پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
ویژه نامه تحقیقات مصوب دانشگاه (۲)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۰، شماره ۱، صفحه ۴ (فروردین - خرداد ۱۳۷۵)

بررسی اثر روی تکمیلی بر التیام زخمهای برشی در موش صحرایی

دکتر ابوالفضل ابراهیمی*، دکتر احمد حسینی** و قاسم سازگار***

خلاصه

یکی از مواد موثر در التیام زخم، روی می‌باشد که نه‌تنها در مرحله فیبروپلازی، بلکه در بازسازی اولیه جوشگاه (اسکار) موثر است. همچنین روی برای سنتز پروتئین، ساختمان و عمل کروماتین و نیز برای سنتز DNA و RNA و بنابراین برای التیام زخم ضروری می‌باشد. البته در تحقیقات به عمل آمده توسط محققان مختلف این نتیجه به دست آمد که تاثیرات اساسی روی در ترمیم زخم، زمانی حاصل می‌شود که به صورت خوراکی و توسط بیماران مبتلا به کمبود روی مصرف شود. هدف عمده این تحقیق بررسی اثر روی تکمیلی به صورت شیمیائی سولفات روی (Zinc sulfate 7-H_2O) و به طریقه خوراکی در زخمهای برشی موشهای صحرایی نر طبیعی با نژاد Albino N Mari می‌باشد. تعداد ۴۴ سر موش صحرایی با روش آماری تصادفی به دو گروه تجربی و گواه تقسیم شدند. از ۱۴ روز قبل از عمل گروه تجربی به میزان روزانه ۳۶/۳ میلیگرم سولفات روی (محتوی ۸/۲۵ میلیگرم روی) که به آبشان اضافه شد، و گروه گواه با رژیم Pellet استاندارد تغذیه شدند. سپس در روز ۱۴ در پشت گردن و ناحیه فوقانی پشت هر دو گروه، تحت شرایط استریل دو زخم به طول مجموعا" ۴ سانتیمتر ایجاد شد و رژیم سابق به مدت ۱۴ روز دیگر ادامه یافت. در روز پانزدهم از پوست زخم فوقانی جهت انجام اعمال بافت‌شناختی و از پوست زخم تحتانی جهت انجام تنسیومتری و به طریقه

* استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
** دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
*** دانشجوی مقطع دکترای علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

Intracardiac از خون آنها جهت بررسی جذب اتمی نمونه‌برداری شد. نتایج به دست آمده موید آن است که سولفات روی خوراکی هر چند زمان بسته شدن زخم را به تعویق می‌اندازد، لیکن به نحو چشمگیری استحکام پوست ترمیم شده را افزایش می‌دهد و سطح سرمی روی را بالا می‌برد.

مقدمه

توجه به بیولوژی زخم ریشه تاریخی دارد و از گذشته دور پزشکان مصری، یونانی، هندی و اروپایی با توسعه روشهای موثر در پی درمان آن بوده‌اند (۱۴). رولن برای اولین بار در سال ۱۸۶۹ نشانداد که روی برای رویش کپک آسپرژیلوس نیجر ضروری است (۱). لیکن یک سده طول کشید تا تاثیر آنرا بر التیام زخم مطرح کنند (۱۲). شایان ذکر است که دانشمندان یونانی، قبل از میلاد مسیح از اکسید روی و دیگر مشتقات آن جهت حمایت و تسریع در التیام زخم استفاده می‌کردند(۷).

در سال ۱۹۷۴ رحمت و همکاران (۱۳) و در سال ۱۹۷۶، لی و همکاران (۸) عنوان داشتند که در افراد انسانی کمبود روی به همراه کمبود سایر عناصر موجب تاخیر در التیام زخم می‌شود و مدارك کمی وجود دارد که نشان دهد اصلاح چنین کمبودی سبب بهبود و التیام زخم شود. به دنبال این تحقیق در سال ۱۹۸۵ سناپاتی و تامسون توانستند ثابت کنند که روی می‌تواند در بهبود و التیام زخم موثر واقع شود (۱۷).

در اثبات نظریه سناپاتی و تامسون، آگرن (Agren) و فرانتزن (Franzen) در سال ۱۹۹۰ گامهای بلندتری برداشتند و اعلام کردند که روی نه تنها در مرحله فیبروپلازی، بلکه در بازسازی اولیه جوشگاه نیز مهم می‌باشد (۱۳).

بیان مسئله

زخمها جراحتهایی هستند که به وسیله عوامل فیزیکی ایجاد می‌شوند و پیوستگی طبیعی ساختمانهای بدن را قطع می‌کنند (۵). در حال حاضر در ایران برای درمان جراحتها از محلولهای ضد عفونی کننده نظیر بتادین، اسیداستیک و شستشو با سرم فیزیولوژیک و پمادهای آنتی‌بیوتیک و هیدروکورتیزون استفاده می‌شود، و در صورت مزمن شدن زخم. تحت شرایط خاص از پانسمانهای بیولوژیک نظیر اتوگرافت پوستی استفاده می‌شود.

تحقیقات مختلفی که طی سالهای ۱۹۶۷ تا ۱۹۹۲ توسط پژوهندگان مختلف انجام گرفت بعضی از آنها موید این موضوع بودند که روی در روند ترمیم زخم عنصری مهم می‌باشد (۲، ۳، ۷، ۱۱، ۱۲، ۱۵ و ۱۷) و بعضی دیگر خلاف آنرا به اثبات رساندند (۶، ۸، ۱۳ و ۱۸).

با توجه به اهمیت ترمیم زخم و اینکه عدم درمان زخمهای باز ممکن است منجر به عفونت موضعی (۱۴) و در نهایت سرطان شود (۱۶). و از آنجا که روشها و داروهای موجود در درمان این گونه زخمها تاثیر زیادی ندارند و با عنایت به تناقضات موجود در تاثیر مثبت روی در ترمیم زخم باز، و با توجه به تحقیق اگرن (Agren) در سال ۱۹۹۲ و اعلام این نتیجه که اکسیدروی به صورت پماد شدیدا" روی اپیتلیالیزاسیون مجدد موثر است ولی سولفات روی به صورت پماد - نه تنها روی ترمیم زخم تاثیر مثبتی ندارد بلکه اپیتلیالیزاسیون مجدد تحت تاثیر دوز کم آن به میزان خفیف و تحت تاثیر دوز زیاد آن به شدت به خطر می‌افتد (۲). تحقیق حاضر جهت بررسی اثر سولفات روی خوراکی روی زخمهای

برشی* (Incised wound) در رتهای نر با استفاده از روشهای پیشرفته بافت‌شناختی، تنسیومتری و جذب اتمی طراحی و انجام گرفته است.

روش، تکنیک و ابزار تحقیق

موشهای صحرایی نر حدود سه ماهه و با وزن متوسط ۲۷۵ گرم، از نژاد Albino N Mari از موسسه سرم‌سازی و واکسن‌سازی رازی واقع در حصارك کرج تهیه شدند و تحت شرایط استاندارد و در قفسهای پلاستیکی جداگانه نگهداری شده، با خوراك دام پارس و آب به صورت آزاد تغذیه شدند. این حیوانات در بدو ورود به آزمایشگاه با شیوه آماری و به روش تصادفی به دو گروه تجربی و گواه تقسیم و با دستگاه توزین مخصوص وزن‌کشی شدند. گروه گواه با رژیم معمولی یاد شده و گروه تجربی از ۱۴ روز قبل از عمل با دوز روزانه ۳۶/۳ میلیگرم سولفات روی - حاوی ۸/۲۵ میلیگرم روی - که به آبشان اضافه شد، به اضافه همان رژیم معمولی تغذیه شدند. نحوه ارائه روی تکمیلی به گروه تجربی بدین گونه بود که چون موشهای صحرایی روزانه حدود ۲۵ سانتیمترمکعب آب مصرف می‌کنند، (طبق تجربه نگارنده، ۹) لذا غلظت سولفات روی موجود در آب مصرفی آنها ۳۶/۳ میلیگرم سولفات روی در ۲۵ سانتیمترمکعب آب است که به صورت آزاد و با حجم زیاد در اختیار آنان قرار گرفت. بعد از ۱۴ روز ماده بیهوشی تیوباربیتال با اسم تجارتی نسدونال (Nesdonal gr) محصول شرکت (Francde) SPECIA را به میزان دو درصد رقیق کرده، میزان ۰/۲ میلیلیتر به ازای ۱۰۰ گرم و به صورت درون صفاقی به هررت تزریق شد. جهت انجام عمل جراحی ابتدا چهار دست و پای حیوان بسته شد و به صورت دمرو (Prone) روی تخت عمل ثابت شد. سپس موی پشت گردن و قسمت فوقانی پشت وی با آب صابون و تیغ تراشیده شد و توسط خط کش و ماژیک دو خط به طول ۲ سانتیمتر (جمعا" ۴ سانت) و به فاصله ۲ سانتیمتر از یکدیگر ترسیم نموده، به گونه‌ای که این دو خط یک سانتیمتر از خط وسط فاصله داشتند و در سمت راست بودند. مواضع مذکور با بتادین Povidin Iodine و الکل ۷۰ درصد ضد عفونی شده و تحت شرایط استریل پوست نواحی یادشده با قیچی و با ضخامت کامل برش خورده و روز عمل روز صفر محسوب شد.

در گروه گواه همان رژیم غذایی معمولی و برای گروه تجربی از دوز روی کمکی ذکر شده استفاده شد و این رژیم تا روز ۱۵ ادامه داشت. در این روز موشهای صحرایی توسط اتر بیهوش شدند و نمونه های پوستی جهت انجام اعمال بافت شناختی و تنسیومتری و خون جهت انجام Atomic absorption از آنها برداشت شد و در نهایت، بیهوشی رتها تا مرگ آنان ادامه یافت.

نتایج

در مشاهده‌های عمومی و در روز پانزدهم بعد از عمل، تمامی زخمها در هر دو گروه -آزمایش و گواه- التیام یافتند لیکن همان طور که در جدول ۱ و ۲ دیده می‌شود زخمهای گره گواه نسبت به گروه آزمایش سریعتر بسته شدند ($P \leq ۰/۰۰۵$): یعنی گروه گواه در روز ۱۱ و گروه آزمایش در روز ۱۳ جوش خوردند. (جداول ۱ و ۲).

در آزمایش تنسیومتری، زخمهای گروه آزمایش نسبت به زخمهای گروه گواه در TENSIL STRENGTH افزایش چشمگیری از خود نشان دادند ($P \leq ۰/۰۲$): ۴۴/۴۳ گرم به میلیمترمربع در گروه گواه و ۶۲/۵ گرم

* زخم برشی: در این تحقیق به زخمی گویند که توسط قیچی نوك تیز به طول ۲ سانتیمتر ایجاد شده و بدون هیچ گونه کمبود بافت، لبه‌های زخم از هم دور شده باشند.

جدول ۱) میزان سطح سرمی روی و قدرت استحکام زخم در روز پانزدهم و زمان جوش خوردن زخم در دو گروه گواه و آزمایش

	A		B		C	
	C	E	C	E	C	E
۱	۱۸۰/۵	۱۶۵	۱۸/۶۸	۴۴/۳۹	۱۱	۱۳
۲	۱۵۱	۲۳۳/۵	۶۰/۵۶	۴۱/۴۴	۱۰	۱۳
۳	۱۶۳	۲۳۷	۳۷/۸۷	۲۹/۴۳	۱۱	۱۲
۴	۱۹۵	۱۵۳	۵۱/۲	۵۱/۳۲	۱۱	۱۳
۵	۱۵۶/۵	۱۵۵	۳۷/۷۴	۴۹/۰۱	۱۲	۱۳
۶	۱۵۸	۱۲۴/۵	۱۳/۲۵	۴۱/۳۷	۱۱	۱۳
۷	۱۱۵	۱۸۶/۵	۸/۳۳	۳۲/۹۷	۱۱	۱۳
۸	۱۳۵/۵	–	۳۱/۴۳	۱۶۶/۵۴	۱۱	۱۳
۹	۴۱	۱۴۶/۵	۹/۹۷	۷۸/۶۸	۱۱	۱۳
۱۰	۱۸۵/۵	۱۲۳	۲۷/۷۳	۸۲/۱۱	۱۲	۱۳
۱۱	۱۵۹/۵	۲۶۰	۵۳/۴۰	۷۸/۶۴	۱۱	۱۳
۱۲	۱۶۹	–	۲۵/۵۲	۵۲/۳۱	۱۰	۱۲
۱۳	۸۴	۲۶۱/۵	۸۴/۵	۶۴/۱۰	۱۱	۱۳
۱۴	۷۷	۱۵۸	۲۲/۳۸	۴۸/۴۰	۱۱	۱۳
۱۵	—	۱۲۰	۹۰/۰۴	۷۴/۳۵	۱۱	۱۲
۱۶	—	۱۵۶	۱۱۱/۰۶	۶۰/۲۱	۱۰	۱۲
۱۷	—	۱۱۸	۱۵/۹۵	۶۵/۸۴	۱۲	۱۳
۱۸	—	۱۶۰/۵	۴۱/۶۴	۶۱/۹۳	۱۱	۱۲
۱۹	—	–	۷۴/۶۶	۷۲/۴۴	۱۱	۱۳
۲۰			۷۸/۵۲	۱۰۴/۷۴	۱۰	۱۳
۲۱	—	–	۳۸/۵۴	۳۲/۷۲	۱۰	۱۳
۲۲	—	–	—	۴۵/۰۶	—	۱۳
۲۳						
∑X	۱۹۷۰/۵	۲۷۵۸	۹۳۲/۹۷	۱۳۷۵	۳۲۹	۲۹۳
X	۱۴۰/۷۵	۱۷۲/۳۸	۴۴/۴۳	۶۲/۵	۱۰/۹۰	۱۲/۷۴
SD	۴۵/۳۶	۴۹/۱۱	۲۹/۱۱	۲۹/۸۱۷	۰/۶۲	۰/۴۵

A) میزان روی برحسب میکروگرم درصد میلی‌لیتر سرم خون گروه گواه (C) و آزمایش (E)

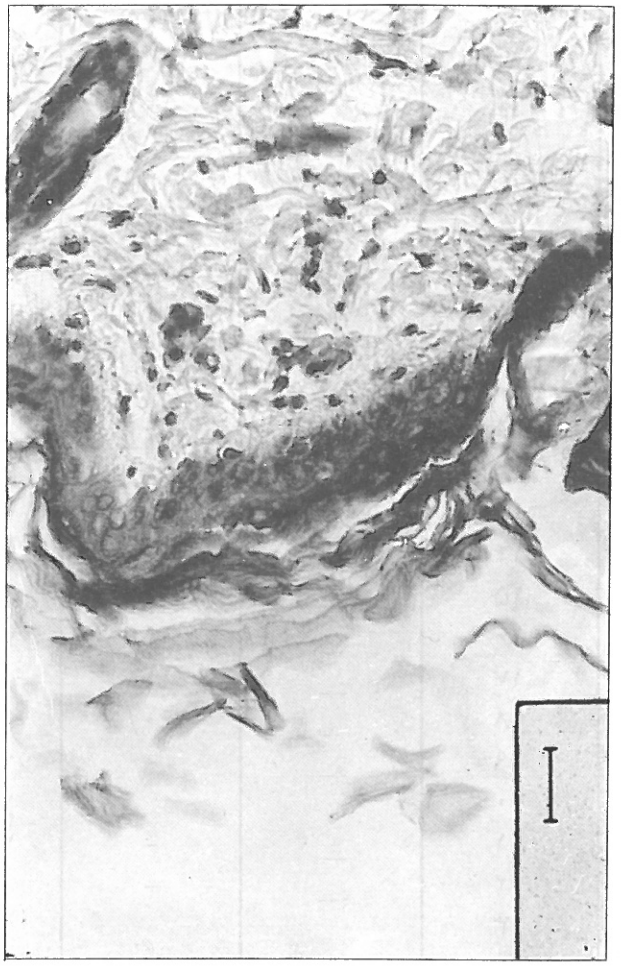
B) میزان استحکام زخم برحسب $g\ mm^2$ گروه گواه (C) و گروه آزمایش (E)

C) زمان بسته شدن زخم بر حسب روز گروه گواه(C) و گروه آزمایش (B)

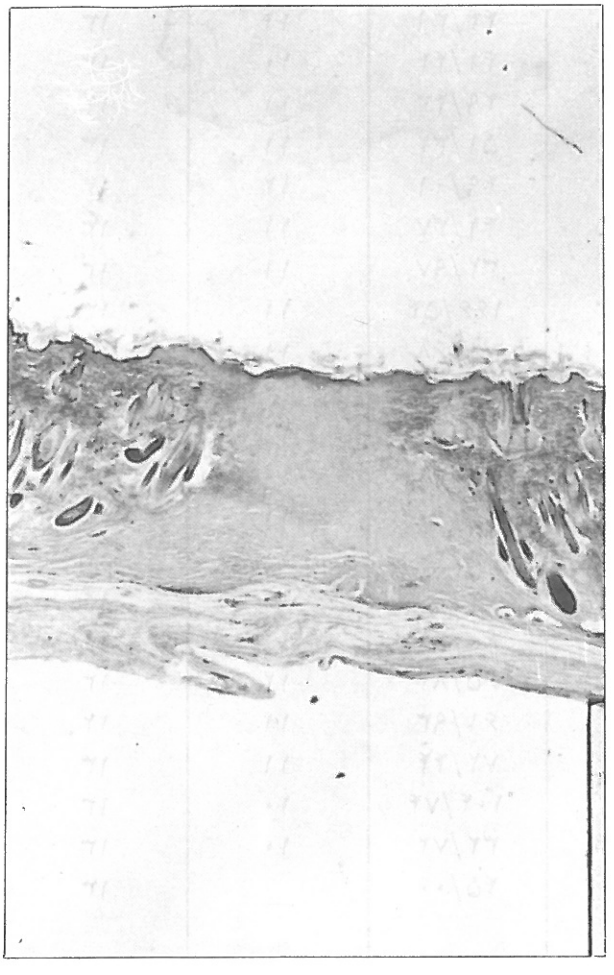
بر میلیمترمربع برای گروه آزمایش. (جدول ۱، ۳ و ۴).

در بررسی میزان غلظت سرمی روی، گروه آزمایش نسبت به گروه گواه از غلظت بیشتری برخوردار بود ($P \leq ۰/۰۰۵$): ۱۷۲/۳۸ میکرو گرم بر یک صد میلی‌لیتر برای گروه آزمایش و ۱۴۰/۷۵ میکروگرم بر یک صد میلی‌لیتر برای گروه گواه (جداول ۱، ۵ و ۶).

در بررسی بافت شناختی، ترمیم اپیدرم و تشکیل غشاء پایه در گروه تجربی نسبت به گروه گواه بهتر انجام شد (شکل ۱). مرحله ترمیم Remodeling نیز نسبت به گروه گواه سریعتر بود لیکن تشکیل جوانه‌های عروقی در دو گروه تفاوت چندانی با یکدیگر نداشتند (شکل ۲).



شکل ۱



شکل ۲

جدول ۲) میانگین و انحراف معیار زمان بسته شدن کامل زخم به روز در دو گروه تجربی و گواه

مشخص کننده / گروهها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار
تجربی	۲۳	۱۲/۷۴	۰/۴۵	۰/۰۹۳۸
کنترل	۲۱	۱۰/۶۰	۰/۶۲	۰/۱۳۵۲

در سطح $P \leq ۰/۰۰۵$، t جدول برابر است با ۲/۷۹۰ که کوچکتر از t محاسبه شده (۱۱/۳۴۴) می‌باشد

جدول ۳) میزان قدرت کشش اسکار بر حسب gr/mm^2 (tensiometry)
توزیع فراوانی میزان استحکام زخم در روز پانزدهم در دو گروه گواه و تجربی

گروهها / فراوانی / قدرت کشش		<۴۰	۴۰-۶۰	۶۰-۸۰	<۸۰
تجربی	تعداد	۳	۸	۸	۳
	میانگین	۳۱/۷۱	۴۶/۶۷	۶۹/۱۵	۱۱۷/۸
	انحراف استاندارد	۱/۹۸	۴/۲۳	۶/۹۶	۴۳/۷۰
گواه	تعداد	۱۲	۳	۳	۳
	میانگین	۲۳/۹۵	۴۸/۷۵	۷۱/۲۵	۹۵/۲
	انحراف استاندارد	۱۰/۹۴	۶/۲۵	۹/۴۵	۱۴/۰۱
جمع	تعداد	۱۵	۱۱	۱۱	۶
	میانگین	۲۵/۵۰	۴۷/۲۳	۶۹/۷۲	۱۰۶/۵
	انحراف استاندارد	۱۰/۲۵	۴/۶۱	۷/۲۶	۳۱/۵۵

جدول ۴) میانگین و انحراف معیار قدرت کشش اسکار بر حسب gr/mm^2 در روز پانزدهم در دوگروه تجربی و گواه

مشخص کننده‌ها / گروهها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار
تجربی	۲۲	۶۲/۵	۲۹/۸۱۷	۶/۳۶
گواه	۲۱	۴۴/۴۲۶	۲۹/۱۱	۶/۳۵

در سطح $P \leq ۰/۰۲۵$، t جدول برابر ۲/۰۲ و کوچکتر از t محاسبه شده (۲/۰۶۱) می‌باشد

جدول ۵) میزان سطح سرمی روی (Atomic Absorption) بر حسب mgr/dl توزیع فراوانی میزان سطح سرمی روی در روز پانزدهم در دو گروه تجربی و گواه

گروهها / میزان سطح سرمی روی / فراوانی		۱۰۰	۱۰۰-۱۵۰	۱۵۰-۲۰۰	۲۰۰
تجربی	تعداد	۰	۵	۷	۴
	میانگین	۰	۱۲۶/۴	۱۶۲	۲۴۸
	انحراف استاندارد	۰	۱۱/۵۲	۱۱/۵	۱۴/۸۰
گواه	تعداد	۳	۲	۹	۰
	میانگین	۶۷/۳۳	۱۲۵/۲۵	۱۸۶/۶۶	۰
	انحراف استاندارد	۲۳/۰۷	۱۴/۵	۱۵/۰۲	۰
جمع	تعداد	۳	۷	۱۶	۴
	میانگین	۶۷/۳۳	۱۲۶/۰۷	۱۶۵/۷۵	۲۴۸
	انحراف استاندارد	۲۳/۰۷	۱۱/۱۳	۱۳/۶۰	۱۴/۸۰

جدول ۶) میانگین و انحراف معیار میزان سطح سرمی روی بر حسب mgr/dl در روز پانزدهم در دو گروه تجربی و گواه

مشخص کننده‌ها / گروهها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار
تجربی	۱۶	۱۷۲/۳۸	۴۹/۱۱	۱۲/۲۸
گواه	۱۴	۱۴۰/۷۵	۴۵/۳۶	۱۲/۱۳

در سطح P≤۰/۰۰۵، t جدول برابر با ۲/۷۶۳ و کوچکتر از t محاسبه شده (۹/۹۸۷) می‌باشد

بحث

سن‌استید (San Stead) و شپارد (Shepard) در سال ۱۹۶۸ (۱۵) و رحمت (Rahmat) و همکاران در سال ۱۹۷۴ (۱۳) طی تحقیقاتی نشان دادند که کمبود روی سبب ضعیف شدن فرآیند التیام طبیعی زخم و رفع این کمبود باعث اصلاح آن می‌شود.

تاثیر کمبود روی در التیام زخمها، به ویژه در مرحله فیبروپلازی توسط اوبرلیس (Oberleas) و همکاران در سال ۱۹۷۱ (۱۱)، رحمت (Rahmat) و همکاران در سال ۱۹۷۴ (۱۳) و سن‌استید (San Stead) و شپارد (Shepard) در سال ۱۹۶۸ (۱۵) بررسی شده و همه آنان گزارش کرده‌اند که قدرت کششی زخمها ۱۴ روز بعد از عمل کاهش می‌یابد ولی در روز هفتم پس از عمل این گونه نیست.

اگرچه، بنا به نظر مدن (Madden) و پیکوک (Peacock) در سال ۱۹۷۱ قدرت کشش با مقدار کلاژن اسکار ارتباط دارد (۹) که نتایج تحقیق حاضر نیز موید این موضوع است، ولی فرانتزن و اگرن در سال ۱۹۹۰ به یافته های کمی در رابطه با تاثیر کمبود روی بر کلاژن دست یافتند (۱۳).

در پژوهش کنونی مشاهده شد که سولفات روی تکمیلی به صورت خوراکی می‌تواند زمان جوش خوردن زخم را به تعویق اندازد و این یافته با گزارش اگرن در سال ۱۹۹۲ مطابقت دارد (۲). ولی در بررسی تنسیومتری مشاهده شد که سولفات روی استحکام زخم را افزایش می‌دهد. و خلاصه اینکه سولفات روی به صورت خوراکی اپیتلیالیزاسیون مجدد اپیدرم را به تعویق می‌اندازد لیکن از لحاظ کیفیت بر آن و همچنین بر سه مرحله التهاب، تکثیر و Remodeling لایه درم پوست تاثیر مثبتی دارد. به عبارت دیگر در مرحله التهاب، روی سبب جلوگیری از تجمع پلاکتها و آزاد شدن سروتونین می‌شود (۴). همچنین از آزادسازی هیستامین توسط ماست سلها ممانعت به عمل می‌آورد (۱۰). و این تاثیر را از طریق عمل رقابتی با Ca^{++} برجای می‌گذارد و این Ca^{++} است که آزادسازی هیستامین را سبب می‌شود(۲). و بدین ترتیب، روی سبب تعدیل در مرحله التهاب می‌شود.

تقدیر و تشکر

جا دارد که در اینجا از آقای دکتر حسین حکمت که انجام این تحقیق را میسر فرمودند و آقایان دکتر محمد بیات، محمد مهدی واشقانی، دکتر علی امینی، دکتر بهپور یوسفی، خانم نامور، آقای ناصر ولایی، مجید حاجی فرجی، کاتوزیان، آذرگشت، حمید بهرامیان، فرید بحرپیما، مهندس قطبی، خانم دکتر رحیمی و خانم دکتر زارع، مهرداد و مهران شهیدی، رمضان ناظمی و مجید یاران و کلیه دوستان و همکاران که ما را در انجام این امر یاری دادند، سپاسگزاری کنیم.

مراجع

۱) مفیدی، مصطفی: "کمبود روی عاملی نادیده مانده." شماره سوم، مجله شیمی، ۱۳۶۷، صص ۱۳-۱۸.

2) Agren MS: Studies on zinc in wound healing. Acta Derm Venerol Suppl Stockh 1992; 154: 1-36.

3) Agren MS, Franzen L: Influence of zinc deficiency on breaking strength of three-week old skin incisions in the rat. Acta Chir Second 1990; 156 (10):667-70.

4) Chvapil M, Weldy PL, Stankoval, Clarck DS, Zukoski CF: Inhibitory effect of zincions on platelet aggregation and serotonin reaction. Life Sci 1975: 16:561-72.

5) Dorland's Illustrated medical dictionary. 26ed, WB Saunders, Philadelphia, 1981, PP 1475-6.

6) Edward LTC, Quaratillo: Effect of supplemental zinc on wound healing in rats. Am J Surg 1971; 2(6):661-4.

7) Goolamali SK, Comaish JS: Zinc and the skin. Int J Dermatol 1975; 14(3): 182-7.

8) Lee PWR, Green MA, Long II WB, Gill W: Zinc and wound healing. Surg Gynecol Obstet 1976; 143(4): 549-54.

9) Madden JW, Peacock EE: Studies on the biology of collagen during wound healing. Ann Surg 1971; 174(3): 511-21.

10) Marone G, Columbom, Depaulis A, Cirillor, Giuglianor , Condorelli M: Physiological concentrations of zinc inhibit the release of histamine from human Basaphils and mast cells. Agents Actions 1986; 18: 103-6.

11) Oberleas D, Seymour JK, Leva Ghan R, Hovanesian J, Wilson RF, Prasad AS: Effect of zinc deficiency on wound healing in rats. Am J Surg 121: 566-8, 1971.

12) Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, Strain WH: Acceleration of wound healing in man with zinc sulfate. Lancet 1967; 121-4.

13) Rahmat A, Norman JN, Smith Ca: The effect of zinc deficiency on wound healing. Br J Surg 1974; 61(4): 271-3.

14) Sabiston: The biological basis of modern surgical practice. Text Book of surgery , 208, 1986.

15) Standstead HH, Shepar DGH: The effect of zinc deficiency on the tensile strength of healing surgical incisions in the integument of the rat. Am J Surg 1971; 121: 566-8.

16) Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Storer EH: Principle of surgery. 4th Edition, Mc-Graw Hill Co, 1985,pp 289-312.

17) Senapati A, Thompson PH: Zinc deficiency and the prolonged accumulation of zinc in wounds. Br J Surg 1985; 72 (7): 583-4.

18) Williams KJ, Meltzer R, Brown RA, Tanaka Y, Chiu RCJ. The effect of topically applied zinc on the healing of open wounds. J Surg Res 1979; 27(1): 62-7.