Assiut Vet. Med. J. Vol. 61 No. 147 October 2015

CLINICAL STUDY ON THE EFFECT OF THE SHEEP MILK FAT GLOBULES ON DEEP SECOND DEGREE BURNS ON PIGS

MANSOUR N.; SHADEED W. and HAMOOD S.
Faculty of Veterinary Medicine- Hama University, Syria

Email: vet.nourmansour@gmail.com Assiut University web-site: www.aun.edu.eg

ABSTRACT

Received at: 11/8/2015

Accepted: 1/9/2015

The research was performed to study the effect of milk fat globules on deep Second degree burns healing on pigs. **Method**: A second degree deep skin burns were created on 16 white pigs 6 weeks old by a specific device heated up to 92.7 degree for 15 seconds. The experiment animals were divided into four equal groups which were treated differently as follows, group one for MFGs 25% (milk fat Globules) cream, group two with cream lacking MFGs left (placebo group), the third group was treated by using Silver Sulfadiazine 1% cream. The last group was left as control used saline solution. Dressings were applied on all the wounds two times a day every twelve hours. The clinical changes were documented by picturing the wounds and measuring burn contraction, recording Escher's thickness and it's fall time and clinical results were recorded weekly during six weeks. **Results**: After 6 weeks the results showed that MFGs group had the healing with no elevated, non colored scar. **Discussion**: MFGs 25% cream accelerates the healing of burns and reduces the severity of inflammation and improves the wound outcome and appearance of scars. While the using Silver sulfadiazine 1% leaves dark, dry, elevated scar. **conclusion**: This study revealed that using Milk Fat Globules accelerates wound contraction, minimizes the scar and enhance the burn wound outcome.

***Key words**: MFG burn healing ,porcine burns, deep second degree burn*

دراسة تأثير كريم كريات دهن حليب الأغنام على حروق الدرجة الثانية العميقة لدى الخنازير

وديع شديدَ ، سمير حمود ، منصور نور
جامعة البعث ، كلية الطب البيطري ، حماه

Email: vet.nourmansour@gmail.com Assiut University web-site: www.aun.edu.eg

أجري البحث لدراسة تأثير كريات دهن الحليب على حروق الدرجة الثانية العميقة عند الخنازير ومعرفة مدى فعاليته في تحسين عمليات الالتئام. **الطرق:** اذ تم احداث حرق عميق من الدرجة الثانية على١٦ خنزير أبيض بعمر٦ أسابيع بجهاز خاص مُسخَن حتى درجة ٩٢.٧ درجة مئوية لمدة ١٥ ثانية على خاصرة الحيوان. قسمت حيوانات التجربة لأربع مجموعات متساوية اذ عولجت المجموعة الأولى باستخدام كريم دهن الحليب بنسبة ٢٥%، والمجموعة الثانية بالمواد الحاملة لكريم دهن الحليب ، والمجموعة الثالثة تمت معالجتها بكريم سلفاديازين الفضة ١% كدواء مقارن بينما اعتبرت المجموعة الرابعة كشاهد عولجت بمحلول ملحي فيزيولوجي معقم. تمت المعالجة باستخدام الضماد لجميع الحيوانات مرتين يومياً بفارق ١٢ساعه. سجلت المشاهدات العيانية و حساب شدة انكماش الحروق اسبوعيا على مدى ٦ أسابيع بالاضافه إلى قياس سماكة الخشاره وتسجيل موعد سقوطها. **النتيجة**: خلال التجربة كانت مجموعة كريات دهن الحليب الأسرع في سقوط الخشارة والالتئام مع ندبة غير مرتفعه ذات لون مشابه للجلد الطبيعي بينما لم يكتمل التئام حروق مجموعة سلفاديازين الفضة في نهاية التجربة بالاضافة لندبة مرتفعة وغامقة وجافة. **مناقشة**: ان استخدام كريم كريات دهن الحليب ٢٥% في معالجة حروق الدرجة الثانية يسرع من إغلاق الحروق وسقوط خشارتها الرقيقه ويقلل من شدة الالتهاب ويمنع حدوث الضرر الثانوي مما يكسب الندبة المتشكلة حجم اصغر ولون أقرب للطبيعي وبمستوى سطح الجلد السليم بالمقارنة مع باقي المجموعات، بينما أدت المعالجة بكريم سلفاديازين الفضه ١% الى حدوث ندبة عاتمه اللون جافة ومرتفعه عن سطح الجلد. **الاستنتاجات**: استخدام كريم دهن الحليب يسرع من التئام حروق الدرجة الثانية العميقة ويحسن مظهر الندبة الحاصلة.

***كلمات افتتاحية:** كريات دهن الحليب، حروق جزئية الثخانة ، حروق خنازير، التئام*

INTRODUCTION
المقدمــة

تعـد الحـروق أحد أنمـاط الجـروح التـي تتطلب عنايـة خاصـة، إذ تمـر بعمليـات التئـام لا تختلف عن غيرها من أنواع الجروح .David, G, (2002).

حيث سيقوم الجسم برد فعل للتعامل معها بطرق محددة ونوعية حسب الإصابة إذ يعد ترميم الجروح عملية حيوية معقدة نتيجة تداخل البنى النسيجية وارتشاح عدد كبير من الخلايا المختلفة تحت تأثير الكريات البيضاء (العدلات والبلاعم واللمفاويات والخلايا البدينة وغيرها). Gillitzer R, Goebeler M. (2001)

تمر جميع عمليات الالتئام بسلسلة من المراحل المتداخلة تتلخص بالالتهاب والتظهرن والتوعي وتشكيل النسيج الحبيبي ثم الندبة، إذ تعتمد تلك العمليات على تأثير عوامل أخرى كزمن التعرض للأذى ومساحة الاصابه ونوع الخلايا المصابة وكمية السيتوكيناز المفرزه .Diegelmann RF, Evans MC, (2004)

إن حروق الدرجة الثانية العميقـة من الأذيـات سيئـة التكهـن لم،ا تسببـه مـن سـوء انكمـاش وفـرط تنسـج في المنطقـة المصابـة .LU, K, Li H, (2004)

وتحتـاج للشفـاء مـا بين (٢-٦) أسـابيع نتيجـة وصـول التخـريب إلـى الأدمـة، وتسبب ظهور ندبـة تشوه النسيج في أغلب الأحيان Atiyeh, BS, 2005.

إذ يعد تأذي الأدمة الجزئي المسبب الرئيسي لتشكل الندبات في حروق الدرجة الثانية العميقة .Sheng, C-Y, Guo, Z, (2000)

ان انكماش الندبة والتكاثر غير المسيطر عليه في النسيج الندبي اللاحق لتخريب وفقدان الأدمة هو المسبب لتشكل الندبات والجُدر . Wu, Z, 2004. Keloid

وفضلاً عن الندبـة المفرطـة النمـو والمظهر الغير مرغوب بـه قد يكون هنـاك إعاقـة وظيفيـة تؤثـر علـى الحيـاة اليوميـة للمصـاب . Hugo A Linares, (2002)

والتي تتطلب أحيانا جراحة ترميميه أو استخدام تقنيات لتجديد البنية مثل التطعيم الجلدي .Feng, *et al.* (2006)
ونظراً لخطورة هذا النوع من الحروق وما تسببه من مضاعفات اهتم العديد من الباحثين بدراستها من مختلف الاتجاهات للتخفيف من مساوئها.

اعتمد البعض على استخدام الضماد الحيوي المكوّن من مطرق البشرة الخلوي لدى الخنازير (ADM) **Acellular Dermal Matrix** الذي أعطى نتائج مقبولة مع ظهور تصبغات شاحبة في الأيام الأولى Feng, 2000 .

لكن مثل هذه العلاجات كانت باهظة الكلفة وصعبة التطبيق (1993) Ndaylsaba, *et at.* .

بينما آخرون استفادوا من الطب البديل ومما تنتجه الطبيعة من مواد كالعسل الذي يستخدم كمضاد جرثومي , اذ اختلف تأثيره كمضاد للجراثيم بحسب نوع النباتات التي ينتج عنها العسل .Willix, D, (1992) and Subrahmanyam, M, (1998)

وفي ظل انتشار التداوي بالأعشاب التي توصف في معالجة الحروق ،تم دراسة الكثير من الأعشاب للتحقق من تأثيرها على عمليات الالتئام، كالزعتر والخبيّزة والحرملة والصبار والآس وعباد الشمس وغيرها اعتمادا على العناصر النباتية النشطة فيها ، والتي أظهرت خواصاً مضادة للجراثيم والأكسدة ، بالاضافه لمركباتها العطرية القيمة علاجيا .Willix, 1992

وقد أجريت دراسات أخرى لمعرفة تأثير عملية انضار الحروق debridement - (استئصال النسيج المنتخر)- في تحسّين المظهر الخارجي للندبة، ولكن فوائدها كانت غير مقبولة على المدى الطويل عالمياً، لأن هذه التقنية قد تسبب زيادة فقدان الدم واحتمال تعرض المريض لخطورة أمراض نقل الدم، أو ارتفاع خطورة الاستئصال الجائر لنسج هامة، بالإضافة للتسبب بندبة جراحية، ولذلك لم يُنصح بها. Wang, XQ June16, 2008

هناك من اعتمد على فوائد ترطيب الحروق وحمايتها من الجفاف والذي يُعتبر من أهم العوامل الخارجية المؤثرة على التئام الجروح والتي دُرست من قبل العديد من الباحثين.
Atiyeh, BS, (2004) and Atiyeh, BS, *et al.* (2003) and. Atiyeh, BS, *et al.* (2005).

إذ برهن البعض أن استخدام مرهم مرطب مستخلص من سبعة أعشاب يُدعى (MEBO) يحافظ على رطوبة الحرق ويقلل التوذم ويؤدي إلى خفض الخلايا الالتهابية مع زيادة سرعة التظهرن .Atiyeh, BS, *et al.* (2005)

وتطرَق آخرون لاستخدام الكورتيكوستيرويدات في التقليل من فرط التنسّج، غير أن استخدام مثل هذه المواد ترافق بمضاعفات غير مرغوبة كحدوث الألم عند الحقن، وترقق الجلد السليم المحيط بالندبة عند تسرب العقارإلى المنطقة المجاورة، مع احتمال عدم اختفاء الندبة كلياً Cohen, J 1977 .

هناك من درسوا التأثير الميكانيكي على ندبات الحروق إذ لاحظوا أن استخدام المسَاج يفيد في تخفيف أثر الندبة بشرط مشاركته مع مادة مانعة لإنتاج الكولاجين. Car-Collins, J., (1992)

ولنفس السبب استخدم العلاج بالضغط من خلال مواد قاسية أو ملابس مطاطية للتقليل من التندب المفرط، غير أن الدراسات أثبتت أن الضغط بالثياب غير فعّال Ahn, ST, (1991) .

واستخدمت التقنيات الحديثة في العلاج كالليزر الذي أدى استعماله إلى تحسّن واضح بلغ نسبة تقارب ٥٠% من الحالات فقط .CHRISTOPHER, Feb (1998)

ومع استمرار البحث ظهر اتجاه آخر حول العناية بالحروق اعتمدت على الاستخدام الموضعي للمضادات الجرثومية David,G, (2002)

إذ استخدمت مواد مثل (سلفاديازين الفضة Silver Sulfadiazine SSD) ، التي أظهرت نتائج معنوية في منع حدوث الالتهاب . .Acikel, C, (2006)

لكن استخدام سلفاديازين الفضة سبب جفافاً واضحاً، وتأخراً في ظهور الشعر في منطقة الحرق. Asz, J, (2006)
و برهن البعض على ترسب الفضة الزائد في الأنسجة عند استخدامها في معالجة الحروق إذ وصلت إلى ما يقارب (136 µg/g).
Alkahane, T1982 and Wang X-Q, 2009.

ونظراً لكون فوائد استخدام سلفاديازين الفضة أكثر من سلبياته اعتبره البعض العلاج الذهبي للحروق الأمر الذي رشح استخدامه في هذه الدراسة كعلاج مقارن Atiyeh, BM, (2007)

تعددت الأبحاث حول دهن الحليب وتأثير مكوناته كل على حدة، التي أثمرت عن اكتشاف خصائصه المتميزه كالحد من نمو بعض أنواع السرطانات مثل سرطان القولون وسرطان الثدي
O, Hotta, K *et al*. (1993) and Bansal, Medina, D. (1993)

كما وجد أن له تأثير كابح لنمو بعض الجراثيم S, Kelm, S, Iwersen, M, (1998).

اضافةً لقدرته على تغير بعض مكونات الدم مثل خفض الكولسترول ورفع مستوى مضادات الاكسده Lindmark-M, Akesson, H, Akesson, B,(2000).

فضلاً عن مساهمته في تخفيف احتمال اصابة الأطفال بالربو وردود الفعل التحسسيه. M. Waser1, (2007) ، وهناك دراسه برهنت أن استخدام كريات دهن الحليب يزيد من مقاومة الأمراض المعديه Nieman, C. (1954) ,كما تم اثبات فعالية استخدام كريم دهن الحليب ٢٥% كمضاد للجراثيم و تحسين شفاء الجروح الكاملة الثخانة عند الارانب . مقرش ،م ، (٢٠١٣)

تتكون كريات دهن الحليب Milk Fat Globules (MFGs) من ٩٩% غليسريد ثلاثي مرتبط بالأحماض الدهنية ومحاط بغشاء رقيق Milk Fat Globules Membranes (MFGM) Moss, M, Freed, D, (2003) ، ويدخل في تركيبه خليط معقد من البروتينات والفوسفوليبيدات والبروتينات السكرية مثل لاكتادهيرين، أنكسينV، الأنتي غرين $\alpha_v\beta_3$ و $\alpha_v\beta_5$ ، RGD ببتيد (أرجنين ،جلايسين، حمض الاسبارتات) ، وبعض الفيتامينات مثل E, A,D3 بالاضافه لاحتوائه على حمض الساليك وسكر المانوز. إذ هناك دراسات كثيرة حول تأثير هذه المواد على الحروق وندباتها . Hamosh, M. *et al.* (1999) jun

أثبت Shi J,Gilbert أن لاكتادهيرين [MFG-E8] والأنكسين V لهما وظيفة مضادة للتخثر من خلال تأثيرهما المثبط لطليعة الخثرين، إذ يسبب كثرة الخثرين المتواجد في الحروق زيادة الاستجابة الالتهابية وتلازن صفيحات في حالة جروح الجلد ,Shi J , Gilbert,GE,2003 ويزيد من نفوذية الأوعية الشعرية Malik, AB.; Lo, Sk., Bizios, R. (1986)
والتصاق كريات الدم البيضاء وتكاثر الأورمات الليفية Cirino G. *et al.* (1999)

مما يؤثر سلباً على سير عملية الالتئام، أما الأنيكسين v يتميز بتأثير مضاد للالتهاب

Chollet, P. *et al.* (1992) Aug من خـلال تـأثيـره المثبـط للأنـزيم الغشـائي الفوسفـوليباز A2 في البشـرة والأدمـة Speijer, H. *et al.* (1997) Feb 3 إذ يساهم الفوسفوليباز A2 بتصنيع حمض الأرشيدونيك والذي يؤثر على زيادة تكدس الصفيحات الدموية ، زيادة الاستجابة الالتهابية والإحساس بالألم Feng, Zhou, Klaus, S. (1996).

يعتبـر اللاكتادهيريـن أو عامـل [MFG-E8] عامـلاً علاجيـاً لقدرتـه علـى تخفـيف الاستجابـة الالتهابيـة في موقـع الالتهـاب Kavin, G. Shah(2012).

وفي دراسة اعتبرت الأنتي غرين $\alpha_v\beta_3$ و $\alpha_v\beta_5$ سكريات غشائية تعمل كمستقبل متخصص تستخدمه الأورمات الليفية للتماس المباشر مع الفيبرينوجين والفيبرينونكتين وهما احد مكونات المطرق الخارج خلوي الضروري لسير عملية الالتئام Zhao, Y, He Q, Niu, X. (2000)

وبالتالي يعمل الأنتي غرين على تنظيم نشاط الأورمات الليفية بما فيها عمليات النضج والتمايز الخلوي ونمو النسيج الندبي لذا فهي تمثل دوراً هاماً في عملية الالتئام Hvarregaard, *et al.* (1996)

أما ببتيد RGD (أرجنين ، جلايسين ، حمض الاسبارتات) فيحد من تكاثر الأورمات الليفية Hershkoviz, R., Melamed, S. Greenspoon, N., Lider, O. (1994).

من خلال قدرته على الحد من تكاثر اللأرومة الليفية ويمنع التنشيط الشبكي البطاني Couto, JR., Taylor, MR. *et al.* (1996)

وأثبت تـأثير كريـات دهن الحليـب MFGs كمضـاد للجراثيم بالاعتمـاد علـى وجـود إنـزيم الليبـاز Lipase بـه Andrew, P.D., Valerie, J.S. (2010)

ويخفض حمـض السـاليك مـن تشكل الكولاجين في النسيج الحبيبي بسبب تأثيره على تكاثر الأورمـات الليفيـة Kossi, J., Aalto, J. *et al.* (2001)

أما سكر المانوز فله أهمية في معالجـة النـدب المشوهة، عن طريـق تخفيض كميـة الكـولاجين (للنمط I وIII) (الألياف الشبكية) التـي تنتجه الأورومات الليفية في النسيج الحبيبي.Kossi, J. *et al.* (2004) May25

أما طليعة فيتامين E (التوكوفيرول α) فتساهم بتثبيط تشكل البروستغلاندين الضروري لاستمرار الالتهاب . Pentland, AP. *et al.* (1992)

وحسب معطيات الدراسة المرجعية فإنه من الممكن أن تساهم كريات دهن الحليب MFGs في التئام الحروق العميقة، من خلال تثبيط تشكل المطرق خارج الخلوي (Matrix Cellular Extra) والحد من تكاثر الأورومات الليفية ، وخفض الاستجابة الالتهابية ، وبالتالي تحسين مظهر الحرق وتسريع شفاءه.

من هنا جاءت فكرة مقارنة تأثير كريات دهن الحليب على التئام حروق الدرجة الثانية بعلاج شائع الاستخدام في معالجة الحروق.

أهداف البحث Objectives of Search :

١. دراسة عيانية لعملية التئام حروق الدرجة الثانية العميقة عند العلاج بكريم كريات دهن الحليب الأغنام (MFGs)
٢. دراسة عيانية لمقارنة تأثير العلاج بـــــ MFGs مع سلفاديازين الفضة١% (SSD).

MATERIALS and METHODS
مواد وطرق البحث

أُحدثت حروق من الدرجة الثانية العميقة على ١٦ خنزير بأعمار متقاربة تراوحت بين ٦-٧ أسابيع بواسطة جهاز خاص تم تصنيعه في كلية الطب البيطري- حماه على حسب المواصفات Xue-Qing Wang, *et al.* (2006).

زجاجة سعة /٥٠٠/ مل تتحمل الحرارة حتى 140 درجة استبدل القسم السفلي منها بورق نايلون مقاوم للحرارة حتى 120 درجة ليشكل قعر القارورة بعد أن ثبت بواسطة شريط لاصق حول الزجاجة إذ يبلغ قطر الزجاجة 8 سم تقاس درجة حرارة الماء بمسبار يمتد حتى قعر الزجاجة تقريباً متصل بشاشة رقمية والتي تتصل بدورها بمصدر للكهرباء.

تعبأ الزجاجة بماء معقم /٣٠٠/ مل ومسخن بالميكروويف حتى (٩٢) وأعلى بقليل من الدرجة المطلوبة كما في توصيات دراسة نموذج الخنازير والمقترح رفعها حتى ٩٢.٧

درجة مؤيه ثم توضع وسيلة الحرق على خاصرة الحيوان وطُبِق هذا الإجراء لمدة /١٥ثا/ ، أُحدِث منطقتين من الحروق على كل حيوان بحيث يوجد حرق واحد على كل خاصرة .

بحسب توصيات أبحاث علمية سابقة .Leila, C., *et al.* (2006) and Xue-Qing, *et al.* (2006).
قسمت حيوانات التجربة لأربع مجموعات متساوية بحيث عولجت المجموعة الأولى (مج١) بـــ (٣غ) من كريم ٢٥% دهن حليب الأغنام الذي تم تحضيره في قسم التشريح المرضي بحسب التوصيات الحاصلة على براءة اختراع مسجلة في المنظمة الأوربية برقم No. 1453526، وفي المنظمة الدولية برقم No. WO 03/051378 A2, ، إذ اعتبر كريم معالج لأذيات الجلد.

عولجت المجموعة الثانية مج ٢ بـــ ٣غ من المواد الحاملة (حمض الستريك ،برافين ، تراي إيتانول ، ماء مقطر لحل المواد ، غليسيرول) لكريم دهن الحليب والتي سُميت بالشاهد السلبي (Plasepo).

المجموعة الثالثة (مج ٣) عولجت بـــ ٣غ من كريم سلفاديازين الفضة ١% (SSD) باسم تجاري يدعى فلامازين كدواء مقارن.

أما المجموعة الرابعة فاستخدم ٣ ملل من محلول فيزيولوجي٠.٩ % (Saline) للمعالجة.
أما طريقة المعالجة فقد تمت بوضع الضماد لجميع المجموعات بنفس الطريقة مع اختلاف المادة المستخدمة بالعلاج والتي تم دهنها مباشرة على الحرق مرتين يومياً بفارق ١٢ ساعة لمدة ٦ أسابيع.

تسجيل البيانات :
تمت مراقبة الحروق وسجلت المشاهدات العيانية وتم تصوير الحروق بكاميرا رقمية نوع (Nikon EP600 microscope fitted)
وتم حساب درجة انكماش السطح المحروق اسبوعيا لمدة ٦ أسابيع وقد استخدم لحساب النسبة المئوية لشدة التقلص المعادلة التالي:
شدة الانكماش=[X1/(X1-X)]*١٠٠
X1 مساحة الحرق باليوم الأول
X مساحة الحرق بالأسبوع المراد قياس شدة التقلص فيه.

بالاضافه لقياس سماكة الخشاره بواسطة (جهاز بياكوليس) وتسجيل موعد سقوط أجزائها ثم حساب متوسط سقوطها بالكامل.

الدراسة الاحصائية :
تمت باستخدام برنامج Minitab إصدار ١٥. وحُسبت النتائج على شكل متوسط (mean) ± الانحراف المعياري (SD).

وتم تحليل القيم باستخدام اختبار ANOVA one way ، واختبار فيشر. واعتبرت النتائج معنوية عندما تكون $P<0.05$

RESULT
النتائـج

١. المشاهدات السريريه :
شملت المشاهدات العيانية لدى جميع حيوانات التجربة في كل المجموعات :
علامات الالتهاب (الاحمرار، التوذم، النضح Exudate، الألم) اذ تم تسجيل الشعور بالألم عند جميع حيوانات التجربة ضمن معيار تواجده أو عدمه من خلال ردة فعل الحيوان عند ملامسة سطح الحرق أثناء تغيير الضماد.

وسُجل المظهر Outcome وتواجد الخشارة وملاحظة جفاف أو رطوبة الحروق، إذ اعتبر الحرق جافاً في حالة خشونته وتجعده أما الحرق الرطب هو حرق سطحه لامع وناعم الملمس.

لوحظ في الاسبوع الأول عند المجموعة الأولى انكماشاً واضحاً وذو فرق معنوي $P<0.05$. بالمقارنة مع باقي المجموعات ولم يلاحظ عيانياً أي مؤشرات التهابيه واضحة كالألم أو النضح أو التوذم أو احمرار محيط الحرق وكانت الخشاره المتشكلة رقيقه رطبه بيضاء (صورة رقم 1.A).

في الاسبوع الثاني لوحظ استمرار انكماش الحرق وصغر حجمه مع تقارب حوافه وسقوط الخشاره مع عدم مشاهدة أي علامات التهابية تحتها (صورة رقم 2.A).

أما في الاسبوع الثالث فقد لوحظ سرعة الالتئام بالمقارنة مع باقي المجموعات وبدء إغلاق متناسق على كامل حواف الحرق مع المحافظه على رطوبته (صورة رقم 3.A).

كما لوحظ في الاسبوع الرابع استمرار تقارب حواف الحرق وتطور سير عملية الالتئام من دون تباطوء مع ارتفاع بسيط عن سطح الجلد (صورة رقم 4.A).

وظهر في الاسبوع الخامس بداية إغلاق الحرق على شكل خط نتيجة تقارب حواف الحرق نسبياً وتشكل النسيج الحبيبي واكتسابه لون قريب إلى لون الجلد الطبيعي وتساوي ارتفاع سطح الحرق مع الجلد المحيط (صورة رقم 5.A).

أما في الاسبوع السادس والأخير فقد لوحظ إغلاق كامل لحواف الحرق بشكل خط رفيع مع تندب مكان الحرق بحدوده الدنيا وتلونها بلون مماثل للجلد الطبيعي تقريباً وكان مستوى معظم سطح الحرق على ارتفاع مستوى سطح الجلد السليم ، وبداية نمو الشعر ببعض أنحاء المنطقة المصابة واستمرار المحافظه على رطوبته (صورة رقم 6.A).

صور توضح مراحل التئام الحرق باستعمال كريم كريات دهن الحليب الأغنام لمدة ٦ أسابيع .

أما المجموعة الثانية (مج ٢) التي عولجت بالمواد الحاملة لكريم دهن الحليب فقد لوحظ في الإسبوع الأول وضوح المؤشرات الالتهابية كالنضح المصلي والانتباج التوذم والألم واحمرار محيط الحرق ، إذ كان الألم شديداً ، كما لوحظ تشكل خشارة داكنه جافة سميكة تغطي كامل السطح مع انكماش بسيط جداً في الحرق (صورة رقم 1.B).

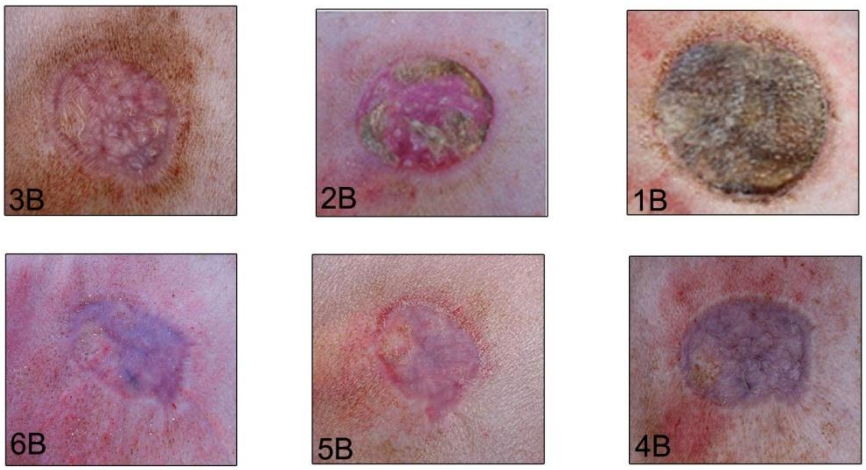
وفي الاسبوع الثاني من بدء التجربة لوحظ عدم سقوط الخشارة بالكامل ووجود بعض أجزائها كما شوهد انكماش بسيط جداً في حواف الحرق مع استمرار وضوح علامات الالتهاب مما يشير الى بطئ سير عمليات الالتئام (صورة رقم 2.B).

ولوحظ في الاسبوع الثالث سقوط بقايا الخشارة وظهور سطح جاف أسفلها وتطور مراحل الالتئام من خلال ملاحظة تحسن في نسبة انكماش حواف الحرق المترافق مع زوال الاحمرار والنضح وبقاء الألم والتوذم (صورة رقم 3.B).

وتميز الاسبوع الرابع باستمرار زيادة الانكماش دون تقارب حواف الحرق مع جفاف وتوذم واضح واكتساب الحرق اللون الغامق (صورة رقم 4.B).

واستمرت في الاسبوع الخامس زيادة في نسبة الانكماش مع عدم وضوح محاولات تقارب حواف الحرق وزوال علامات الالتهاب كالاحمرار والألم وانخفاض التوذم (صورة رقم 5.B).

وباستمرار المراقبة في الاسبوع السادس وحتى ما بعد ٤٢ يوم لم يحدث اغلاق لحواف الحرق في مج ٢ بل لوحظ تقارب حوافه نسبياً. وأصبح لونه أكثر عتامة من الجلد الطبيعي واستمر مستوى جلد منطقة الحرق مرتفعاً عن سطح الجلد الطبيعي دون ظهور للشعر بالاضافه لاكتسابه ملمساً جافاً ومجعداً (صورة رقم 6.B).



صور توضح مراحل التئام الحرق باستعمال المواد الحاملة لكريم كريات دهن الحليب الأغنام لمدة ٦ أسابيع

وباستمرار مراقبة المجموعات فقد تبن لنا في الاسبوع الأول عدم ظهور مؤشرات التهابية في المجموعة الثالثة المعالجة بسلفاديازين الفضة بل لوحظ نضح مصلي خفيف مترافق بألم وانتفاخ موضعي بسيط لسطح الحرق دون احمرار بمحيطه أما الخشارة المتشكلة فكانت شديدة الجفاف متوسطة السماكة داكنة اللون مع انخفاض نسبة انكماش الحرق (صورة رقم 1.C).

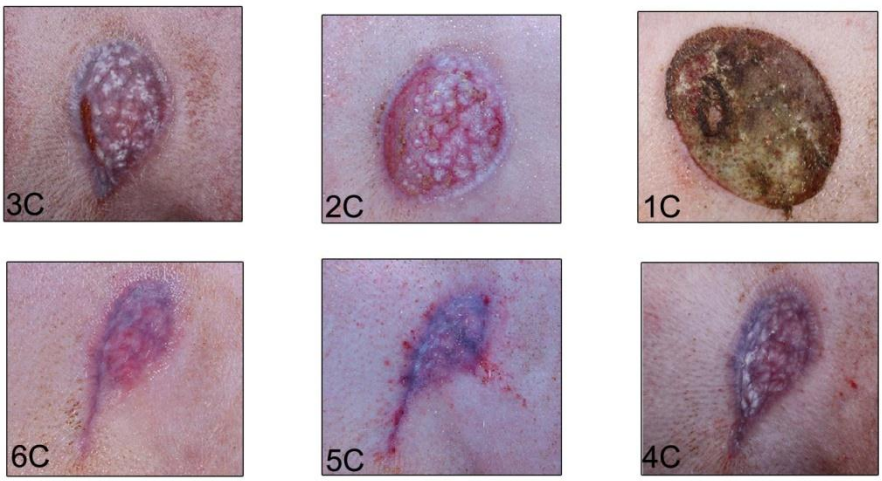
وشوهد في الاسبوع الثاني سقوط الخشارة بالكامل عن سطح الحرق في وظهور سطح جاف أسفلها مع استمرار ارتفاع نسبة انكماش حواف الحرق وبقاء الألم و التوذم وزوال النضح الالتهابي (صورة رقم 2.C).

وظهر في الاسبوع الثالث انكماش واضح لسطح الحرق مع بداية تقارب حوافه، وزوال الألم بالرغم من بقاء التوذم والجفاف واكتساب الحرق اللون الداكن (صورة رقم 3.C).

واكتسب الحرق في الاسبوع الرابع اللون الداكن ولوحظ ارتفاع سطحه الجاف بالرغم من زيادة الانكماش والتقارب الجزئي لحواف الحرق (صورة رقم 4.C).

أما في الاسبوع الخامس فقد ازداد تقارب الحواف وانكماشها بشكل غير متناسق مع لون غامق (صورة رقم 5.C).

وتميزت الحروق في الاسبوع السادس بعدم انغلاقها بصورة كاملة، وبقاء الجزء المفتوح بلون احمر مزرق وارتفاع الجزء غير المغلق عن السطح (صورة رقم 6.C).



صور توضح مراحل التئام الحرق باستعمال كريم سلفاديازين الفضة ١% لمدة ٦ أسابيع

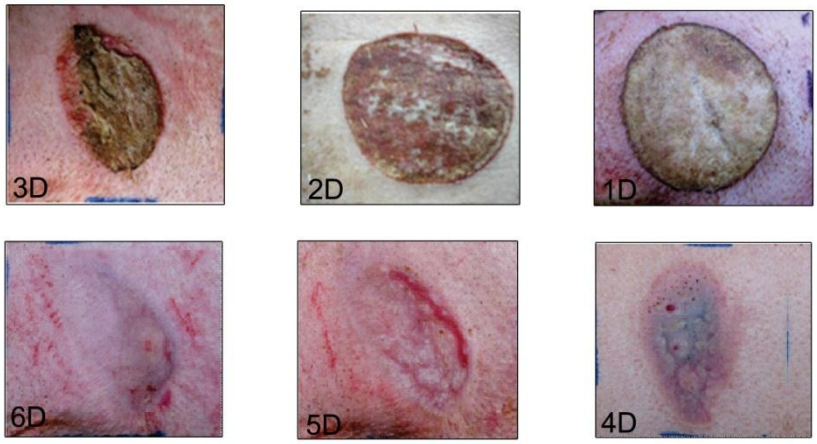
وبمشاهدة المجموعة الرابعة ومراقبتها في الاسبوع الأول كانت جميع المؤشرات الالتهابية واضحة عيانيًا، حيث كان الألم شديداً مع تواجد النضح المصلي وظهور الانتباج المترافق باحمرار شديد حول محيطه، وكانت الخشاره المتشكله سميكه جافه ذات لون داكن (صورة رقم 1.D).

وفي الاسبوع الثاني لوحظ على الحروق بقاء الخشارة السميكة واكتسابها لون أكثر عتامة وبطىء تطور الالتئام نتيجة استمرار وضوح علامات الالتهاب مع انكماش حواف الحرق بصورة ضعيفة أو شبه معدومة وترافقت بجفاف سطحه (صورة رقم 2.D). وحدث في الاسبوع الثالث سقوط بعض أجزاء من الخشارة وتحسن في نسبة انكماش الحرق وتراجع شدة الالتهاب مع بداية اتجاه حواف الحرق نحو الإغلاق (صورة رقم 3.D).

وتميز الاسبوع الرابع في مج ٤ تأخر زوال الخشارة وارتفاع مكان الحرق عن سطح الجلد مع زيادة انكماشه وتقارب غير متناسق لحواف الحرق (صورة رقم 4.D).

ولوحظ في الأسبوع الخامس استمرار زيادة انكماش سطح الحرق وارتفاعه عن سطح الجلد السليم وتلونه بلون عاتم وتجعده وجفافه (صورة رقم 5.D).

وفي نهاية الاسبوع السادس كانت حروق المجموعة الرابعة أقل انكماشاً من باقي المجموعات وتلونت بالأحمر المزرق واستمر سطح الجلد مرتفعاً عما حوله دون ظهور للشعر بالاضافه للجفاف الشديد للحرق وتجعده (صورة رقم 6.D).



صور توضح مراحل التئام الحرق لدى مجموعة الشاهد لمدة ٦ أسابيع

2. دراسة الخشارة:
عند دراسة الخشاره باستخدام البياكوليس كانت سماكتها بحروق مج ١ هي الأقل سماكه والأفتح لوناً والأسرع بالتخلص من خشارتها تليها المجموعه المعالجه بسلفاديازين الفضه ، إذ كان الفرق بينهما معنويا $p<0.05$ ، وبعدها تأتي مجموعة الشاهد السلبي أما مجموعة الشاهد فكانت الأكثر ثخانة بين المجموعات.

جدول رقم ١: يوضح مدى موعد سقوط الخشاره ومتوسط سماكتها:

	مدى موعد سقوط الخشارة باليوم	مدى سماكة الخشارة بالملم	لون الخشاره
MFGs	9-11	≈٠.٥٨ ٠.٦٣+٠.٤٩+٠.٦٦+٠.٥٢	ابيض
SSD	11-13	٠.٨٨+٠.٩+٠.٨٦+٠.٩٦ ≈٠.٩	داكن
Plasepo	15-18	≈ ١.٢٥ ١.٣+١.٥+١.٢+١	داكن
Control	23-26	١.٤+١.٥+١.٦+١.٥ ≈ ١.٥	داكن

دراسة الانكماش:
جدول 2 يوضح متوسط شدة انكماش الحروق خلال الأسابيع الستة.

	MFG	الشاهد السلبي	سلفاديازين الفضة	الشاهد
اليوم الأول	64	64	64	64
نهاية الاسبوع الأول	36.74	2.19	7.3	5
نهاية الاسبوع الثاني	69.40	16.20	19.65	18.26
نهاية الاسبوع الثالث	81.11	26.20	30.05	25.86
نهاية الاسبوع الرابع	87.96	35.03	63.14	34.37
نهاية الاسبوع الخامس	95.43	49.70	69.6	49.27
نهاية الاسبوع السادس	98.05	65.44	81.11	65.41

DISCUSSION
المناقشــة

لوحظ من خلال الدراسة غياب علامات الالتهاب كالنضح والتوذم والاحمرار في المجموعة المعالجة بكريم كريات دهن الحليب ٢٥% إذ توافقت هذه النتائج مع Kavin, G. Shah *et al.* (2012) وقد يعود ذلك لعامل [MFG-E8] الذي يتصف بقدرته على إضعاف الالتهاب وإمكانية استخدامه كعامل علاجي Shi, J., Shi, Y., Gilber, G.E. (2006).
نظراً لقدرته على تخفيف الاستجابة الالتهابية في موقع الالتهاب Tianpen, Cui, *et al.* (2009)

ومن خلال التجربة تم تفسير غياب النضح نتيجة الضغط التناضحي العالي لكريات دهن الحليب التي امتصت مفرزات النضح مع الحفاظ على الرطوبة Fuller, Frederick, W., MD., (2009).

بينما ظهر مع العلاج بالسلفاديازين وجود آلام على عكس المجموعة المعالجة بكريم كريات دهن الحليب التي كان الألم فيها بسيطاً، وقد تطابقت هذه النتيجة مع دراسة استخدمت SSD كعلاج مقارن، إذ كانت الحروق المعالجة بسلفاديازين الفضةالأكثرألماً Pornprom, *et al.* (2006)

بالاضافه لظهور علامات الالتهاب الأخرى والتي توافقت مع نتائج. Subrahmanyam W, Jasek, (2007). and

الخشارة Escher :
تعد سماكة الخشارة دليل على مقدار تأثير العلاج المطبق للحد من الضرر الثانوي الحاصل بعد ٤٨ ساعة من حدوث الحرق بسبب تأثير الوسائط الالتهابية والإقفار الحاصل بسبب تضرر ونخر مكان الحرق . Knabl, JS, *et al.* (1999)

من خلال دراستنا وجدنا خشارة حروق مجموعة الشاهد هي الأكثر سماكة و يليها الشاهد السلبي وهو دليل على قدر الضرر الثانوي الكبير أما المجموعتين المعالجتين بالسلفا وكريم دهن الحليب فكانت الخشاره فيهما الأقل سماكه مع فرق معنوي بينهما $p<0.05$ مما يُثبت تفاوت قدرة سلفاديازين الفضة وكريم كريات دهن الحليب على الحد من الضرر الثانوي الناجم عن الحروق العميقة. كما هو معروف فان الخشارة لا تعمل كمانع ميكانيكي أو مناعي ضد الأخماج بل تعطي وسط جيد لنمو الجراثيم بالإضافة لذلك فهي تحفز على سحب الماء من الأنسجة المحيطة ومن الأدوية العلاجية المطبقة مع غياب قابلية الجلد للحد من فقد السوائل ومركبات البلازما نتيجة النفوذية العالية Wang X-Q, *et al.* (2008)

حيث لوحظ أن جفاف الخشاره في مجموعة سلفاديازين الفضة ساهم في تأخر فترة سقوطها والتي تطابقت مع دراسة أخرى تأخر فيها سقوط الخشارة ولكن أُعزي سبب التأخر لزيادة رطوبة خشارة الحروق المعالجة بالسلفاديازين الفضة ١ % Vuglenova,(1999) . E .

وهو يخالف ما توصلنا إليه حيث كان تأثير السلفاديازين مجفف لسطح الحرق، بينما كانت مجموعة كريم كريات دهن الحليب الأسرع تخلصاً من خشارتها الرطبة البيضاء، ويعزى عدم احمرار الخشاره إلى قدرة عامل [MFG-E8] والانكسينV على منع تخثر الدم والتأثير المضاد للالتهاب (Speijer, H., *et al.* (1997) and Chollet, P., *et al.* 1992),

وعلى عكس مجموعة سلفاديازين الفضة SSD التي تلونت خشارتها بلون غامق مما يدل على تواجد نزف دموي وترافق ذلك مع تأخير فترة سقوط الخشارة.

الرطوبة Humidity:
تُعتبر الرطوبة من أهم العوامل الخارجية المؤثرة على التئام الجروح والتي دُرست بشكل واسع من قبل عدة باحثين.
Atiyeh, BS, *et al.* (2003) and Atiyeh, BS, *et al.* (2004) and Atiyeh, BS, *et al.* (2005)

إذ توفر رطوبة الحرق وسط ملائم يسرع من دفق الخلايا المسؤوله عن ترميم وتجديد منطقة الحرق (1962) .Winter, GD.

كما تم ملاحظة الجفاف في الحروق المعالجة بسلفاديازين الفضة، والذي يعتبر احد العوامل التي أدت لتأخر الالتئام وهذا ما تطابق مع بحث (2006) .Asz, J. *et al.*

بينما حافظت المجموعة المعالجة بكريم كريات دهن الحليب ٢٥% على رطوبة الحروق بفارق معنوي $p<0.05$ عند مقارنتها مع SSD ، ويعد ذلك أحد العوامل التي ساهمت بسير عمليات الالتئام بصورة حسنه.

شدة الانكماش Contraction:
تعرف بأنها عمليه حيوية موضعيه بشكل حركة دورانية للجلد المحيط بالحرق تحدث في الأسبوع الأول بعد الإصابة، إذ تتحكم الأورومات الليفية والأورومات الليفية العضلية بها من خلال تحفيزها للكولاجين I الذي يساهم في قوة شد النسيج الليفي ويترافق معها تجدد ظهارة منطقة الحرق (1996) .Linares, H.A .

لذا قمنا بقياس شدة الانكماش في المجموعة المعالجة بكريات دهن الحليب بالأسبوع الأول وكانت بمعدل (٣٦.74%) من مساحة الحرق بينما لم يتجاوز الانكماش في مجموعة السلفاديازين الفضة (٧.٣%) حيث يظهر فرق الانكماش واضحاً بين المجموعتين وبفرق معنوي $p<0.05$ ، اذ تأخر حتى الأسبوع الثالث ليصل إلى نتيجة مشابهة للمجموعة المعالجة بكريم كريات دهن الحليب ووافق ذلك دراسة سجلت بطء التظهرن والانكماش بالحروق المعالجة بالسلفاديازين الفضة.
.Li Chi, *et al.* (2001) and Hasanzadehgh. R. *et al.* (2003) and Hosseinimehr, SJ. *et al.* (2010)

لوحظ استمرار انكماش الحرق (في مج ١) مما أدى إلى حدوث إغلاق كامل في الأسبوع السادس، إذ ساهم استخدام كريم كريات دهن الحليب في عدم عرقله عملية الالتئام من خلال اعاقه تخثر الدم التي تقل معه عملية نزوح الخلايا الالتهابية والذي يؤدي للإسراع في عملية الالتئام مع خفض النشاط الالتهابي ، إذ يقل معه تكاثر الأورومات الليفية مما يتيح لها أن تأخذ مظهر الأرومة الليفية الأولية للجلد . David, G., Greenhal, GH, (2002)

مما يقلل من تشكل الكولاجين وبالتالي يحدث الحد الأدنى من التندب بالإضافة لوجود RGD كأحد مكونات كريات دهن الحليب الذي يثبط التصاق الخلايا بالفيبرونكتين التي تولده الأورومات الليفية .Ylanne, J., (1990) and Gailit, J., Clark, RA. *et al.* (1997).
فضلا عن تأثير RGD المثبط لارتباط الأورومات الليفية بالفبرينوجين النقي. Gailit, J., Clark, RA., (1996)

وهذه النتيجة مخالفه للمجموعة المعالجة بسلفاديازين الفضة التي لوحظ فيها تغير بطيء بانكماش الحروق وهو موافق للدراسة التي سجلت فيها الحروق المعالجة بالسلفاديازين الفضة تشكل نسيج الحبيبي غير مرغوب فيه (2006) .Pornprom., M. *et al.*

وتوافق بطء شدة التقلص وسرعة الالتئام مع وهو ما يفسر الإغلاق الجزئي لحروق مجموعة السلفاديازين الفضة. Wasiak, J., *et al.* (2010) Hosseinimehr, SJ *et al.* (2008) and.

المظهر Appearance:
اكتسبت ندبة المجموعة المعالجة بكريم كريات دهن الحليب لون مشابه للجلد الطبيعي ولم تبرز عن سطح الجلد بينما ظهر التصبغ في المجموعة المعالجة بالسلفا وتلونت باللون المزرق والمشابه لما ورد .(2009) Fuller, Frederick, W, MD,

وقد يعود اللون الغامق للحرق المعالج بسلفاديازين الفضة ١% للترسب الزائد للفضة وهو موافق بالإضافة لارتفاع الندبة عن سطح الجلد .Alkahane, T.; Tsukada, S. (1982) and Wang X-Q, *et al.* (2009)

ومما سبق نجد أن التئام الحرق في الأسبوع السادس عند المجموعة المعالجة بكريم كريات دهن الحليب ٢٥% أفضل من المجموعة المعالجة بالسلفاديازين الفضة ١% وبفروق معنوية بينهما ($P<0.05$).

وقد تعزى النتيجة إلى غياب المؤثرات التي تحدثنا عنها سابقا على مراحل التئام الحروق المعالجة بكريم كريات دهن الحليب مما أدى إلى الوصول إلى حالة التئام أفضل سواء بالمظهر أو اللون أو بروز الندب وكذلك سرعة إغلاق الحروق.

الاستنتاجات والتوصيات:
ينصح باستخدام كريم كريات دهن الحليب ٢٥% في علاج حروق الدرجة الثانية العميقة لما له من تأثير ايجابي على الحد من تشكل ندبة مشوهه في الأسبوع السادس.

أما سيلفاديازين الفضة ١% فيمكن استخدامه لمعالجة الحروق مع الحذر من استعماله لفترة طويلة لأنه يحدث تجعد وقتامة بالندبة ويبطئ الشفاء.

كما ينصح بإجراء المزيد من الأبحاث لفهم أكثر عن آلية تجدد الأنسجة بواسطة استخدام كريم كريات دهن الحليب.

REFERENCE
المراجـع

Acikel, C.; Oncul, O.; Ulkur, E.; Bayram, I.; Celikoz, B. and Cavuslu, S. (2003): Comparsion of silver sulfadiazine 1%, mupirocin 2%, and fusidic acid 2% for topical antibacterial effect in methicillin-resistant staphylococci-infected, full-skin thickness rat burn wounds. J Burn Care Rehabil, 24: 37-41.

Ahn, ST.; Monafo, WW. and Mustoe, TA. (1991): Topical silicone gel for the prevention and the treatment of hyprertrophic scar. Arch Surg, 499-504**.**

Andersen, MH.; Berglund, L.; Rasmussen, JT. and Petersen, TE. 6 May (1997): Bovine PAS-6/7 binds alpha v beta 5 integrins and anionic phospholipids through two domains. Biochemistry, 36(18): 5441-6.

Andrew, P.D. and Valerie, J.S. (2010): Antibacterialfreefattyacids. Activities, mechanisms of action and biotechnological potential. J. Semin perinatol, 23(3): 242-9.

Alkahane, T. and Tsukada, S. (1982): Electron-microscopic observation on silver deposition in burn wounds treated with silver sulphadiazine cream. Burns Incl Therm Inj, 8: 271.

Asz, J.; Asz, D.; Moushey, R.; Seig, J.; Mallory, SB. and Foglisa, RP. (2006): Treatment of toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient with a nanocrystaline silver dressing. J. pediatr Surg, 41: 9.

Atiyeh, Bs.; Gun, SW. and Hayek, SN. (2005): State of art in burn treatment. world J surg, 29: 131-48.

Atiyeh, BS. and Hayek, SN. (2004): An update on management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing. Med. Chem Rev. [Online], 1:111-21.

Atiyeh, BS.; Ioannovich, J.; Maglacani, G.; Masellis, M.; Costagliola, M. and Dham, R. et al. (2003): A new approach to local burn wound care: moist exposed therapy. A multiphase, multicenter study. J. Burns Surg Wound Care, 2: 18-26.

Atiyeh, BS.; Gunn, SW. and Hayek, SN. (2005): New technologies for burn wound closure and healing-review of the literature. Burns, 31: 944-56.

Atiyeh, BS.; Hayek, SN.; Atiyeh, RCB.; Jurjus, RA.; Tohme, R. and Abdalla, I. et al. (2005): Cicatrisation des plaies et onguent pour les brulures exposees humides (MEBO). J Plaies Cicatrisation, 49: 7-13.

Atiyeh, BM.; Costagliola, S.; Hayek, SN. and Dibo, Z. (2007): Effect of silver on burn wound infection control and healing. Review of the literature Burns, Volume 33, Issue 2, 139-148.

Bansal, Medina, D. (1993): Expression of fatty acid binding proteins in the developing mouse mammary gland. Biochem. Biophys. Res. Commun, 191: 61–69.

Car-Collins, J. (1992): Pressure techniques for the prevention of hypertrophic scar. Clin Plast Surg, 19: 733-740.

Chollet, P.; Malecaze, F.; Hullin, F.; Raynal, P.; Arne, JL.; Pagot, V.; Ragab-Thomas, J. and Chap, H. (1992): Aug- Inhibition of intracellular fibrin formation with annexin V. Br J. Ophthalmol, 76(8): 450-2.

Christopher, A.; Nanni, MD.; Tina, S. and Alster, MD. Feb (1998): Complications of Cutaneous Laser Surgery, Dermatologic Surgery, Volume 24, Issue 2, 209–219.

Cirino, G. et al. (1999): Factor Xa as an interface between coagulation and inflammation. J. Clin Invest, 99: 2446- 2451.

Cohen, J. and Dregelmann, R. (1977): The biology of keloid and hypertrophic scar and the influence of corticosteroids. Clin Plast Surg, 9; 297-99.

Couto, JR.; Taylor, MR.; Godwin, SG.; Ceriani, RL. and Peterson, JA. (1996): Cloning and sequence analysis of human breast epithelial antigen BA46 reveals an RGD cell adhesion sequence presented on an epidermal growth factor-like domain**.** DNA Cell Biol, 15: 281-286.

David, G. and Greenhal, GH. (2002): Wound healing, Total Burn Care. second edition, W.B. SAUNDERS, 52^-533.

Diegelmann, RF. and Evans, MC. (2004): Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing, Front Biosci. 9: 283–9.

Feng, X.; Tan, J.; Pan, Y.; Wu, Q.; Ruan, S.; Shen, R.; Chen, X. and Du, Y. (2006): Control of hypertophic scar from inception by using xenogenic (porcine) acellular dermal matrix (ADM) to cover deep second degree burn, Burns. Volume 32, Issue 3: 293-298

Feng, X.; Tan, J.; Pan, Y.; Ruan, S. and Du, Y. (2000): The application of meshed xenogenic (porcine) acellular dermal matrix (ADM) with split thickness skin autograft in 32pation, Chin J Plast surg. 16(1): 40-2.

Feng, Zhou, Klaus, S. (1996): Molecular dynamics study of the activation of phospholipase A2 on a membrane surface, PROTEINS: Structure, Function, and Genetics. 25: 12-27.

Gailit, J. and Clark, RA. et al. (1997): Human fibroblasts bind directly to fibrinogen at RGD sites through integrins alpha v and beta3, Experimental, Cell. Research. 232: 118-126**.**

Gailit, J. and Clark, RA. (1996): Jan- Studies in vitro on the role of alpha V and beta 1 integrins in the adhesion of human dermal fibroblasts to provisional matrix proteins fibronectin, vitronectin, and fibrinogen, J. Invest Dermatol. 106(1)102-8.

Gillitzer, R. and Goebeler, M. (2001): Chemokines in cutaneous wound healing, J. Leukoc Biol.69: 513–21**.**

Fuller, Frederick, W. MD, May (2009): The Side Effects of Silver Sulfadiazine, Journal of Burn Care & Research. Volume 30 - Issue 3 - pp 464-470.

Hamosh, M.; Peterson, JA.; Henderson, TR.; Scallan, CD.; Kiwan, R.; Ceriani, RL.; Armand, M.; Mehta, NR. and Hamosh, P. (1999): Jun- Protective function of human milk: the milk fat globule. Semin Perinatol. Volume 23, Issue 3, 242–249.

Linares, H.A. (1996): From wound to scar, Burn. vol.22, No.5, 339-352.

Hasanzadeh, GH.R.; Ghorbani, R.; Akhavan, L. and Nori, Z. (2003): Evaluation of effect of compund of olea europea l. and myrtus communis l. on burn wound healing, journal of iranian anatomical sciences. Volume 1, Number 421 To 28.

Hershkoviz, R.; Melamed, S.; Greenspoon, N. and Lider, O. (1994): Apr- Nonpeptidic analogues of the Arg-Gly-Asp (RGD) sequence specifically inhabits the adhesion of human tenon's capsule fibroblasts to fibronectin, Invest Ophthalmol Vis Sci. 35(5): 2585-91.

Horrocks, L.A. and Farooqui, A. (2004): Docosahexaenoic acid in the diets: Its importance in main and restoration of neural membrane function. Prostaglandins Leukot. Essent, Fatty Acids. 70: 351–372.

Hosseinimehr, SJ1.; Khorasani, G.; Azadbakht, M.; Zamani, P.; Ghasemi, M. and Ahmadi, A. (2010): Effect of aloe cream versus silver sulfadiazine for healing burn wounds in rats, Acta Dermatovenerol Croat. 18(1): 2-7.

Hugo A. Linares, (2002): Pathophysiology of the burn scar, total burn care. second edition, W.B. SAUNDERS, 544-557.

Hvarregaard, J.; Andersen, MH.; Berglund, L.; Rasmussen, JT. and Petersen, TE. (1996): Characterization of glycoprotein PAS-6/7 from membranes of bovine milk fat globules, Eur J. Biochem. 240:628-636.

Jasek, W. (2007): Österreichischer Apothekerverlag. pp. 3270–1.

Kavin, G. Shah, Rongqian; Wu, Asha, Jacob; Ernesto, P. Molmenti; Jeffrey Nicastro; Gene F. Coppa and Ping Wang Jan (2012): Recombinant human milk fat globule-EGF factor 8 produces dose-dependent benefits in sepsis, Intensive Care Medicine. Volume 38, Issue 1, 128-136.

Knabl, JS.; Bayer, GS.; Bauer, WA.; Schendenwein, I.; Dado, PF.; Kucher, C.; Horrat, R.; Turkof, E.; Schossmann, B. and Meissl, G. (1999): Controlled partial skin thichness burns: an animal model for studies of burnwound progression, Burns. 25: 229-35**.**

Kossi, J.; Aalto, J.; Haataja, S.; Niinikoski, J.; Peltonen, J. and Laato, M. (2001): The effects of sialic acid on the gene expression of fibrillar collagens:different changes in normal and fibrotic scar derived fibroblasts, Ann Chir Gynaecol. 90 Suppl 215: 25-8.

Kossi, J.; Vaha-Kreula, M.; Peltonen, J.; Risteli, J. and Laato, M. (2004): May25-Manose sugars differentially alter collagen gene expression and synthesis in fibroblasts derived from granulation tissue, hypertrophic scar and Keloid, Arch Dermatol Res. 295 (12): 521-6.

Malik, AB.; Lo, Sk.; and Bizios, R. (1986): Thrombin-induced alteration in indothelial permeability, Ann NY Acad Sci. 485: 293-309.

Mooney, EK.; Lippitt, C. and Friedman, J. (2006): Silver dressings, Plast Reconstr Surg.117: 666.

Moss, M. and Freed, D. (2003): The cow and the coronary: Epidemiology, biochemistry and immunology, Int. J. Cardiol. 87: 203–216.

Subrahmanyam, M, March, (1998): A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine, Burn. Volume 24, Issue 2, 157–161.

M, Waser1.; K.B. Michels; C. Bieli; H. Flöist; G. Pershagen; E. Von; M.M. Ege; J. Riedler; DSchram, B.B.; Brunekreef, M.; Van Hage, R.; Lauener, C. and Braun, F. 20 DEC (2007): Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across, Europethe PARSIFAL Study team1. 37(5): 661-70.

Mymen Singh, antifungalf Bang, (1997): Produced wound in black, Agricultural University. 229-228: 53, J.Vet.

Ndaylsaba, G.; Bazira, L.; Habonimana, E. et al. (1993): Clinical and bacteriological results in wounds treated with honey, J. Orthop Surg. 7: 2, 202-204.

Nieman, C. (1954): Influence of trace amounts of fatty acids on the growth of microorganisms, Bacteriol. Rev. 18: 147-163.

Leila, C.; Margrit, K.; Gael, E.; Mill, J.; Mark, T.; Hayes, J.; Fraser, F.; Xue-Qing, W.; Roy, M. and Kimble, (2006): Porcine deep dermal partial thickness burn model with hypertrophic scarring, Burns. 32: 806-20**.**

Li Chi; Yu Dongning and Qin, Fengjun, et al. (2001): The topical agent SD-Ag-Zn on the promotion of burns wound healing ant ibiotic effect, China national knowledge infraction. 2001-05.

Lindmark, M.; Akesson, H. and Akesson, B. (2000): Antioxidative factors in milk, Br. J. Nutr. 84: S103–S110.

LU, K. and Li, H. (2004): Study on the management of postburn pathological scars, Chin J. burns. 20(2): 65-6.

O. Hotta; K. Goso; Y. Ishihara; K. Sugun; T. Morita; M. Wadstrom; T. Schauer and K. Ito et al. (1993): Milk fat globule membrane substances inhibit mouse intestinal beta-glucuronidase, J. Food Sci. 58.

Pentland, AP.; Morrisong, AR.; Jacobs, SC.; Hruza, LL.; Hebert, JS. and Packer, L. (1992): Tocopherol analogs suppress arachidonic acid metabolism via phospholipase inhibition, J. Biol. Chem. 5; 267(22):15578-84.

Pornprom., M.; Chomchark, Ch.; Soranit, S.; Supaporn, S.; Rachanee, B.; Suchada, K. and Somphon, R. (2006): Comparison of Efficacy of 1% Silver Sulfadiazine and Acticoat TM for Treatment of Partial-Thickness Burn Wounds. J. Med Assoc Thai. 89 (7): 953-8.

Sheng, C-Y. and Guo, Z. (2000): Treatment and Rehabilitation of Critical Burns, Science Publishing House. 4.

Shi, J. and Gilbert, GE. (2003): Apr1- Lactadherin inhibits enzyme complexes of blood coagulation by competing for phospholipid binding sites, Blood. 101(7): 2628-36**.**

Shi, J.; Shi, Y.; Waehrens, L.N.; Rasmussen, J.T.; Heegaard, C.W. and Gilber, G.E. (2006): Dec 1- Lactadherin detects early phosphatidylserine exposure on immortalized leukemia cells undergoing programmed cell death, Cytometry A. 69: 1193-1201.

S. Kelm, S. and Iwersen, M. (1998): Inhibition of Helicobacter pylori sialic- acid-specific haemagglutination by human gastrointestinal mucins and milk glycoproteins, FEMS Immunol. Med. Microbiol. 20: 275–281.

Speijer, H.; Jans, SW.; Reutelingsperger, CP.; Hack, CE.; Van der Vusse, GJ. and Hermens, WT. (1997): Feb 3- Partial coverage of phospholipid model membranes with annexin V may completely inhibit their degradation by phospholipase A2, FEBS Lett; 402(2-3): 193-7.

Subrahmanyam, M. (1998): A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine, Bums. 24: 2, 157-161.

Tianpen, Cui.; Miksa, M.; Rongqian, Wu.; Hidefumi, K.; Mian, Z.; Weifeng, D.; Zhimin, W.; Shinya, H.; Wayne, Ch.; Steven, A.; Blau, C.; Marini, P.; Thanjavur, S.; Ravi, K. and Ping, W. Nov 5, (2009): Milk Fat Globule Epidermal Growth Factor 8 Attenuates Acute Lung Injury in Mice after Intestinal Ischemia and Reperfusion, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol 181. pp. 238-246,

Vuglenova, E. (1999): The treatment of burn wounds with silver sulfadiazine, Khirurgiia. 44(3): 53-57.

Wang, X-Q.; Chang, H-E.; Francis, R.; Olszowy, H.; Liu, P-Y.; Kempf, M.; Cuttle, L.; Kravchuk, O.; Philips, GE. and Kimble, RM. (2009): Silver deposits in cutaneous burn scar tissue is a common phenomenon following application of a silver dressing, J. Cutan Pathol. 36: 788-792.

Wang X-Q.; Liu, P-Y. and Kempf, M. et al. (2008): Conservative surgical debridement as aburn treatment:supporting evidence from aporcine burn model, Wond Repair Regen.16: 774.

Wasiak, J.; Cleland, H. and Campbell, F. (2008): Dressings for superficial and partial thickness burns, Cochrane Database Syst Rev. (4): CD002106.

Winter, GD. (1962): Formation of the scar and the rate of epitheliazation of superficial wound in the skin of young domestic pig. Nature; 193: 293-294.

Willix, D.J.; Molan, P.C. and Harfoot, C.J. (1992): A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of manuka honey and other honey, Appl Bacteriol. 73: 388-39.

Wu, Z. (2004): Critical aspects in the treatment of postburn scars, Chin. J. Burns. 20(2):67–8.

Xue-Qing, W.; Kravchuk, O.; Liu, PY. and Kimble, RM. (2006): Improvments Porcine skin burn model, in search of perfect burn. Burns. 32: 806.

Wang, XQ.; Kempf, M.; Liu, PY.; Cuttle, L.; Chang, HE.; Kravchuk, O.; Mill, J.; Phillips, GE. and Kimble, RM, June16, (2008): Conservative surgical debridement as a burn treatment:Supporting evidence from a porcine burn model, wound Repair and Regeneration. 16(6): 774-83.

Ylanne, J. (1990): Jul 2- RGD peptides may only temporarily inhibit cell adhesion to fibronectin, FEBS Lett. 267(1): 43-5.

Zhao, Y.; He, Q. and Niu, X. (2000): Jan- Expression of alpha 1-4 integrins in hypertrophic scar fibroblasts, J.Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. 16(1): 37-9.

مقرش ،م ، (٢٠١٣): تأثير استخدام العسل في التئام الجروح المفتوحة عند الارانب. رسالة الماجستر .ص٣٤.