



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

# بررسی اثرات هیستوپاتولوژیک عصاره هیدروالکلی سرشاخه گلداری (Hypericum perforatum) بر روند التیام زخم جلدی تمام ضخامت تجربی در موش

مرتضی اصغریه اهری<sup>۱</sup>، محمدرضا فرهپور<sup>۲\*</sup>

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارومیه، دانشکده دامپزشکی، ارومیه، ایران

۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارومیه، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی، ارومیه، ایران

دوره چهارم، شماره سوم، پاییز ۱۳۹۲

صفحات ۱۸۷-۱۷۷

\*نویسنده مسئول: mrf78s@gmail.com

## چکیده

التیام زخم به عنوان یکی از اصلی ترین مباحث جراحی، همواره ذهن محققان را به خود معطوف داشته است. یکی از روش های مختلفی که در راستای اثرگذاری بر سرعت التیام و کیفیت بافت التیامی نهایی می توان از آن بهره برد، استفاده از مواد بیولوژیک، چه با منشأ گیاهی و چه با منشأ حیوانی، می باشد. تحقیقات اخیر در مورد استفاده از عصاره گیاه هیبریکوم پرفوراتوم (گیاه گل راعی)، حاکی از وجود آثار شفا بخش آن در روند التیام زخم و درمان بیماری های پوست می باشد. در این مطالعه که بر روی ۳۶ موش صحرایی (رت) نژاد ویستار با میانگین وزنی  $200 \pm 10$  گرم و از جنس نر انجام گرفت، ابتدا اقدام به ایجاد دو زخم های دایره وار استاندارد به قطر ۷ میلی متر روی پوست پهلوهای راست و چپ حیوان مورد مطالعه شد و سپس هر ۱۲ موش به طور تصادفی در یک گروه مطالعاتی قرار داده شدند؛ بدین ترتیب که یک گروه به عنوان شاهد و دو گروه دیگر به عنوان گروه های درمانی تلقی گشتند؛ جهت بررسی اثر عصاره گیاه گل راعی بر روند التیام زخم در گروه های درمان از پماد حاوی ۱% و ۲% عصاره مزبور و در گروه شاهد از پماد فاقد عصاره (دارونما) استفاده گردید و این شیوه درمانی تا پایان هفته سوم پس از ایجاد زخم ادامه یافت. در طول اجرای طرح، در پایان روزهای سوم، هفتم، چهاردهم و بیست و یکم از زخم های گروه های مختلف، به منظور بررسی های هیستوپاتولوژیک میزان خونریزی، نفوذ سلول های نوتروفیل و لنفوسیت، نو عروق زایی و تشکیل بافت پوششی، توسط آنچمخصوبیوسی، جهت بررسی نمونه های اخذ گردید. لازم به ذکر است جهت جلوگیری از ایجاد اختلال در نتایج حاصل، هر حیوان که مورد نمونه برداری قرار می گرفت از دور مطالعه خارج می گشت. نتایج بدست آمده از ارزیابی کیفی التیام در گروه های کنترل و آزمایش، نشان دهنده اختلاف بسیار چشمگیر بین دو گروه بوده به نحوی که نشان دهنده اثرات مثبت عصاره هیدروالکلی سرشاخه گلداری گیاه گل راعی بر روند التیام زخم ها می باشد در مجموع از لحاظ تاثیر گذاری، پماد ۲ درصد عصاره هیدروالکلی سرشاخه گلداری نسبت به گروه پماد ۱ درصد عملکرد بهتری را نشان می داد.

واژه های کلیدی: گل راعی، عصاره هیدرواتانولی، پماد، برش تمام ضخامت پوست، التیام زخم، موش صحرایی



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

J.Vet.Clin.Res 4(3)177-187, 2013

## Histopathological effects of flowering shoot hydro-ethanol extracts of *Hypericum perforatum* on experimental full-thickness skin wound healing in rats

Asgharieh Ahary, M.<sup>1</sup> Farahpour, M.R.<sup>2\*</sup>

*1- Faculty of Veterinary Medicine, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran*

*2- Department of clinical science, Faculty of veterinary medicine, Urmia Branch, Islamic Azad university, Urmia branch, Urmia, Iran*

\* *Corresponding author: mrf78s@gmail.com*

### Abstract

Wound healing has always been of great concern for the surgeon and therefore using different effective biological substances of either plant or animal origin for a faster and more efficient wound healing (repair) has been considered. The aim of this study was to investigate the accelerating effects of *Hypericum perforatum* hydroethanol extract on open wound healing in rats. Study design: thirty-six adult male Wistar-albino rats (weight  $200 \pm 10$  g) were randomly allocated to three groups (one control and two treatment groups). Two seven-mm, circular, full-thicknesses, skin wounds were created on the back of each rat (2 on the left and 2 on the right side). In the control group, wounds were treated by an ointment with no extract. The treatment groups were treated by standardized ointment containing 1% and 2% *Hypericum perforatum* extract. For histopathological studies, the 3 groups were subdivided into 4 subgroups with 4 rats in each. Samples were taken from the groups 1 to 4 on days 3, 7, 14, and 21, respectively. After taking the sample, the rats were euthanized. The sequential wound biopsies were evaluated histopathologically for their heamorrhage, neutrophils and lymphocyte, new vascularization and re epithelialization. According to the results of this study, the ointment with 2% extract was much better and slightly better than the control and 1% extract ointments, respectively.

**Key words:** *Hypericum perforatum*, Hydroethanol extract, ointment, Full-Thickness Skin Incision, Wound Healing, Rat

مقدمه

در قوطی‌های جداگانه به پماد پایه حاوی ۷۰ گرم وازلین و ۳۰ گرم اوسرین که قبلاً تهیه گردیده بودند، اضافه گردیدند. حیوانات مورد مطالعه: در این تحقیق از ۳۶ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده سنی ۱۵-۱۴ هفته و محدوده وزنی  $200 \pm 10$  گرم، تهیه شده از دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، استفاده شد. این حیوانات به مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی منتقل شده و در قفس‌های استاندارد نگهداری موش تحت شرایط نور دهی کنترل شده ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ثابت  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند (۵).

روش القاء بیهوشی و ایجاد زخم: القاء بیهوشی با تزریق ترکیب زایلازین هیدروکلراید ۲ درصد به میزان ۵ mg/kg و کتامین هیدروکلراید ۵ درصد به میزان ۵۰ mg/kg به صورت عضلانی انجام گردید. سپس موش‌ها به صورت شکمی بر روی میز جراحی قرار داده شده، و سطح پشتی موش‌ها از ناحیه کتف تا ایلئوم آماده سازی و اسکراب شده و دو زخم دایره‌ای شکل تمام ضخامت به قطر ۷ میلی‌متر در هر طرف به فاصله ۱ سانتی‌متر از ستون مهره و ۱/۵ سانتی‌متر از یکدیگر با استفاده از پانچ بیوپسی استریل ۷ میلی‌متری ایجاد شد (۵). پس از ایجاد زخم، موش‌ها به طور تصادفی به ۳ گروه ۱۲ تایی شاهد، پماد ۱٪ و ۲٪ تقسیم شده، و سپس موش‌های هر یک از گروه‌ها، به ۴ زیرگروه ۳ تایی (گروه‌های نمونه برداری در روزهای ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱) تقسیم شدند. در پایان روزهای ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱ به منظور بررسی هیستوپاتولوژیک توسط پانچ مخصوص بیوپسی، نمونه‌ای جهت انجام آزمایشات مربوطه اخذ شد. موش‌ها پس از اخذ نمونه هیستوپاتولوژی معدوم شدند.

روش تهیه و بررسی مقاطع هیستوپاتولوژیک: پس از تثبیت و قالب‌گیری نمونه‌های بافتی در پارافین (بلوک‌زنی)، توسط

طبق تعریف انجمن بهبود زخم، زخم نوعی آسیب فیزیکی است که عملکرد طبیعی پوست را دچار اختلال می‌گرداند (۲۲). زخم درمان نشده به طور مداوم واسطه‌های التهابی تولید می‌کند که باعث ایجاد درد و تورم در محل زخم می‌گردد (۱۱). از سوی دیگر زخم می‌تواند مستعد ابتلا به عفونت شده، بهبود را به تاخیر اندازد و در نهایت ایجاد زخم‌های مزمن و عفونت‌های پایدار نماید. این زخم‌های مزمن در شرایط حاد، منجر به آسیب به ارگان‌ها و حتی مرگ می‌گردد (۱۷). طبق تحقیقات، بسیاری از گیاهان دارویی در روند التیام موثر بوده و از این رو می‌توانند در درمان زخم مفید باشند. در واقع گیاهان این کار را از طریق سایت‌های هدف متفاوتی انجام می‌دهند (۴). یکی از این گیاهان دارویی سنتی، گل راعی (*Hypericum perforatum*) جنس مهمی از خانواده Hypericaceae است که حدوداً شامل ۴۸۴ گونه گیاه می‌باشد (۹). گل راعی، گیاه است علفی چند ساله و دارای گل‌های زرد بوده و بومی اروپا، غرب آسیا و شمال آفریقا می‌باشد با این حال، در آمریکا و استرالیا نیز به طور طبیعی دیده می‌شود (۱۶). تاثیر عصاره متانولی بخش‌های هوایی این گیاه در مطالعات بسیاری از نظر التیام انواع زخم در محیط *In vivo* بررسی شده است (۲۳). این اولنات می‌تواند به عنوان یک داروی خانگی محبوب در بهبود جراحات، سوختگی‌های سطحی و هم‌چنین زخم‌های داخلی معده به کار برده شود (۲۴).

مواد و روش کار

روش عصاره‌گیری و آماده‌سازی پماد: پس از چیدن، شستشو و آماده‌نمودن، سرشاخه‌های گلدار گیاه گل راعی در سایه خشک شد و پس از خرد کردن، عصاره‌گیری شدند. سپس عصاره خالص بدست آمده، به نسبت ۰/۷۵ و ۳ گرم،

میکروتوم مقاطعی به ضخامت ۵ میکرون تهیه و به روش هماتوکسیلین-ائوزین (جهت شمارش سلولی) رنگ آمیزی گردید. در این بررسی تعداد لکوسیت‌ها و سایر پارامترهای نشان دهنده پیشرفت ترمیم بر اساس رتبه بندی گزارش می‌شد. این پارامترها عبارت بودند از: پرخونی بافت، نوزایش عروقی، لکوسیت‌ها (سلول‌های نوتروفیل و لنفوسیت)، میزان فیروبلاست، لایه شاخی و ضخامت آن، حجم توده کلاژن و میزان بلوغ کلاژن. بدین ترتیب که، به عنوان مثال، اگر در ناحیه مورد مطالعه، بیش از ۹۰ درصد از سلول‌های شمارش شده را لکوسیت‌ها تشکیل دهند به آن رتبه چهارم مثبت داده میشود و اگر بین ۶۰ تا ۹۰ درصد باشد، رتبه سه مثبت، در صورتی که بین ۴۰ تا ۶۰ درصد باشد، رتبه دو مثبت و بین ۱۰ تا ۴۰ درصد، رتبه یک مثبت و در آخر اگر کمتر از ۱۰ درصد (یا عدم مشاهده) باشد با رتبه منفی گزارش می‌شود.

### نتایج

پس از بررسی نتایج حاصل از پمادهای مختلف حاوی عصاره گل راعی بر پوست موش‌های مورد آزمایش مشاهده گردید در گروه‌های ۱ درصد میزان پرخونی در نمونه‌ها، در ابتدا حد متوسطی داشت که این میزان از ابتدای هفته دوم به شدت کاهش یافت، و در این میان، این گروه بهترین شرایط را نسبت به گروه پماد ۲ درصد و گروه کنترل از این لحاظ دارا بودند. اما در گروه پماد ۲ درصد، پرخونی در ابتدا یک روند متوسط داشت، که با شروع هفته سوم کاهش یافت (جدول ۱).

از لحاظ نوزایش عروقی در نمونه‌های کنترل، در هفته اول میزان نوزایش عروقی بسیار کم بوده و در هفته دوم افزایش چشمگیری می‌یابد و با نزدیک شدن به هفته سوم با کاهش روند ترمیمی میزان آن کاملاً کم می‌شود. در صورتیکه در پمادهای ۱ درصد از همان هفته اول میزان نوزایش عروقی

نسبتاً بالا بوده و این نسبت همچنان تا هفته سوم در حد نسبتاً متوسطی باقی می‌ماند، ولی در پمادهای ۲ درصد میزان نوزایش عروقی در هفته اول بسیار خوب بوده و با گذشت زمان در هفته دوم میزان آن بیشتر هم می‌شود. ولی در هفته سوم با توجه به اینکه از میزان کلاژن ترشحی به حد زیادی کاسته می‌شود، به همین میزان نوزایش عروقی نیز کاهش یافته که این امر به دلیل کاهش پرخونی در بافت، تاثیر مثبتی در روند ترمیم خواهد داشت. عموماً استفاده از این پمادها تا حدی در روزهای اولیه از شدت عفونت زخم حاصله نسبت به گروه کنترل کاسته است. به طوریکه با توجه به جدول ۱، میزان حضور نوتروفیل‌ها در گروه کنترل نسبت به گروه‌های دیگر به مراتب در روزهای ابتدایی بیشتر است، که در این میان پماد ۱ درصد تاثیر بهتری را نسبت به پماد ۲ درصد از خود نشان داده است.

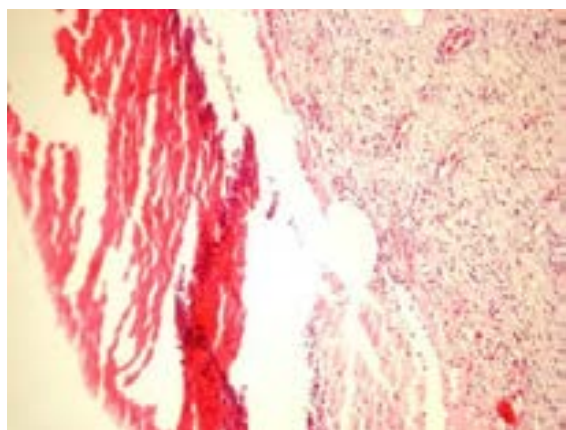
در بررسی نمونه‌های به دست آمده از لحاظ تراکم سلولی در بافت همبند که عمدتاً در روند ترمیم سلول‌های فیروبلاست و میوفیروبلاست بیشترین اهمیت را دارند، می‌توان مشاهده نمود که روند فیروپلازی در هنگام استفاده از پمادهای ۱ درصد تا پایان دوره یک حد متوسط و نرمالی را داشته است. و این حالت در پماد ۲ درصد نیز دقیقاً به همین شکل است. اما در بررسی فیروپلازی در نمونه‌های کنترل مشاهده می‌گردد که روند فیروپلازی در هفته اول بسیار ضعیف بوده و با نزدیک شدن به روز ۲۱ رفته رفته افزایش می‌یابد، که دقیقاً همین الگو در ترشح کلاژن نیز مشاهده می‌شود. در مورد میزان کلاژن ترشحی در پمادهای مورد استفاده نیز دقیقاً هماهنگی بین میزان کلاژن با فیروپلازی به چشم می‌خورد. در رابطه با ضخامت لایه پوششی، نمونه‌های کنترل ابتدا بسیار ضعیف عمل کرده و از اواسط هفته دوم به بعد تشکیل اپیتلیوم در آنها آغاز گردید و کلاً تا پایان روز ۲۱ نیز از حد متوسط تجاوز نمود. در صورتیکه به طور کلی

بررسی اثرات هیستوپاتولوژیک عصاره هیدروالکی سرشاخه گلدار گل راعی (*Hypericum perforatum*) بر روند...

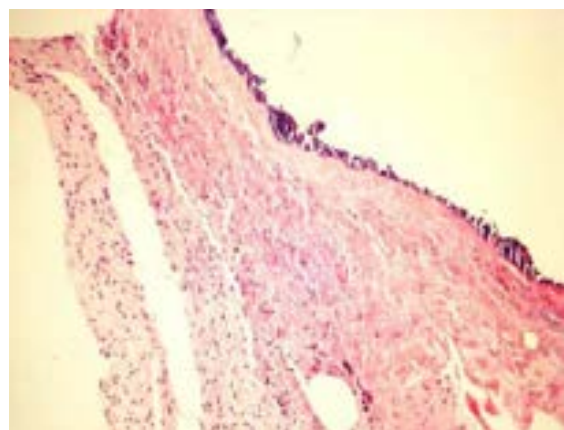
در مورد استفاده از پمادهای ۱ و ۲ درصد، با این همه که از ابتدای هفته دوم ضخامت اپیتلیوم بسیار خوب بود و این کیفیت تا پایان هفته سوم نیز به چشم می‌خورد و به لایه شاخی تشکیل شده نیز ارتباط دارد.

جدول ۱- نتایج حاصل از برآوردهای بررسی آسیب شناختی گروه‌های مختلف

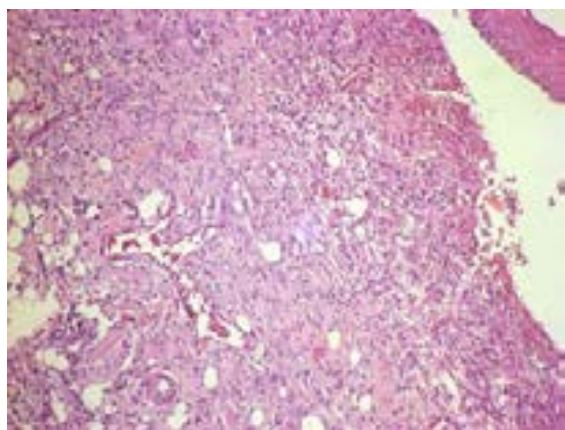
روز نمونه برداری	گروه‌های مورد آزمایش	میزان خونریزی	میزان لکوسیتوز	میزان نوزایش عروقی	تولید و ضخامت بافت شاخی	میزان فیبروپلازی	میزان حجم ترشحاتی و باندل شدن کلاژن
روز سوم	کنترل	+++	+++ (نوتروفیل)	+	-	+	-
	پماد ۱٪	++	+++ (نوتروفیل)	++	-	++	-
	پماد ۲٪	++	+++ (نوتروفیل)	++	-	++	-
روز هفتم	کنترل	+++	+++ (نوتروفیل)	++	+	+	+
	پماد ۱٪	++	++ (نوتروفیل)	+++ / +++	+	++	++
	پماد ۲٪	++	++ (نوتروفیل) + +++ (لنفوسیت)	+++ / +++	++	+++	++
روز چهاردهم	کنترل	+	++ (نوتروفیل)	+++	++	+++	++
	پماد ۱٪	+	++ (نوتروفیل) + (لنفوسیت)	++	++ / +++	+++	+++
	پماد ۲٪	+	++ (لنفوسیت)	+++	+++	+++ / ++++	+++ / ++++
روز بیست و یکم	کنترل	-	++ (لنفوسیت)	-	++	++	++
	پماد ۱٪	-	++ (لنفوسیت)	+	++	++	++
	پماد ۲٪	-	++ (لنفوسیت)	++	++	++	++



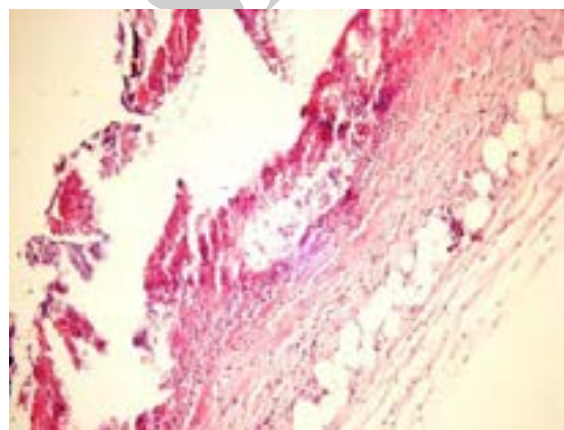
تصویر ۴- نمای ریزیبی پماد ۱ درصد تهیه شده در روز هفتم پس از جراحی، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین (درشت‌نمایی ۱۰۰)



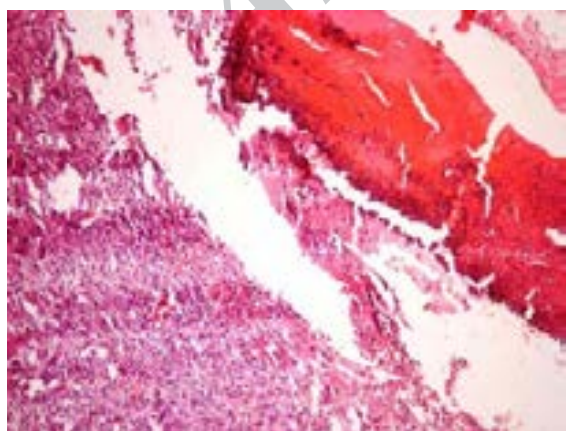
تصویر ۱- نمای ریزیبی پماد ۱ درصد تهیه شده در روز سوم پس از جراحی، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین (درشت‌نمایی ۴۰)



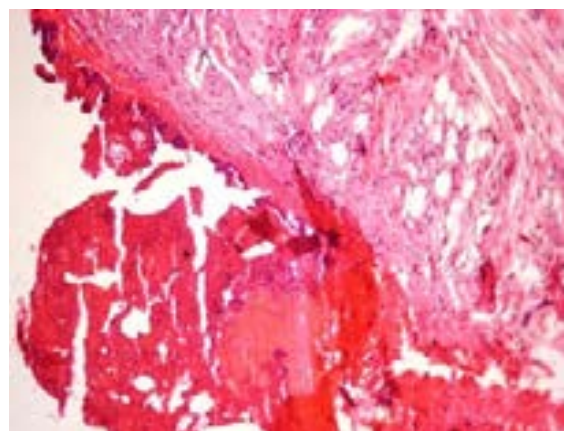
تصویر ۵- نمای ریزیبی پماد ۲ درصد تهیه شده در روز هفتم پس از جراحی، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین (درشت‌نمایی ۱۰۰)



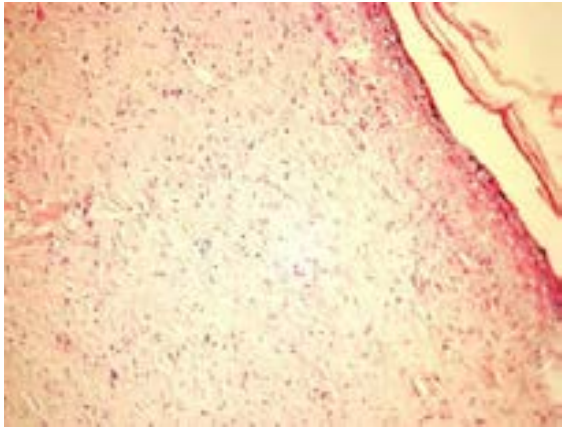
تصویر ۲- نمای ریزیبی پماد ۲ درصد تهیه شده در روز سوم پس از جراحی، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین (درشت‌نمایی ۴۰)



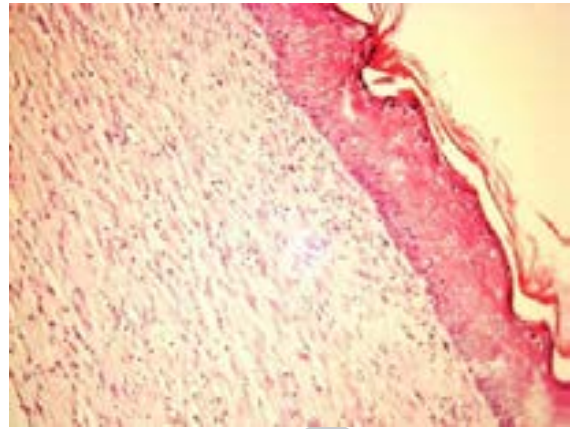
تصویر ۶- نمای ریزیبی نمونه کنترل تهیه شده در روز هفتم پس از جراحی، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین (درشت‌نمایی ۱۰۰)



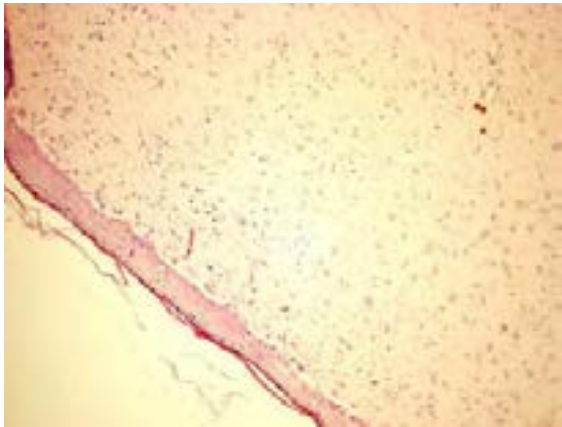
تصویر ۳- نمای ریزیبی نمونه کنترل تهیه شده در روز سوم پس از جراحی، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین (درشت‌نمایی ۴۰۰)



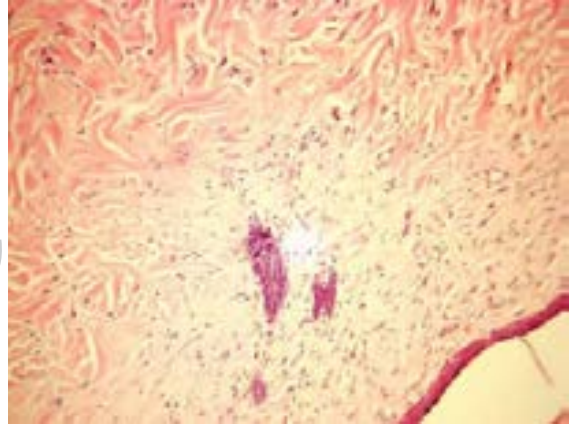
تصویر ۱۰- نمای ریزبینی پماد ۱ درصد تهیه شده در روز بیست و یکم پس از جراحی، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (درشت‌نمایی ۴۰)



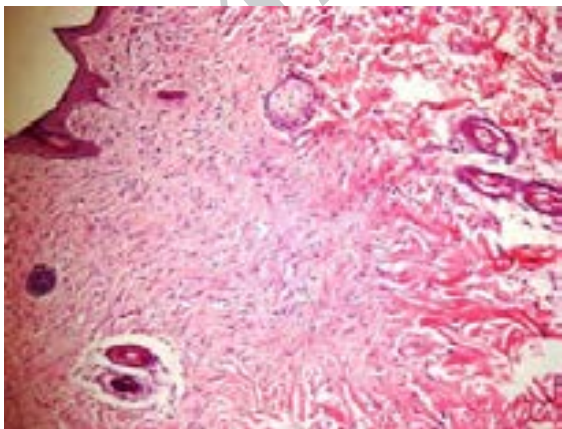
تصویر ۷- نمای ریزبینی پماد ۱ درصد تهیه شده در روز چهاردهم پس از جراحی، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (درشت‌نمایی ۴۰)



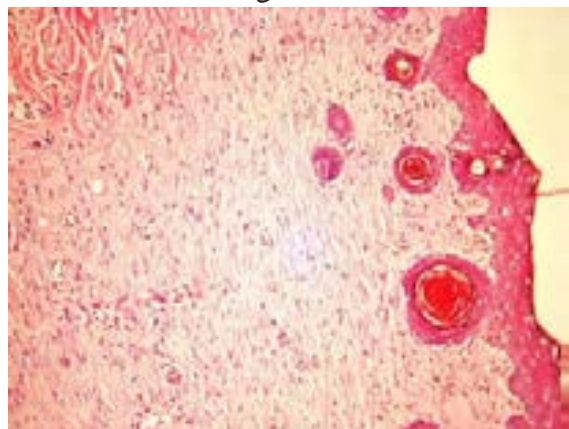
تصویر ۱۱- نمای ریزبینی پماد ۲ درصد تهیه شده در روز بیست و یکم پس از جراحی، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (درشت‌نمایی ۴۰)



تصویر ۸- نمای ریزبینی پماد ۲ درصد تهیه شده در روز چهاردهم پس از جراحی، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (درشت‌نمایی ۴۰)



تصویر ۱۲- نمای ریزبینی نمونه کنترل تهیه شده در روز بیست و یکم پس از جراحی، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (درشت‌نمایی ۱۰۰)



تصویر ۹- نمای ریزبینی نمونه شاهد تهیه شده در روز چهاردهم پس از جراحی، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین (درشت‌نمایی ۴۰)

## بحث و نتیجه‌گیری

التیام زخم مجموعه‌ای از وقایع سلولی و مولکولی است که مستلزم جذب سلول‌ها به محل زخم، تزاید سلولی و سنتز و تجمع ماده زمینه‌ای جدید بافت همبندی می‌باشد. اگر چه این روند به طور طبیعی در زخم‌ها شروع شده و تداوم می‌یابد ولی هم از نظر سرعت و هم از نظر کیفیت بافت التیامی، نتیجه این فرایند طبیعی همواره مطلوب نمی‌باشد و به همین دلیل تحقیقات و مطالعات زیادی در جهت تاثیرگذاری مثبت و یا جلوگیری از تاثیر عوامل منفی بر این روند از هر دو جنبه سرعت تشکیل و کیفیت مناسب بافت التیامی انجام شده است. در این زمینه، عصاره گل راعی به دلیل دارا بودن خواص بیولوژیک مفید بیشماری مانند درمان مشکلات گوارشی، عوارض عضلانی، آسیب‌های سطحی، افسردگی، بی‌قراری، عصبانیت، تشنج و بی‌خوابی و نیز وجود آثاری چون آثار ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدان، تب‌بری، رفع‌کننده التهاب سرخرگ‌ها، ضدتوموری، ضد انگلی، مدر، ضد عفونی‌کننده مجاری ادراری و صفراوی و مهمتر از همه درمان زخم‌ها و بیماری‌های پوست مورد توجه واقع گردید. چنانکه نتایج تحقیقات Torrai و همکارانش مبین آثار شفابخش این عصاره در درمان زخم‌های ناشی از فشار، بر پایه افزایش میزان گردش خون مویرگی بستر زخم، می‌باشد (۲۵) و نیز مشاهدات بالینی Schempp و همکاران، اثر درمانی عصاره فوق را در بیماری‌های پوستی، تایید می‌نماید (۱۸ و ۱۹).

اگرچه تنها سرشاخه گلدار گل راعی در طب گیاهی اروپا و طب سنتی ترکیه به منظور بهبود زخم مورد استفاده قرار گرفته است، با این حال چندین گونه دیگر از گل راعی برای درمان زخم در خارج از این محدوده‌های جغرافیایی گزارش شده است. Mukherjee (H. patulum, H. hookerianum) و همکارانش تاثیر عصاره متانولی این گیاه را در شرایط *In vivo* به شکل مدل برشی در رت‌ها مورد بررسی قرار دادند. متعاقب این آزمایش آنها، بهبود در توانایی انقباض زخم، بازسازی

بافت، استحکام کششی همزمان با زمان مناسب اپیتلیزاسیون را گزارش نمودند (۱۹ و ۱۴). در مطالعه حاضر تاثیر گیاه گل راعی بر بهبود زخم و فعالیت ضد التهابی بررسی شده است. این تحقیق همچنین شواهد جدیدی دال بر وجود ترکیبات فعال در گل راعی بر بهبود زخم را ارائه می‌نماید. به تازگی Maisenbacher و Kovar ترکیبات عمده‌ای از عصاره روغنی گل راعی را بوسیله TLC و HPLC استخراج نمودند. آنها به میزان زیادی هایپرفورین یافتند در حالی که هایپرسیسین یافت نشد و آشکار شد که احتمالاً هایپرفورین جزء فعال بهبود دهنده زخم در گیاه می‌باشد. با این وجود بر خلاف انتظار در مطالعه اخیر هایپرسیسین و فلاونوئیدها (هایپروسید، ایزوکوئرستین و روتین) در تجزیه فعال یافت شدند (۱۵). این امر ممکن است به دلیل استخراج هایپرفورین توسط حلال‌هایی با قطبیت کمتر (هگزان و کلروفرم) در طول تجزیه عصاره باشد. با این وجود، مشخص شد هایپرفورینی که توسط هگزان و کلروفرم استخراج شده است در برابر مدل‌های زخم به شکل غیر فعال یا با فعالیتی ضعیف عمل کرده است. همزمان Maisenbacher و Kovar با آنالیز عصاره روغنی، هایپرفورین را به عنوان ترکیب عمده شناسایی کرده و فرض را بر این گذاشتند که این ماده جزء فعال است، بدون اینکه از روش‌های آزمایشی بیواسی استفاده نمایند (۱۵). علاوه بر این در چندین مطالعه تاثیر ضد التهابی گل راعی مورد ارزیابی قرار گرفته است. Menegazzi و همکارانش تاثیر ضد التهابی عصاره متانولی را در شرایط *In vivo* بر روی مدل ذات‌الریه‌ی ناشی از کاراگینان مطالعه کرده و گزارش نمودند که این فعالیت احتمالاً به دلیل مهار فاکتور هسته‌ای کاپا B و فعالسازی STAT-3 می‌باشد (۱۲). Hammer و همکارانش به علاوه در محیط *In vitro* شواهدی را بیان کردند که فلاونوئیدها (کوئرستین و آمتوفلاون) همراه با سودوهایپرسیسین و هایپرفورین احتمالاً ترکیبات اصلی ضد التهاب باشند (۶). این ترکیبات مهار تولید واسطه‌های پیش التهابی نظیر پروستاگلاندین (E2 (PGE2)، فاکتور نکروز



و افزایش بقای فیبرهای کلاژنی می‌گردد، به خوبی شناخته شده‌اند (۸ و ۲۰).

به هر حال نتایج مطالعه حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی سرشاخه گلدار گیاه گل راعی، در ارزیابی کیفی، موجب بروز اثرات مثبت آن در روند التیام زخم‌های تمام ضخامت می‌باشد. در مجموع پماد ۲ درصد از لحاظ تاثیرگذاری نسبت به گروه کنترل بسیار بهتر بوده و تا حدودی نسبت به گروه پماد ۱ درصد نیز بهتر عمل کرد، اما اختلاف نتایج بدست آمده در گروه‌های درمانی در مقایسه با گروه کنترل بسیار چشمگیر بوده است.

#### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از زحمات همکار ارجمند دکتر مهران نصیری، متخصص آسیب شناسی دامپزشکی، و آقای دکتر کیوان رزاقی، عضو ارشد سازمان تحقیقات و منابع طبیعی استان همدان، و همچنین ریاست عالیقدر دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه که در انجام و بررسی این مطالعه تجربی در غالب پایان نامه دکتری حرفه‌ای دامپزشکی با اینجانب همکاری‌های لازم را مبذول فرموده اند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

دهنده تومور آلفا (TNF  $\alpha$ ) و اینترلوکین-۱۰ (IL-10) را از خود نشان می‌دهند، در حالی که افزایش واسطه‌های مهار التهاب دیده نمی‌شود. دریافت شده که هایپرفورین به عنوان یک مهار کننده دو منظوره سیکلواکسیژناز-۱ و ۵-لیپوکسیژناز عمل می‌نماید (۱). مطالعه اخیر شواهد بیشتری را از تاثیر ضد التهابی گل راعی از طریق ارزیابی تاثیرات مهاری عصاره‌ها و فراکسیون ناشی از اسید استیک در افزایش نفوذپذیری عروق ارائه می‌نماید. از سوی دیگر، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گونه‌های گل راعی دارای خواص ضد باکتریایی و ضد ویروسی قابل توجهی می‌باشند (۲ و ۳) که ممکن است در فعالیت بهبود زخم درگیر شوند. هدف اولیه در مدیریت زخم، حفظ زخم از عفونت و عوارض ناشی از آن است. ترکیباتی که احتمالاً به بهبود سریعتر زخم کمک می‌نمایند، همواره برای کمک به بهبود سریع مورد نیاز می‌باشند (۲۱). بهبود زخم یک پاسخ طبیعی به آسیب پوست است که شامل فازهای تعاملی پیچیده‌ای از التهاب، تزیاد و بازسازی می‌باشد. پاسخ اولیه دوره بهبود، التهاب است که به عنوان یک مکانیسم دفاع بافتی، مقاومت نسبت به آلودگی‌های میکروبی فراهم می‌نماید (۱۰). به نظر می‌رسد فعالیت ضد التهابی گیاه مذکور از نظر فرآیند بهبود زخم و بویژه در اولین گام از فازها بحث برانگیز باشد. در واقع، مدت زمان طولانی فاز التهابی موجب تاخیر در فرآیند بهبود می‌گردد. به منظور کوتاه شدن دوره درمان و همچنین برای به حداقل رساندن میزان درد و اسکار، فعالیت ضد التهابی مورد نیاز است (۲۱). نتایج ما نشان می‌دهد که گل راعی طول دوره التهاب را کاهش داده و موجب توزیع مقاومت در برابر عفونت می‌گردد. احتمالاً گیاه مذکور سدی را در مقابل آلودگی میکروبی در شروع دوره بهبود زخم فراهم می‌نماید. از آنجایی که گونه‌های گل راعی دارای بنیان‌های فعال ضد باکتریایی نظیر هایپرفورین و فلاونوئیدها می‌باشند، احتمالاً سبب بهبود بهتر و سریعتر زخم می‌گردند (۳ و ۷). فلاونوئیدها از نظر ترکیبات فعال آنتی اکسیدان مسئول مهار پراکسیداسیون لیپیدی که منجر به ممانعت از آسیب سلولی

## References

1. Albert, D., Zündorf, I., Dingermann, T., Müller, W.E., Steinhilber, D., Werz, O. (2002) Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochemical pharmacology*. 64(12): p. 1767-1775.
2. Andersen, D.O., Weber, N.D., Wood, S.G., Hughes, B.G., Murray, B.K., North, J.A. (1991) In vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives. *Antiviral research*. 16(2): p. 185-196.
3. Cecchini, C., Cresci, A., Coman, M.M., Ricciutelli, M., Sagratini, G., Vittori, S., Lucarini, D., Maggi, F. (2007) Antimicrobial activity of seven *Hypericum* entities from central Italy. *Planta medica*. 73(6): p. 564.
4. Cushnie, T., and Lamb, A.J. (2005) Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*. 26(5): p. 343-356.
5. Farahpour M.R., Habibi M., (2012) Evaluation of the wound healing activity of an ethanolic extract of Ceylon cinnamon in mice, *Veterinari Medicina*. 57, (1): 53-57.
6. Hammer, K.D., Hillwig, M.L., Solco, A.K., Dixon, P.M., Delate, K., Murphy, P.A., Wurtele, E.S., Birt, D.F. (2007) Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264. 7 mouse macrophage cells. *Journal of agricultural and food chemistry*. 55(18): p. 7323-7331.
7. Herrera, R., Perez, M., Martin-Herrera, D.A., Lopez-Garcia, R., Rabanal, R.M. (1996) Antimicrobial activity of extracts from plants endemic to the Canary Islands. *Phytotherapy research*. 10(4): p. 364-366.
8. Getie, M., Gebre-Mariam, T., Rietz, R., Neubert, R.H. (2002) Evaluation of the release profiles of flavonoids from topical formulations of the crude extract of the leaves of *Dodonaea viscosa* (Sapindaceae). *Die Pharmazie*. 57(5): p. 320.
9. Guedes, A.P., Franklin, G., and Fernandes-Ferreira, M. (2012) *Hypericum* sp.: essential oil composition and biological activities. *Phytochemistry Reviews*. 11(1): p. 127-152.
10. Kondo, T. (2007) Timing of skin wounds. *Legal Medicine*. 9(2): p. 109-114.
11. Kumar, B., Vijayakumar, M., Govindarajan, R., Pushpangadan, P. (2007) Ethnopharmacological approaches to wound healing exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology*. 114(2): p. 103-113.
12. Maisenbacher, P., and Kovar K.A. (1992) Analysis and stability of *Hyperici oleum*. *Planta medica*. 58(04): p. 351-354.
13. Menegazzi, M., Di Paola, R. Mazzon, E. Muià, C. Genovese, T. Crisafulli, C. Suzuki, H. Cuzzocrea, S. (2006) *Hypericum perforatum* attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 40(5): p. 740-753.
14. Mukherjee, P.K. and Suresh, B. (2000) The evaluation of wound-healing potential of *Hypericum hookerianum* leaf and stem extracts. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 6(1): p. 61-69.
15. Mukherjee, P.K., Verpoorte R., and Suresh B. (2000) Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: Hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 70(3): p. 315-321.
16. Peron, A.P., Mariucci, R.G., de Almeida, I.V., Düsmann, E., Mantovani, M.S., and Pimenta V.E. (2013) Vicentini Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity and antimutagenicity of a natural antidepressant, *Hypericum perforatum* L. (St. John's

- wort), on vegetal and animal test systems. BMC complementary and alternative medicine. 13(1): p. 97.
17. Roberts, M., Black, K.W., Santamauro, J.T., Zaloga, G.P. (1998) Dietary peptides improve wound healing following surgery. Nutrition. 14(3): p. 266-269.
18. Schempp, C., Ludtke, R., Winghofer, B., and Simon J.C. (2000) Effect of topical application of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin sensitivity to solar simulated radiation. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 16(3): p. 125-128.
19. Schempp, C.M., Windeck, T., Hezel, S. and Simon, J.C. (2003) Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream—a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. Phytomedicine. 10: p. 31-37.
20. Shetty, S., Udupa, S., and Udupa, L. (2008) Evaluation of antioxidant and wound healing effects of alcoholic and aqueous extract of *Ocimum sanctum* Linn in rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 5(1): p. 95-101.
21. Singer, A.J. and Clark, R. (1999) Cutaneous wound healing. N Engl J Med. 341(10): p. 738-746.
22. Strodbeck, F. (2001) Physiology of wound healing. Newborn and infant nursing reviews. 1(1): p. 43-52.
23. Süntar, I.P., Akkol, E.K., Yilmazer, D., (2010) Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. Journal of ethnopharmacology. 127(2): p. 468-477.
24. Süntar, I., Akkol E.K., Keleş, H., Oktem. A., Can K.H., Yeşilada E. (2011) A novel wound healing ointment: a formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. Journal of ethnopharmacology. 134(1): p. 89-96.
25. Torrai Bou, J., Rueda Lopez J., and Gomez S.T., Topical administration of an hyperoxygenated fatty acid compound. Preventive and curative effects on pressure ulcer. Rev Enferm, 2003. 26(1): p. 54-61.