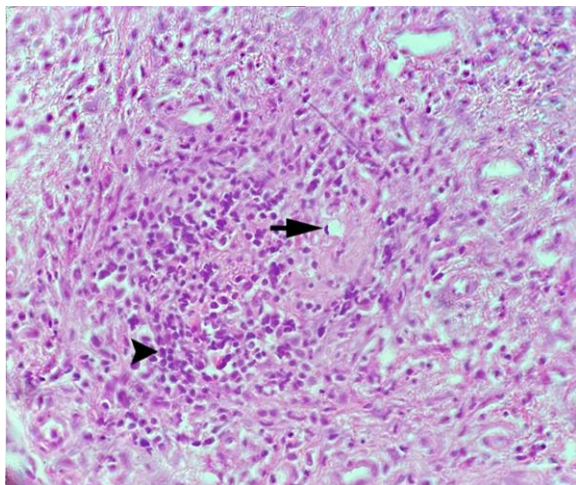
سرعت تشکیل بافت فیروزی و منظم بودن باندهای کلاژن در گروه های کنترل و PRP کمتر از گروه نانو بود و تفاوت معنی داری بین آنها وجود داشت. گروه نانو دارای فیروپلاست ها و باندهای کلاژن بیشتری بودند و تفاوت معنی داری داشتند (تصاویر ۳-۹).

تشکیل بافت پوششی

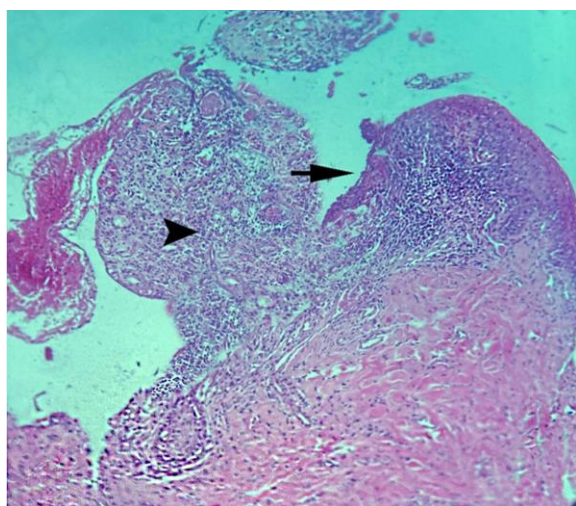
میزان تشکیل بافت پوششی در گروه کنترل، مانند گروه PRP، سطح زخم را نمی پوشاند، و تفاوت معنی داری هم وجود نداشت. در مقابل، گروه نانو دارای اپیتلیوم کامل با اختلاف معنی دار بود (تصاویر ۳-۹).

(Trichrome, ×10). پیکان= بافت پوششی، سر پیکان= حضور

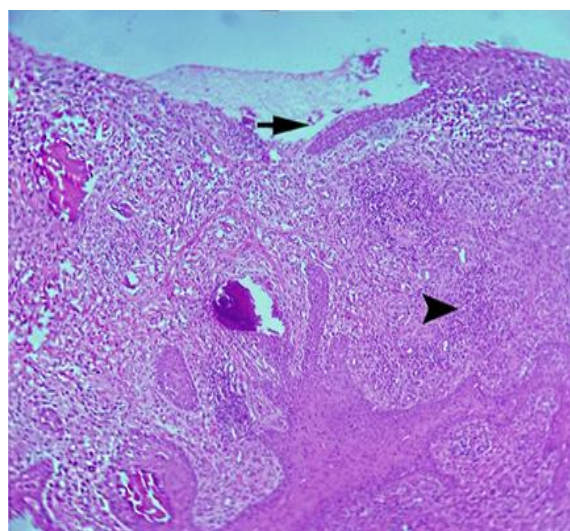
لکوسیت ها.



تصویر ۵- سطح مقطع بافت در محل حفره کشیده شدن دندان. گروه کنترل در نمایی بزرگتر که التهاب زیاد با حضور تک هسته ای ها را نشان می دهد. رشته های کلاژن نظم خوبی ندارند (Trichrome, ×40). پیکان= عروق، سر پیکان= حضور لکوسیت ها.



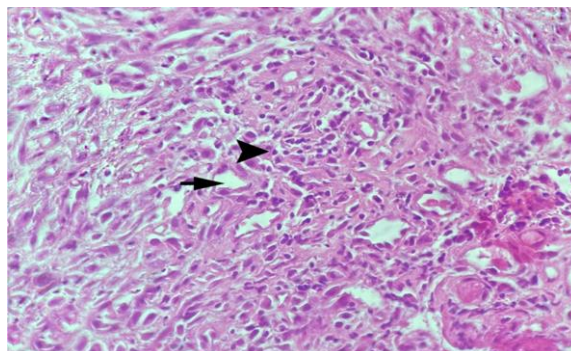
تصویر ۶- سطح مقطع بافت در محل حفره کشیده شدن دندان. گروه PRP که نشان می دهد که بافت پوششی نتوانسته سطح زخم را بپوشاند. رشته های کلاژن نامنظم هستند (Trichrome, ×10). پیکان= بافت پوششی، سر پیکان= حضور لکوسیت ها.



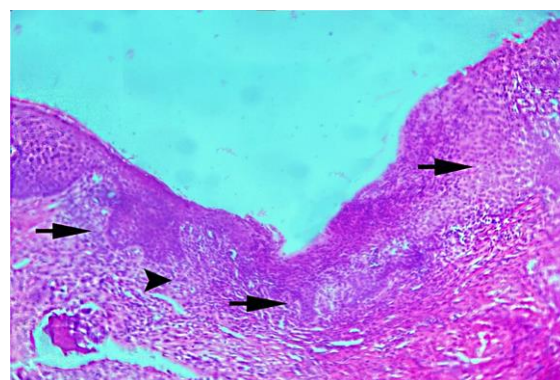
تصویر ۴- سطح مقطع بافت در محل حفره کشیده شدن دندان. گروه کنترل که بافت پوششی ناقص و التهاب متوسطی داشت

بحث

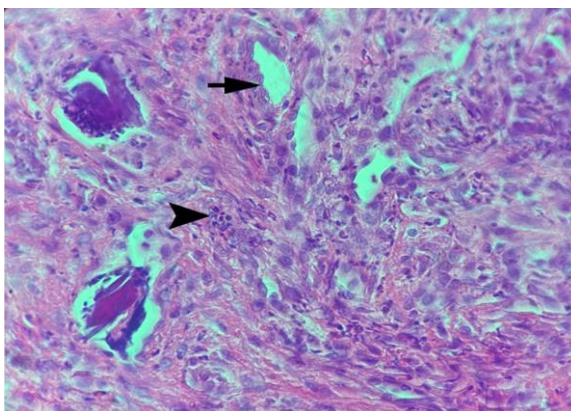
به طور کلی، روند بهبود زخم شامل مرحله التهاب حدود سه روز، مرحله تکثیر از روز سوم تا روز چهاردهم و مرحله بازسازی است که ماه ها و گاهی سال ها طول می کشد. در حفره دهان، زخم های مختلف دائماً تحت تأثیر باکتری ها، مواد غذایی زائد و بزاق قرار می گیرند که می تواند روند بهبودی را مختل کند (۱۷). بیماری های پریدنتال از شایع ترین بیماری های دهان در سگ ها و گربه ها هستند. بیشتر دندان هایی که دچار پوسیدگی می شوند، دندان های پره مولار ۳ و ۴ و دندان های مولار (آسیاب) هستند (۱۸). از آنجایی که مراقبت های دندانانی در حیوانات اهلی ضعیف است، بیماری زمانی که به کلینیک می رسد پیشرفت زیادی می کند و منجر به کشیدن دندان می شود. بنابراین در این مطالعه از پره مولارهای ۳ و ۴ فک پایین با مراحل پیشرفته بیماری پریدنتال استفاده شد. هر دو روش باز و بسته می توانند در بیرون آوردن دندان های چند ریشه مانند پره مولار بکار روند (۱۷). در مطالعه حاضر از روش بسته استفاده شد. منابع توصیه می کنند سطح حفره دندان باقی مانده را بپوشانید (۱۸). اما هیچ مطالعه بالینی در این زمینه انجام نشده است. در این مطالعه نانوکامپوزیت ژئولیت پلی کاپرولاکتون-هیدروکسی آپاتیت به عنوان گروه نانو نامگذاری شد. هدف ما اثبات این بود که آیا نانوکامپوزیت می تواند محل بیرون کشیدن دندان را بهتر از PRP بهبود بخشد. محل دندان کشیده شده مانند یک زخم باز است که استخوان آلوتول نیز در آن نمایان است. فرض کنید حفره استخراج شده توسط دندان برای تشکیل تدریجی بافت جوانه گوشتی باز گذاشته شده باشد، در این صورت، بقایای مواد غذایی محلول در آب به داخل حفره نفوذ کرده و جایی برای جذب عفونت بوجود خواهد آورد (۱۹). حفره باز باعث درد بیشتر و خطر ناهنجاری، کندی التیام و عفونت بیشتر می شود. هرچند بافت لته



تصویر ۷- سطح مقطع بافت در محل حفره کشیده شدن دندان. گروه PRP در نمایی بزرگتر که التهاب زیاد با حضور تک هسته ای ها را نشان می دهد (Trichrome, $\times 40$). پیکان = عروق، سر پیکان = حضور لکوسیت ها.



تصویر ۸- سطح مقطع بافت در محل حفره کشیده شدن دندان. گروه نانو که بافت پوششی کاملی داشت. نظم رشته های کلاژن بسیار بهتر از موارد کنترل و حتی PRP بود (Trichrome, $\times 10$). پیکان = بافت پوششی، سر پیکان = حضور لکوسیت ها.



تصویر ۹- سطح مقطع بافت در محل حفره کشیده شدن دندان. گروه نانو در نمایی بزرگتر که التهاب کمتر با انواع لکوسیت ها را نشان می دهد (Trichrome, $\times 40$). پیکان = عروق، سر پیکان = حضور لکوسیت ها

مشاهدات ما وجود دارد (۲۳، ۲۴). یک مطالعه گزارش داد که داربست PCL 20% وزن/حجم می تواند حفره دندان را پوشاند و تکثیر و رشد سلولی را به عنوان ایمپلنت های بیوهیبرید تسهیل کند (۲۵). برخی از مطالعات نشان می دهد که داربست های PCL/HA ترکیبی باعث تسریع بازسازی نقایص استخوانی می شود (۲۶). ما سعی کردیم با تهیه مخلوطی از تمام موارد موجود در نانوکامپوزیت، فرآیندی بهتر از PRP ایجاد کنیم. نتایج از نظر تأثیرات درمانگر مطابق انتظار بود. روی هر یک از اجزای این نانوکامپوزیت در مطالعات قبلی کار شده بود و در التیام روند بهبود زخم تأثیرگذار بود. مجموع این کامپوزیت هایی که ما در اندازه نانو تهیه کردیم، پیشرفت های رضایت بخشی را نشان داد. اما در گروه PRP شاهد اثرات معکوس بودیم و در مقایسه با گروه کنترل اثر چندانی مشاهده نکردیم. در گروه نانو، تمامی عوامل از جمله کاهش التهاب، فیبروپلازی، فیروز و تشکیل اپیتلیوم روند مطلوبی را نشان دادند. روند بهبودی پس از کشیدن دندان بهترین ویژگی های بافت شناسی را در گروه نانوکامپوزیت داشت. این نتیجه به معنای بهبود بهبود زخم است.

فهرست منابع

1. Scarano A, Lorusso F, Arcangelo M, D'Arcangelo C, Celletti R, De Oliveira PS. Lateral Sinus Floor Elevation Performed with Trapezoidal and Modified Triangular Flap Designs: A Randomized Pilot Study of Post-Operative Pain Using Thermal Infrared Imaging. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(6):1277.
2. Bodnar RJ, Rodgers ME, Chen WC, Wells A. Pericyte regulation of vascular remodeling through the CXC receptor 3. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(12):2818-29.

فضای انعطاف پذیر خوبی برای حمایت از بخیه را ندارد، ولی بهر حال بخیه زدن سطح حفره بعد از کشیدن دندان باعث تسریع بهبود زخم می شود. کشش سطح زخم به دلیل پارگی بیشتر خطر ترمیم نامناسب یا آسیب را به همراه دارد (۲۰). یکی دیگر از معایب بخیه ها نیاز به برش برای آزادسازی بافت لثه بیشتر و در نتیجه، کاهش جریان خون به لبه زخم است. اخیراً حفره ها با مواد مختلف بیولوژیکی یا مصنوعی پر شده اند تا از پر شدن محل دندان کشیده شده با مواد زائد و ایجاد حفره های خشک جلوگیری شود. سوکت خشک یک مشکل شایع و دردناک پس از کشیدن دندان است. محققان روش های متنوعی را برای جلوگیری از وقوع آن بررسی کرده اند (۲۱). هیدروکسی آپاتیت می تواند سوکت را در برابر ذرات نافذ و میکروب های مختلف مضر محافظت کند. ارزیابی هیستومورفومتری محل سوکت پر شده با هیدروکسی آپاتیت نشان از جلوگیری این ماده از ورود مواد زائد و باکتری ها دارد. پوشاندن دو طرف سطح سوکت (پل زدن محافظ) می تواند از صدمه به استخوان سالم جلوگیری کرده و ترمیم موفقیت تری را رقم بزند (۲۲). کاربرد PRP در حفره محل کشیدن دندان می تواند بهبود بافت نرم و سخت را بهبود بخشد. PRP همچنین در همکاری با ماکروفاژها، سلول های مزانشیمی، فیبروبلاست ها و اپیتلیال مختلف مانند کراتینوسیت ها به تسریع روند التیم زخم کمک می کند (۲۳). یک مطالعه اخیر نشان داده است که PRP می تواند درد و التهاب پس از کشیدن دندان را در روزهای اول تا دهم پس از کشیدن دندان کاهش دهد. با این حال، مکانیسم های عمل واقعی PRP به طور کامل مشخص نشده است و هنوز در مورد سودمندی واقعی این درمان اختلاف نظر وجود دارد (۲۴). در این مطالعه، ما نتوانستیم اثرات بهبودبخش PRP را بر روند بهبودی، بیشتر از گروه کنترل ببینیم، چیزی که غالب محققان با آن موافق نبوده ولی مطالعاتی نیز موافق با

3. Shepherd JP, Brickley M. Surgical removal of third molars. *BMJ*. 1994;309(6955):620-1.
4. Graziani F, D'Aiuto F, Gennai S, Petrini M, Nisi M, Cirigliano N, et al. Systemic inflammation after third molar removal: a case-control study. *Journal of Dental Research*. 2017;96(13):1505-12.
5. Farahani M, Shafiee A. Wound healing: From passive to smart dressings. *Advanced Healthcare Materials*. 2021;10(16):2100477.
6. Shibl M, Ali K, Burns L. Effectiveness of pre-operative oral corticosteroids in reducing pain, trismus and oedema following lower third molar extractions: a systematic review. *British Dental Journal*. 2021:1-8.
7. Wang Q, Zhou S, Wang L, You R, Yan S, Zhang Q, et al. Bioactive silk fibroin scaffold with nanoarchitecture for wound healing. *Composites Part B: Engineering*. 2021;224:109165.
8. Oley MC, Islam AA, Hatta M, Hardjo M, Nirmalasari L, Rendy L, et al. Effects of platelet-rich plasma and carbonated hydroxyapatite combination on cranial defect Bone Regeneration: An animal study. *Wound medicine*. 2018;21:12-5.
9. Sulistyani LD, Julia V, Ariawan D, Utomo YA, Reksoprodjo MR, Sandi WHS. Efficacy of Platelet-rich Plasma on Promoting Bone Healing in Maxillofacial Defects: A Systematic Review. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2022;15(1):376-82.
10. Torkian N, Bahrami A, Hosseini-Abari A, Momeni MM, Abdolkarimi-Mahabadi M, Bayat A, et al. Synthesis and characterization of Ag-ion-exchanged zeolite/TiO₂ nanocomposites for antibacterial applications and photocatalytic degradation of antibiotics. *Environmental Research*. 2022;207:112157.
11. Firoozi P, Souza MRF, de Souza GM, Fernandes IA, Galvão EL, Falci SGM. Does kinesio taping reduce pain, swelling, and trismus after mandibular third molar surgery? A systematic review and meta-analysis. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022.
12. Wan Y, Fang J, Wang Y, Sun J, Sun Y, Sun X, et al. Antibacterial Zeolite Imidazole Frameworks with Manganese Doping for Immunomodulation to Accelerate Infected Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*. 2021;10(22):2101515.
13. Raina N, Pahwa R, Khosla JK, Gupta PN, Gupta M. Polycaprolactone-based materials in wound healing applications. *Polymer Bulletin*. 2021.
14. Salifu AA, Obayemi JD, Uzonwanne VO, Soboyejo WO. Mechanical stimulation improves osteogenesis and the mechanical properties of osteoblast-laden RGD-functionalized polycaprolactone/hydroxyapatite scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2020;108(12):2421-34.
15. Tao B, Lin C, Guo A, Yu Y, Qin X, Li K, et al. Fabrication of copper ions-substituted hydroxyapatite/polydopamine nanocomposites with high antibacterial and angiogenesis effects for promoting infected wound healing. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2021;104:345-55.
16. Tavakoli A, Sagart A. Evaluation of hemosponge in promoting dental socket healing after 3rd mandibular premolar extraction in a feline model. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2015;14:330-3.
17. Günay A, Arpağ OF, Atilgan S, Yaman F, Atalay Y, Acikan I. Effects of caffeic acid phenethyl ester on palatal mucosal defects and tooth extraction sockets. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2069-74.
18. Araújo MG, Silva CO, Souza AB, Sukekava F. Socket healing with and without immediate implant placement. *Periodontology 2000*. 2019;79(1):168-77.
19. Reiter AM. Closed and open tooth extraction. *BSAVA Manual of Canine and Feline Dentistry and Oral Surgery: British Small Animal Veterinary Association*; 2018.

20. Stumbras A, Kuliesius P, Januzis G, Juodzbaly G. Alveolar Ridge Preservation after Tooth Extraction Using Different Bone Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2019;10(1):e2-e.
21. Canellas JVdS, Soares BN, Ritto FG, Vettore MV, Vidigal Júnior GM, Fischer RG, et al. What grafting materials produce greater alveolar ridge preservation after tooth extraction? A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2021;49(11):1064-71.
22. Kattimani VS, Prathigudupu RS, Jairaj A, Khader MA, Rajeev K, Khader AA. Role of synthetic hydroxyapatite-in socket preservation: a systematic review and meta-analysis. *J Contemp Dent Pract.* 2019;20(8):987-93.
23. Toro LF, de Mello-Neto JM, Santos FFVd, Ferreira LC, Statkiewicz C, Cintra LTÂ, et al. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma on Tooth Extraction Site Prevents Occurrence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in Rats. *Scientific Reports.* 2019;9(1):22.
24. Mauceri R, Panzarella V, Pizzo G, Oteri G, Cervino G, Mazzola G, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Dental Extraction of Patients at Risk of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Two-Year Longitudinal Study. *Applied Sciences.* 2020;10(13):4487.
25. Safi IN, Al-Shammari AM, Ul-Jabbar MA, Hussein BMA. Preparing polycaprolactone scaffolds using electrospinning technique for construction of artificial periodontal ligament tissue. *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2020;15(5):363-73.
26. Liu D, Nie W, Li D, Wang W, Zheng L, Zhang J, et al. 3D printed PCL/SrHA scaffold for enhanced bone regeneration. *Chemical Engineering Journal.* 2019;362:269-79.

