



Original Article

Microscopic examination of the effect of bromelain on the healing of tooth extraction sockets in an animal model

Somaye Salari Seddigh^{ID 1}, Fateme Daneshdar^{ID 2}, Alireza Tavasoli^{ID 3}, Mostafa Sadeghi^{ID 4}, Elham Hakimizadeh^{ID 5}, Iman Fatemi^{ID 6}

ABSTRACT

Background and Aims: Bromelain is a substance derived from pineapple and has antioxidant, anti-inflammatory, and analgesic effects. This study aimed to investigate the effect of bromelain on the healing of tooth extraction sockets in an animal model.

Materials and Methods: This experimental study was performed on 24 male rats. After anesthesia, the first maxillary molar tooth was extracted with minimal damage using a hemostat. The rats were randomly divided into two groups, namely control and bromelain. In the bromelain group, the rats were orally administered by gavage with a 500 mg dose of bromelain that was dissolved in water twice a day for 2 days, while the control group received no medications. On the 3rd and 10th days after the surgery, 6 rats were killed per group each day. Afterward, the maxillae of rats were removed and slides were prepared from their dental sockets. The slides were examined by light microscope for histopathological variables (mean of macrophages, fibroblasts, lymphocytes, neutrophils; granulation tissue extent and angiogenesis and bone cells).

Results: The results showed that the angiogenesis and granulation tissue extent increased significantly in the bromelain group, compared to the control group, on the 3rd day ($P<0.05$). Also, bromelain administration significantly increase the the number of fibroblasts ($P<0.01$), granulation tissue extent ($P<0.05$) and angiogenesis ($P<0.05$) in 3rd day of the experiment in comparison with the 10th day.

Conclusion: The results of the present study showed that bromelain accelerates the process of wound healing after tooth extraction.

Keywords: Bromelain, Extraction, Socket



Citation: Salari Seddigh S, Daneshdar F, Tavasoli A, Sadeghi M, Hakimizadeh E, Fatemi I. [Microscopic examination of the effect of bromelain on the healing of tooth extraction sockets in an animal model]. J Birjand Univ Med Sci. 2021; 28(2): 139-146. [Persian]

DOI <http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2021.28.2.104>

Received: July 22, 2020

Accepted: March 8, 2021

¹ Department of Periodontology, School of Dentistry, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

² Dental Student, Student Research Committee, School of Dentistry, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

³ Department of Pathology, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

⁴ Department of Restorative Dentistry, School of Dentistry, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

⁵ Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

⁶ Research Centre of Tropical and Infectious Diseases, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Corresponding author: Research Centre of Tropical and Infectious Diseases, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
Tel: +9891334341737 Fax: +983432112794 E-mail: imanfatemi@gmail.com

بررسی میکروسکوپی اثر برومیں بر ترمیم حفره دندان کشیده شده در مدل حیوانی

سمیه سالاری صدیق^۱، فاطمه دانشدار^۲، علیرضا توسلی^۳، مصطفی صادقی^۴، الهام حکیمی زاده^۵، ایمان فاطمی^۶

چکیده

زمینه و هدف: برومیں ماده‌ای است که از آناناس به دست می‌آید و دارای اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد دردی می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر برومیں بر روند ترمیم حفره دندان کشیده شده در مدل حیوانی صورت گرفت.

روش تحقیق: این مطالعه تجربی بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نر انجام شد. پس از بیهوشی، با سوزن گیر، دندان مولر اول بالای یک طرف همه موش‌ها با حداقل آسیب خارج شد. موش‌ها به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و برومیں تقسیم شدند و سپس در گروه برومیں، برومیں به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم که با آب به صورت محلول درآمده بود، دو بار در روز به مدت دو روز به موش‌ها گاآواز شد. در گروه کنترل دارویی به موش‌ها داده نشد. در هر یک از روزهای سوم و دهم پس از جراحی شش موش از هر گروه کشته شد. سپس فک بالای موش‌ها جدا شد و از حفره دندانی آن‌ها لام تهیه گردید. لام‌ها توسط میکروسکوپ نوری از نظر متغیرهای هیستوپاتولوژی (میانگین ماکروفازهای، فیبروبلاست‌ها، لنفوسيتها، نوتروفیل‌ها؛ وسعت بافت گرانولاسیون و میزان آنزیوئنر و سلول‌های استخوانی) مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، در روز سوم و دهم میزان آنزیوئنر ($P < 0.05$) و وسعت بافت گرانولاسیون ($P < 0.05$) در گروه برومیں به طور معناداری ($P < 0.05$) نسبت به گروه کنترل افزایش داشت. همچنین تجویز برومیں باعث افزایش معنی‌دار تعداد فیبروبلاست‌ها ($P < 0.01$)، وسعت بافت گرانولاسیون ($P < 0.05$) و میزان آنزیوئنر ($P < 0.05$) روز دهم نسبت به روز سوم مطالعه می‌شود.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر این احتمال را نشان داد که برومیں روند ترمیم زخم بعد از کشیدن دندان را تسريع می‌بخشد.

واژه‌های کلیدی: برومیں، حفره دندان، کشیدن دندان

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجنده، ۱۴۰۰: ۱۳۹-۱۴۶.

دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۱۸

^۱ گروه پریودنلولوژی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشجویی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

^۳ گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

^۴ گروه ترمیمی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

^۵ مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

^۶ مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرم‌سیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نویسنده مسئول: دکتر ایمان فاطمی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرم‌سیری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

ادرس: کرمان- دانشگاه علوم پزشکی کرمان- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرم‌سیری

تلفن: ۰۹۱۳۳۴۳۱۷۷۷-۰۹۳۴۲۲۱۱۲۷۹۴- نمایش: پست الکترونیکی: imanfatemi@gmail.com

مقدمه

(ع). برومیلین باعث کاهش ادم، کاهش درد به واسطه کاهش برادی کینین، جلوگیری از خونریزی از طریق ساخت سروتونین، کاهش التهاب از طریق گشادسازی عروق و مهاجرت لکوسیت‌ها و کاهش پروستاگلاندین E_2 و ترومبوکسان₂ A و افزایش پروستاسیکلین در مناطق التهابی می‌شود (۷-۹). همچنین این ماده مانع تجمع پلاکت‌های خونی می‌شود و در کاهش کینین پلاسمما نقش دارد که با کاهش تولید کینین از درد، التهاب و تورّم جلوگیری می‌کند و در بهبود ترمیم زخم بعد از ترومبا و اعمال جراحی مؤثر می‌باشد (۱۰-۱۲).

با توجه به شیوع عوارض زخم‌های ساقت اکسترکشن و وجود داروهای مختلف برای تسکین این عوارض، تصمیم گرفتیم تا در این مطالعه به بررسی اثر میکروسکوپی داروی برومیلین بر روند ترمیم حفره دندان کشیده شده بپردازیم تا اثرات این داروی گیاهی با عوارض کمتر را بررسی کنیم.

روش تحقیق

مطالعه حاضر از نوع تجربی بوده و با کد اخلاق: IR.RUMS.REC.1398.045

تعداد ۲۶ موش صحرایی نر، با جّنه و وزن یکسان (حدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم) انتخاب و در قفس‌های انفرادی در شرایط استاندارد در حیوان خانه دانشکده پزشکی رفسنجان نگهداری شدند. حیوانات پیش از شروع کار جهت ارزیابی سلامت عمومی و شرایط لازم برای جراحی توسط دامپزشک معاینه شدند. سپس با تزریق داخل صفاقی ترکیب داروی بیهودی کتابیں و زیالازین تحت بیهودی عمومی قرار گرفتند و دندان مولر اول بالای یک طرف همه موش‌ها با استفاده از سوزن گیر و با حداقل آسیب خارج شدند (۱۳).

حیوانات به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و برومیلین تقسیم شده و هر گروه هم به صورت جداگانه و تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه برومیلین: حیوانات این گروه برومیلین را به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم (کپسول آناهیل، سلامت پرمنون امین، تهران، ایران) به صورت محلول در آب آشامیدنی (۲ میلی‌لیتر) دو بار در روز به مدت دو روز به صورت گاواز دریافت کردند و در گروه کنترل دارویی به

بعد از خارج کردن دندان پروسه ترمیم حفره دندان بالا فاصله رخ می‌دهد که این پروسه دارای یک سری مراحل متوالی به صورت زیر است: در طی هفته اول ترمیم مرحله التهابی و فیبروپلازی رخ می‌دهد. گلbul‌های سفید خون برای خارج کردن باکتری‌های آلوده کننده از حفره وارد این ناحیه شده و هرگونه آسیب‌های باقی‌مانده در حفره دندان، مثل قطعات استخوانی را تجزیه می‌کند. مرحله فیبروپلازی با رشد فیبروپلاست‌ها و موبرگ‌ها شروع می‌شود. اپی‌تلیوم به طرف پایین در جدار حفره دندان مهاجرت کرده تا به سطحی می‌رسد که در آن با اپی‌تلیوم از هر طرف حفره تماس یافته یا با بستر نسج گرانولاسیون مواجه شود. در طی هفته اول ترمیم، استئوکلاست‌ها در طول استخوان آلوئول تجمع پیدا می‌کنند. در هفته دوم، رسوب استئویید در سرتاسر استخوان آلوئولار پوشاننده حفره شروع می‌شود. این فرآیند تا هفته سوم و چهارم ادامه پیدا می‌کند. جذب استخوان قشری از ستبیغ و دیواره‌های حفره ادامه پیدا می‌کند و استخوان ترابکولار جدید در سرتاسر حفره ساخته می‌شود. در طی مدت چهار تا شش ماه استخوان کورتیکال مفروش کننده حفره کاملاً جذب می‌شود؛ همچنان که استخوان، حفره را پر می‌کند، اپی‌تلیوم به سمت ستبیغ حرکت کرده و با ستبیغ مجاور هم‌سطح می‌شود. بعد از یک سال حلقه‌ای از بافت فیبروز روی لبه آلوئولار باقی می‌ماند (۱، ۲). اکثر زخم‌های ناشی از کشیدن دندان به طور معمول ترمیم می‌یابند؛ اگرچه تعدادی از زخم‌ها ممکن است ترمیم شان طول بکشد و عوارض ذکر شده را ایجاد کنند که می‌توانند مشکلاتی برای بیمار ایجاد کنند (۳). برای جلوگیری از این عوارض می‌توان از راه‌های مختلف درمانی برای بهبود زخم‌ها استفاده کرد که می‌توانند به تنها یی یا همراه با داروهای ضد التهابی، عوامل ضد میکروبی، ضد دردها و لیزر به کار برد شوند (۴). از آنجا که داروهای گیاهی؛ عوارض جانبی کمتری نسبت به داروهای شیمیایی دارند، استفاده از گیاهان دارویی یکی از راه حل‌های تسريع در التیام زخم ناشی از حفره دندان کشیده شده می‌باشد.

برومیلین ماده مؤثر میوه آناناس است که دارای اثرات ضد التهابی، ضد درد، ضد تورّم، آنتی ترومبوتیک و فیبرینولیتیک می‌باشد

گرانولاسیون و تعداد عروق خونی در بزرگنمایی ۴۰۰ بررسی شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها پس از جمع‌آوری توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و در هر یک از گروه‌های مورد بررسی داده‌های کمی به صورت "انحراف معیار \pm میانگین" گزارش شدند؛ برای مقایسه متغیرهای مورد مطالعه در روزهای سوم و دهم از آزمون Paired t-test استفاده گردید؛ برای انجام مقایسه متغیرها در دو گروه، از آزمون Independent t-test استفاده شد. در صورت نرمال نبودن داده‌ها از معادل غیرپارامتریک این آزمون‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی سلول‌های التهابی در روز سوم و دهم ناحیه اکسترکشن نشان داد که تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین گروه کنترل و برومیلن وجود ندارد (نمودار ۱، تصویر ۱ و ۲). از طرف دیگر بررسی وسعت گرانولاسیون و آثربوژن در روز سوم ($P<0.05$) و دهم ($P<0.05$) ناحیه اکسترکشن نشان داد که این دو پارامتر در گروه برومیلن به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل می‌باشد (نمودار ۲، تصویر ۱ و ۲).

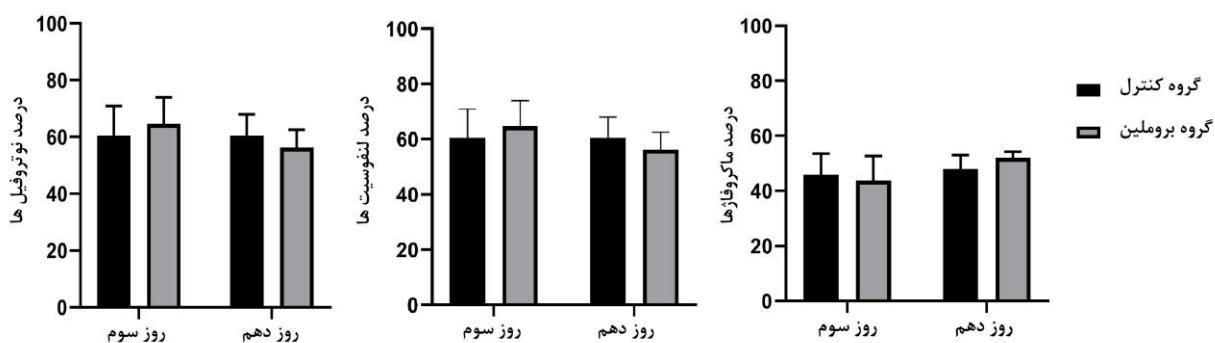
نتایج مقایسه هر متغیر در هر گروه نشان داد که وسعت بافت گرانولاسیون ($P<0.05$) و میزان آثربوژن ($P<0.01$) در گروه کنترل بین روزهای سوم و دهم به طور معنی‌داری افزایش یافته است. در گروه برومیلن تعداد فیبروبلاست‌ها ($P<0.01$)، وسعت بافت گرانولاسیون ($P<0.05$) و میزان آثربوژن ($P<0.05$) بین روزهای سوم و دهم به طور معنی‌داری افزایش یافته است (نمودار ۲، تصویر ۱ و ۲).

حیوانات داده نشد.

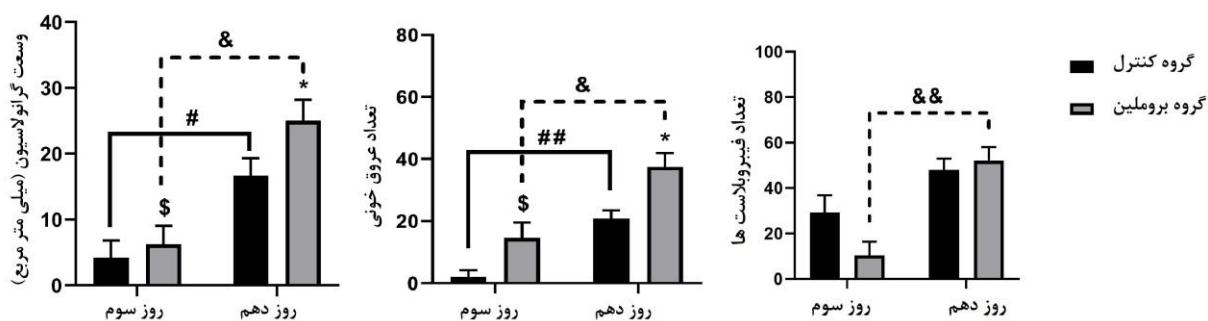
سپس شش موش از هر گروه با رعایت کلیه پروتکل‌ها و ترفندهای توصیه شده توسط کمیته حمایت و استفاده علمی از حیوانات بهترتیب در روزهای سوم (که معرف فازهای التهاب و تکثیر است)، و در روز دهم (فاز تجدید ساختار و زمان بسته شدن زخم) پس از جراحی کشته شدند. سر موش‌ها بعد از بیهوش کردن آن‌ها با ماده بیهوشی اتر توسط گیوتین جدا شد و سپس فک بالای موش‌های جدا شده (شامل بافت گرانوله، نرم و سخت) و در محلول فرمالین $\text{PH}=7$ جهت فیکس شدن قرار گرفتند.

پس از یک هفته از محلول فرمالین 10% خارج شدند و وارد محلول EDTA چهار درصد جهت دلکسیفیه شدن بافت استخوانی قرار گرفتند و دو بار در هفته محلول EDTA تقویض شده و پس از سه هفته برابی نرم شدن کامل بافت استخوانی با چاقوی جراحی امتحان شدند و سپس جهت انجام آبغیری و شفاف سازی وارد دستگاه Tissue processor شدند. نمونه‌ها در ظرف‌های مخصوص و با استفاده از پارافین مذاب قالب‌گیری شد و پس از سرد شدن برش‌های پنج میکرونی توسط میکروتوم تهیه شد و به روش H&E رنگ آمیزی شد.

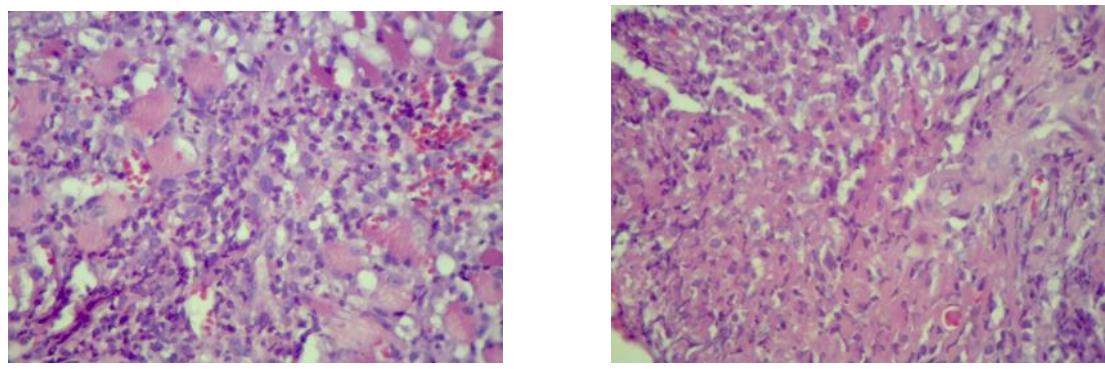
سپس لام‌ها توسط پاتولوژیست با استفاده از میکروسکوپ نوری از نظر وجود متغیرهای بافت شناسی مانند: وسعت بافت گرانولاسیون، میزان آثربوژن، تعداد فیبروبلاست‌ها، نوتروفیل‌ها و لنفوسيتها مورد بررسی قرار گرفتند (پاتولوژیست از گروه‌های مورد بررسی اطلاعی نداشت). افزایش وسعت بافت گرانولاسیون و آثربوژن نشان دهنده بیهود زخم و از طرف دیگر افزایش تعداد فیبروبلاست‌ها، نوتروفیل‌ها و لنفوسيتها نشان دهنده میزان التهاب موجود در زخم است. جهت انجام این کار بعد از گرفتن عکس‌های پاتولوژی و بررسی آن‌ها، حداقل در پنج ناحیه از عکس‌ها تعداد سلول‌های التهابی (که به صورت درصد بیان می‌شوند)، وسعت بافت



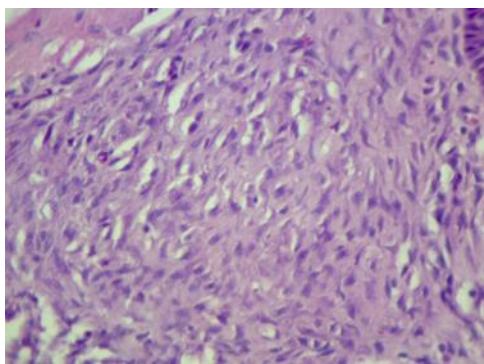
نمودار ۱- مقایسه درصد میانگین سلول‌های التهابی (نوتروفیل، لنفوцит و ماکروفاز) در دو گروه مورد بررسی در روز سوم و دهم. داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین بود.



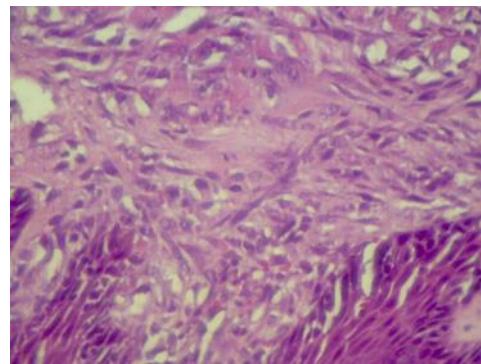
نمودار ۲- مقایسه میانگین وسعت گرانولاسیون، تعداد عروق خونی و تعداد فیبروبلاست‌ها در دو گروه مورد بررسی در روز سوم و دهم. داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین نمایش داده شده‌اند. \$ (P<0.05) تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و برومیلن در روز سوم. # (P<0.05) تفاوت معنی‌دار بین روز سوم و دهم در گروه کنترل. & (P<0.05) تفاوت معنی‌دار بین روز سوم و دهم در گروه برومیلن. ## (P<0.01) تفاوت معنی‌دار بین روز سوم و دهم در گروه کنترل. && (P<0.01) تفاوت معنی‌دار بین روز سوم و دهم در گروه برومیلن.



تصویر ۱- تصویر هیستولوژیک ناحیه اکسٹرکشن در روز سوم. وسعت بافت گرانولاسیون و میزان آنتیوئنزر در گروه برومیلن به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (بزرگنمایی $\times 400$).



گروه کنترل روز دهم



گروه برومیلن روز دهم

تصویر ۲- تصویر هیستولوژیک ناحیه اکسترکشن در روز دهم، میزان آنزیوژن، تعداد فیبروبلاستها و وسعت بافت گرانولاسیون در گروه برومیلن نسبت به گروه کنترل بیشتر بود (بزرگنمایی X^{۴۰۰}).

مؤثر موجود در گیاهان و به ویژه پیشنهاد استفاده از گیاهان دارویی توسط سازمان جهانی بهداشت می‌باشد. مطالعات متعددی از سودمندی برومیلن خوارکی بر کاهش درد و تورم و التهاب و ترمیم زخم پس از عمل جراحی در انسان به علت کاهش سطح مدیاتورهای درد و پدیده‌های عروقی مرتبط با التهاب حاد حمایت می‌کنند (۷،۸)؛ اما تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با بررسی هیستولوژی این دارو بر روند ترمیم حفره دندان کشیده شده در مدل حیوانی صورت نگرفته است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که وسعت بافت گرانولاسیون و میزان آنزیوژن بهطور معناداری در گروه برومیلن در روز سوم افزایش پیدا کرده بود. افزایش بیان شده حاکی از سرعت گرفتن فرآیند التیام در گروه برومیلن بوده و طی آن فاز تکثیر فرآیند التیام زودتر شروع شده بود. در روز دهم میزان آنزیوژن، وسعت بافت گرانولاسیون و تعداد فیبروبلاستها در روز دهم افزایش یافته بود که از لحاظ آماری معنادار بوده و در نتیجه باعث افزایش سرعت بهبودی در مرحله تکثیر التیام زخم در مقایسه با گروه کنترل شد.

طبق مطالعه زرندی و همکارانش که به بررسی اثر داروی آناهیل بر روی شاخص‌های کلینیکی پریودنتال در درمان غیرجراحی پریودنتال بیماران با پریودنتیت مزمن بود که ۸۰ بیمار مبتلا به پریودنتیت متوسط و وضعیت سیستمیک سالم انتخاب شدند و به دو گروه ۴۰ نفره تقسیم شدند. بعد از جرم‌گیری به نیمی از بیماران

بحث

با توجه به اینکه تنها تشخیص صحیح، استفاده از بی‌حسی مناسب و مهارت در تکنیک‌های جراحی لازمه کشیدن دندان نیست؛ بلکه یک توالی از حوادث بیولوژیک است که منجر به ترمیم محل حفره دندان کشیده شده می‌شود، بدون اینکه عوارض جانبی ایجاد کند (۱،۲). خارج کردن دندان باعث ایجاد یک زخم باز در بافت نرم و استخوان می‌گردد. از آنجا که زخم، از هم گسیختگی قسمتی از بافت‌های بدن است که باعث اختلال تنفسی‌ای آن ناحیه می‌شود (۱۴)، بهبود زخم یک فرآیند پیچیده، شامل بازسازی اپیدرم، تکثیر فیبروبلاستها و رگزایی است. این فرآیند بهطور طبیعی در زخم‌ها شروع شده و تداوم می‌یابد؛ ولی هم از نظر سرعت و هم از نظر کیفیت بافت التیامی، نتیجه این فرآیند طبیعی همواره مطلوب نمی‌باشد. به همین دلیل تحقیقات و مطالعات زیادی در جهت تأثیرگذاری مثبت و یا جلوگیری از تأثیر عوامل منفی بر این روند از هر دو جنبه سرعت تشکیل و کیفیت مناسب بافت التیامی انجام شده است (۱۵). روش‌های جدید درمانی شامل داروهای شیمیایی، گیاهی و روش‌های فیزیکی مثل لیزر درمانی و سایر روش‌های درمانی روز به روز در حال پیشرفت است (۱۶). استفاده از طب گیاهی به عنوان یک روش کارآمد و استراتژیک در دستور کار اکثر کشورهای دنیا از جمله ایران قرار گرفته است و این رویکرد به دلیل عواملی از جمله: عوارض جانبی کمتر، هزینه اقتصادی پایین‌تر، گوناگونی ترکیبات

روی آنژیوژنز، اکسید نیتریک و ماتریکس متالوپروتئیناز ۳ و ۹ در موش‌های صحرایی که تحت جراحت سوختگی الکتریکی ۱۲۰۰ مگاوات قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار دادند آن‌ها در این مطالعه به این نتیجه رسیدند برومیلن به عنوان یک ماده ضد التهابی عمل می‌کند؛ ولی دوز بالای برومیلن باعث کاهش فاکتورهای رشدی اندوتیالی مویرگی می‌شود و از آنژیوژنز و ترمیم زخم جلوگیری می‌کند (۲۰). این مطالعه با مطالعه ما همخوانی نداشت که تفاوت این نتیجه با نتیجه ما می‌تواند به دلیل تفاوت دوز مصرفی و همچنین بررسی ترمیم بر روی پوست موش صحرایی بوده که می‌تواند به علت تفاوت ترمیم زخم در پوست و دهان باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که داروی برومیلن ممکن است روند ترمیم زخم بعد از کشیدن دندان را تسريع بخشد. از این رو این دارو را می‌توان بعد از کشیدن دندان جهت تسريع ترمیم حفره دندان کشیده شده پیشنهاد داد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه با کمک مالی از سوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به شماره قرارداد ۹۷۴۴۵ صورت پذیرفته است.

تضاد منافع

نویسندهای این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

کپسول برومیلن ۵۰۰ mg دو بار در روز و به نیمی دیگر پلاسبو داده شد. چهار و هشت هفته بعداز درمان شاخص‌های بالینی پریودنتال در هر دو گروه اندازه‌گیری و ثبت شد و به این نتیجه رسیدند برومیلن تمام شاخص‌های پریودنتال را در بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد؛ بنابراین، این دارو می‌تواند جایگزین مناسب برای آنتی بیوتیک‌های خوارکی معمولی باشد و همچنین این دارو دارای خاصیت ضد باکتری و ترمیم زخم است که از این لحاظ با نتیجه مطالعه ما همخوانی داشت (۱۷). نتایج این مطالعه با مطالعه گلزار و همکارانش همخوانی داشت. پژوهش آنان بیان داشت که میانگین نمره بهبود زخم اپی زیاتومی در روزهای سوم، هفتم و چهاردهم پس از زایمان در گروه مطالعه کمتر از گروه کنترل بود که نشان می‌دهد سرعت بهبود زخم در گروه استفاده کننده از برومیلن بیشتر می‌باشد. آنان به این نتیجه رسیدند که برومیلن می‌تواند به عنوان ارتقاء دهنده بهبود زخم اپی زیاتومی در زنان نخست زا پیشنهاد شود (۱۲). Tassman و همکارانش اذعان داشتند که تجویز برومیلن بعد از جراحی‌های دهانی می‌تواند باعث کاهش درد و زمان بهبود زخم شود. این مطالعه با مطالعه ما همخوانی داشت، تفاوتی که این مطالعه با مطالعه ما داشت بررسی اثر این دارو بر روی انسان بود (۱۸). مطالعه سهیلی فر و همکارانش که بر روی اثر آناهیل بر بهبود زخم و درد و خونریزی بعد از پیوند لثه آزاد بود، نشان داد که برومیلن می‌تواند باعث کاهش درد در محل بعد از پیوند لثه آزاد شود و باعث کاهش ریسک خونریزی بعد از جراحی می‌شود ولی در بهبود زخم تأثیر بسزایی ندارد (۱۹) که این نتیجه با مطالعه ما همخوانی نداشت. علت تفاوت نتیجه این مطالعه با مطالعه ما احتمالاً می‌تواند به علت کار بر روی نمونه انسانی و تفاوت در نوع زخم باشد. Maluegha و همکارانش اثر برومیلن بر

منابع:

- 1- Zadik Y, Sandler V, Bechor R, Salehrabi R. Analysis of factors related to extraction of endodontically treated teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106(5): e31-e5. DOI: [10.1016/j.tripleo.2008.06.017](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.06.017)
- 2- Baeyens T. Wound care guidelines and formulary for community nurses. *J Wound Care*. 2000; 9(3): 106-8. DOI: [10.12968/jowc.2000.9.3.25963](https://doi.org/10.12968/jowc.2000.9.3.25963)

- 3- Devlin H, Garland H, Sloan P. Healing of tooth extraction sockets in experimental diabetes mellitus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 54(9): 1087-91. DOI: [10.1016/s0278-2391\(96\)90166-4](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(96)90166-4)
- 4- Lin WL, McCulloch CA, Cho MI. Differentiation of periodontal ligament fibroblasts into osteoblasts during socket healing after tooth extraction in the rat. *Anat Rec.* 1994; 240(4): 492-506. DOI: [10.1002/ar.1092400407](https://doi.org/10.1002/ar.1092400407)
- 5- Maurer H. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci.* 2001; 58(9): 1234-45. DOI: [10.1007/pl00000936](https://doi.org/10.1007/pl00000936)
- 6- Brien S, Lewith G, Walker A, Middleton R, Prescott P, Bundy R. Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study. *J Assoc Physicians India.* 2006; 99(12): 841-50. DOI: [10.1093/qjmed/hcl118](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl118)
- 7- Arshad ZI, Amid A, Yusof F, Jaswir I, Ahmad K, Loke SP. Bromelain: an overview of industrial application and purification strategies. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014; 98(17): 7283-97. DOI: [10.1007/s00253-014-5889-y](https://doi.org/10.1007/s00253-014-5889-y)
- 8- Spir LG, Ataide JA, De Lencastre Novaes LC, Moriel P, Mazzola PG, De Borba Gurpilhares D, et al. Application of an aqueous two-phase micellar system to extract bromelain from pineapple (*Ananas comosus*) peel waste and analysis of bromelain stability in cosmetic formulations. *Biotechnol Prog.* 2015; 31(4): 937-45. DOI: [10.1002/btpr.2098](https://doi.org/10.1002/btpr.2098).
- 9- Taussig SJ, Yokoyama MM, Chinen A, Onari K, Yamakido M. Bromelain: a proteolytic enzyme and its clinical application. A review. *Hiroshima J Med Sci.* 1975; 24(2-3): 185-93. [Link](#)
- 10- Pavan R, Jain S, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int.* 2012; 2012: 976203. DOI: [10.1155/2012/976203](https://doi.org/10.1155/2012/976203)
- 11- Wu S-Y, Hu W, Zhang B, Liu S, Wang J-M, Wang A-M. Bromelain ameliorates the wound microenvironment and improves the healing of firearm wounds. *J Surg Res.* 2012; 176(2): 503-9. DOI: [10.1016/j.jss.2011.11.1027](https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.11.1027)
- 12- Golozar S, Namjouian F, Latifi SM, Mirahi A. Evaluating the effect of oral bromelain (pineapple) on episiotomy wound healing in primiparous women. *Feyz.* 2011; 15(2): 84-90. [Persian] [Link](#)
- 13- Peimani A, Keshavarz S, Eslammanesh T, Sheikh Fathollahi M. Comparison of 0.2 chlorhexidine gel and 10 betadine on healing of tooth socket in mice. *J Mashhad Dent Sch.* 2017; 41(4): 295-304. [Persian] DOI: [10.22038/jmds.2017.9903](https://doi.org/10.22038/jmds.2017.9903)
- 14- Araujo-Pires AC, Mendes VC, Ferreira-Junior O, Carvalho PSP, Guan L, Davies JE. Investigation of a novel PLGA/CaP scaffold in the healing of tooth extraction sockets to alveolar bone preservation in humans. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016; 18(3): 559-70. DOI: [10.1111/cid.12326](https://doi.org/10.1111/cid.12326)
- 15- Häggerle CH, Araújo MG, Simion M, Group OC. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23: 23 Suppl 5: 80-2. DOI: [10.1111/j.1600-0501.2011.02370.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02370.x)
- 16- Pagni G, Pellegrini G, Giannobile WV, Rasperini G. Postextraction alveolar ridge preservation: biological basis and treatments. *Int J Dent.* 2012; 2012: 151030. DOI: [10.1155/2012/151030](https://doi.org/10.1155/2012/151030)
- 17- Zarandi A, Faramarzi M, Kashefi-Mehr A, Ataei A, Rahbar M. Efect of Anaheal (Bromelain) Drug on the Periodontal Clinical Indices in Nonsurgical Periodontal Treatment of Patients with Chronic Periodontitis. *Pesqui Bras Odontopediatr Clin Integr.* 2018; 18(1): 4135. [Link](#)
- 18- Tassman G, Zafran J, Zayon G. A Double-Blind Crossover Study of a Plant Proteolytic Enzyme in Oral Surgery. *J Dent Med.* 1965; 20: 51-4. [Link](#)
- 19- Soheilifar S, Bidgoli M, Hooshyarfar A, Shahbazi A, Vahdatinia F, Khoshkhoie F. Effect of Oral Bromelain on Wound Healing, Pain, and Bleeding at Donor Site Following Free Gingival Grafting: A Clinical Trial. *Front Dent.* 2018; 15(5): 309-16. [Link](#)
- 20- Maluegha DP, Widodo MA, Pardjianto B, Widjajanto E. The effects of bromelain on angiogenesis, nitric oxide, and matrix metalloproteinase-3 and-9 in rats exposed to electrical burn injury. *Wound Med.* 2015; 9: 5-9. DOI: [10.1016/j.wndm.2015.08.002](https://doi.org/10.1016/j.wndm.2015.08.002)