

The Effect of Quercetin on Skin Wound Healing in Dexamethasone-Treated Rats

Hakimeh Koochpayma¹, Iran Goudarzi^{2*}, Mahmoud Elahdadi Salmani², Kataneh Abrari²,
Taghi Lashkarbolouki³

1- Faculty of Biology, Damghan University, Damghan, Iran.

2- Department of Physiology, Damghan University, Damghan, Iran.

3- Department of Biochemistry, Damghan University, Damghan, Iran.

Received: 18 April 2015, Accepted: 12 Aug 2015

Abstract

Background: Corticosteroids as dexamethasone are used for treating non-specific inflammatory diseases, however, may result in delayed wound healing due to its catabolic effects in skin. Thus, the purpose of the present study was to investigate the effect of quercetin on delayed wound healing in dexamethasone-treated rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats were used. After dermal incisions within a distance of 1.5 mm to the spinal column (30 mm length), rats were treated with 0.17 mg/kg dexamethasone, 50 mg/kg quercetin or both until 21 days. Wound healing was evaluated by measuring surface area, percentage of healing, wound length, duration of healing, and wound tensile strength.

Results: Our results showed that the duration of wound healing was significantly increased in dexamethasone treated rats in comparison with control group. In contrast, the rate of healing and skin tensile strength in dexamethasone treated rats receiving quercetin was significantly greater than dexamethasone treated group. In addition, the duration of wound healing in the dexamethasone treated group receiving quercetin was less than dexamethasone group.

Conclusion: This study provides some evidence to support the use of quercetin to accelerating wound healing in dexamethasone treated animals. However, Further research is needed to determine the quercetin mechanisms in acceleration of wound healing.

Keywords: Dexamethasone, Quercetin, Rat, Wound healing

*Corresponding Author:

Address: Department of Physiology, Damghan University, Damghan, Iran.

Email: irangoudarzi@du.ac.ir

اثر کوئرتستین بر ترمیم زخم پوستی در موش های صحرایی تیمار شده با دگزامتازون

حکیمه کوه پیمان^۱، ایران گودرزی^{۲*}، محمود اله دادی سلمانی^۲، کتانه ابراری^۲، تقی لشکر بلوکی^۳

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

۳- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۹۴/۵/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: کورتیکواستروئیدها مثل دگزامتازون در درمان بیماری‌های التهابی غیر اختصاصی کاربرد بسیار دارند. با این وجود، این داروها به علت اثرات کاتابولیکی در پوست منجر به تاخیر در ترمیم زخم می‌شوند. از این رو، هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر کوئرتستین بر تأخیر ترمیم زخم در موش‌های تیمار شده با دگزامتازون می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شدند. پس از ایجاد زخم‌های برشی به فاصله ۱/۵ سانتی‌متر از ستون مهره و به طول ۳۰ میلی‌متر، حیوانات به مدت ۲۱ روز تحت تیمار با دگزامتازون (۱۷/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، کوئرتستین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و یا هر دو قرار گرفتند. مراحل بهبودی زخم با اندازه‌گیری درصد بهبودی، طول زخم، مدت بهبودی و مقاومت زخم در برابر کشش ارزیابی گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مدت ترمیم زخم در موش‌های تیمار شده با دگزامتازون در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافته است. در مقابل، سرعت بهبودی و قدرت کشش پوست در موش‌های تیمار شده با دگزامتازون که کوئرتستین دریافت کردند بیشتر بود. به علاوه، مدت ترمیم زخم در گروه تیمار شده با دگزامتازون که کوئرتستین دریافت کردند کمتر از گروه دگزامتازون بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه شواهدی را دال بر تأیید کاربرد کوئرتستین در تسریع ترمیم زخم در حیوانات تیمار شده با دگزامتازون ارائه می‌کند. با این وجود، تحقیقات بیشتری جهت تعیین مکانیسم اثر کوئرتستین در تسریع ترمیم زخم مورد نیاز می‌باشد.

واژگان کلیدی: دگزامتازون، کوئرتستین، موش صحرایی، ترمیم زخم

* نویسنده مسئول: ایران، دامغان، دانشگاه دامغان، گروه فیزیولوژی

Email: irangoudarzi@du.ac.ir

مقدمه

درمان زخم های مزمن مانند زخم های بستر که در بیماری های طولانی مدت ایجاد می شوند و یا بر اثر سوانح مختلف رخ می دهند، پژوهش های بسیاری را به خود جلب کرده است. اگر چه فرآیند ترمیم زخم در افراد معمولاً بدون مشکل پیش می رود، اما همین امر در بیماران با سن بالا که تحت درمان با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی قرار می گیرند و یا بیماران تحت شیمی درمانی موجب زخم های مزمن و دردناک می شود، به طوری که فرایند التهاب در آن ها ادامه دار است (۱). امروزه از کورتیکواستروئیدها مانند هیدروکورتیزون، پردنیزولون، دگزامتازون و غیره به طور فراوان در درمان های ضد التهابی غیر اختصاصی (هم چون زخم های پوستی، گوارشی و غیره)، بیماری های خود ایمنی و آلرژیک استفاده می شود (۲). اما مقادیر اضافی گلوکوکورتیکوئیدها یا قرارگیری مزمن در معرض آن ها باعث مهار شکل گیری استخوان، مهار بازجذب کلسیم، ضعف ماهیچه، تاخیر در ترمیم زخم و افزایش خطر عفونت می شود (۳). استروئیدها تولید IGF-I و TGF- β را در زخم کاهش می دهند و مانع از رسوب کلاژن در هنگام ترمیم زخم می شوند (۴). دگزامتازون یک گلوکوکورتیکوئید قدرت مند است که با نیمه عمر بیولوژیکی نسبتاً طولانی اثرات متعددی روی سیستم ایمنی دارد. تجویز سیستمیک آن با اثرات کاتابولیکی در پوست، کاهش ضخامت لبه زخم و کاهش بازسازی اپیتلیوم منجر به تعویق ترمیم زخم می شود (۵). استفاده مزمن دگزامتازون تولید رادیکال های آزاد سوپر اکسید را از طریق مسیر NADPH اکسیداز افزایش داده و منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می شود و هم چنین باعث تغییرات زیادی در فعالیت آنتی اکسیدان های بدن می گردد (۶). از طرفی استرس اکسیداتیو که به علت زخم ایجاد می گردد، منجر به تولید گونه های فعال اکسیژن شده که در نهایت بهبود زخم را به تاخیر می اندازد (۷). ترمیم زخم به وسیله انواعی از فاکتورهای رشد، سیتوکین ها و هورمون ها صورت می گیرد (۸). اگر چه مطالعات نشان داده که سطح کم گونه های اکسیژن فعال برای میانجی گران

سیگنالینگ داخل سلولی (مرحله التهاب) (۹) و رگ زایی (۱۰) ضروری است، اما به هر حال مقدار اضافی آن زیان آور بوده و باید سریعاً از طریق عوامل آنتی اکسیدانی بدن مثل کاتالاز و پراکسیدازها برداشته شود تا مراحل بعدی ترمیم صورت پذیرد (۱۱). بنابراین کاهش استرس اکسیداتیو در سهولت و کاهش دوره درمان زخم ها می تواند موثر باشد.

کوئرستین یک آنتی اکسیدان شناخته شده با اثرات پاک کنندگی رادیکال های آزاد می باشد که نقش آن در مطالعات مختلف به عنوان ضد التهاب و آلرژی، آنتی ترومبیک و آنتی کاردیوژنیک نشان داده شده است (۱۲). این فلاونوئید فعال زیستی با حفاظت علیه پراکسیداسیون لیپیدی و خاتمه دادن به زنجیره رایکال های آزاد و شلاته کردن یون های فلزی می تواند نقش برجسته ای در ترمیم زخم داشته باشد (۱۳). کوئرستین، فلاونوئیدی است که در بسیاری از میوه ها مثل سیب، کیوی، پیاز و سبزیجات به مقدار فراوان وجود دارد و دارای خاصیت آنتی اکسیدانی است و مصرف آن از طریق رژیم غذایی به سهولت صورت می گیرد (۱۴). بنابراین، با توجه به این که در حال حاضر یکی از مهم ترین راه های درمان بیماری های التهابی استفاده از کورتیکواستروئیدها، مانند دگزامتازون است و با توجه به عوارض جانبی این دارو، تحقیق در یافتن عواملی که از عوارض جانبی آن بکاهد، به ویژه موادی که به طور طبیعی مصرف شوند، ضروری به نظر می رسد. هدف از این تحقیق، بررسی اثر کوئرستین در ترمیم زخم های پوستی در موش های تحت تیمار با دگزامتازون می باشد.

مواد و روش ها

حیوانات

در این تحقیق تجربی، موش های صحرائی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم که از مرکز انستیتوی پاستور کرج خریداری گردیدند، مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در قفس های انفرادی با درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتی گراد و سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و هیچ گونه محدودیتی از نظر مصرف

ارزیابی ترمیم زخم

برای ارزیابی ترمیم زخم از چندین پارامتر مانند مساحت و درصد بهبودی زخم در روزهای مختلف، اندازه طول زخم و طول دوره بهبودی در گروه های کنترل و آزمون استفاده شد. از تقسیم سطح زخم در هر روز معین به سطح زخم در روز صفر، نسبت اندازه در آن روز خاص به دست می آید که به صورت درصد نشان داده می شود. تفاوت این درصد با عدد ۱۰۰ نشان دهنده درصد بهبودی در آن روز خاص می باشد. جهت بررسی ماکروسکوپی، سطح و طول زخم ها در روزهای صفر، ۴، ۸، ۱۲، ۱۶ و ۲۱ اندازه گیری شد.

مساحت زخم ها با ترسیم ابعاد زخم روی پلاستیک شفاف و بعد انتقال به کامپیوتر با دستگاه اسکنر از طریق نرم افزار اتو کد محاسبه شد. مدت زمانی که طول کشید تا زخم کاملاً بسته شد و به حالت صفر رسید، به عنوان طول دوره بهبودی در نظر گرفته شد.

گروه های آزمایش

۱- گروه کنترل: در این گروه پس از ایجاد زخم، سطح و طول زخم در روزهای صفر، ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ اندازه گیری شد.
۲- گروه دگزامتازون: این گروه، یک روز پس از ایجاد زخم، دگزامتازون را به صورت داخل ماهیچه ای روزانه یک بار به مدت ۲۱ روز دریافت کردند. موارد ذکر شده برای ارزیابی زخم مثل گروه کنترل انجام شد.

۳- گروه دگزامتازون-کوئرستین: این گروه، یک روز پس از ایجاد زخم، روزانه یک بار دگزامتازون را به صورت داخل ماهیچه ای و کوئرستین را به صورت داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز دریافت کردند. موارد ذکر شده برای ارزیابی زخم مثل گروه کنترل انجام شد.

۴- گروه کوئرستین: این گروه، یک روز پس از ایجاد زخم، روزانه یک بار کوئرستین را به صورت داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز دریافت کردند. موارد ذکر شده برای ارزیابی زخم مثل گروه کنترل انجام شد.

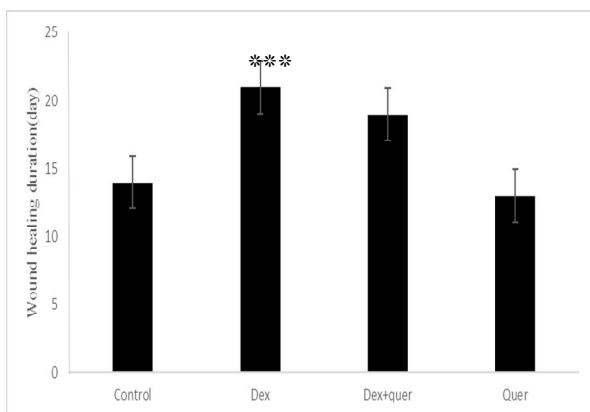
آب و غذا نداشتند. قبل از شروع آزمایشات، تقریباً یک هفته به آن ها اجازه داده شد تا به محل جدیدشان عادت کنند. آزمایش ها با رعایت قوانین حقوق حیوانات مصوب دانشگاه دامغان انجام شد.

ایجاد زخم پوستی

برای ایجاد زخم، ابتدا حیوان را بی هوش نموده و برای ایجاد بی هوشی از داروی کتامین با غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم زایلازین به صورت داخل صفاقی استفاده شد. سپس موهای پشت حیوان کاملاً تراشیده شده و جهت ضد عفونی پشت حیوان، پوست آن کاملاً با پنبه و الکل تمیز گردید (شکل ۱). پس از آن زخم های برشی کاملاً عمقی به طول ۳۰ میلی متر در ناحیه پاراورتبرال به فاصله ۱/۵ سانتی متر از خط وسط پشت ایجاد گردید. پس از ایجاد زخم، طول و سطح زخم ها اندازه گیری شد تا در روزهای بعد تغییرات اندازه زخم بین گروه ها مقایسه گردد (۱۵). سپس، از روز بعد از ایجاد زخم، به مدت ۲۱ روز دگزامتازون (۰/۱۷ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل عضله (۷) و کوئرستین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی (۱۶) تزریق گردید و گروه کنترل نیز حلال کوئرستین را دریافت کرد.

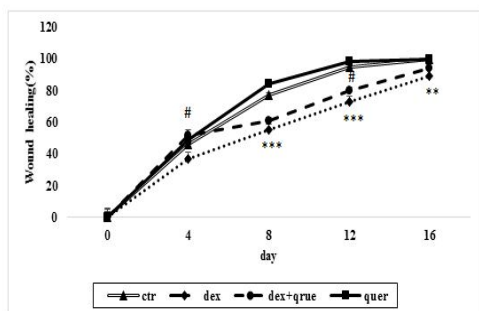


شکل ۱. یک زخم با ضخامت کامل پوست به فاصله ۱/۵ سانتی متر موازی با ستون مهره و به طول ۳۰ میلی متر در پشت و طرف راست هر حیوان ایجاد شد.



نمودار ۱. مقایسه مدت زمان ترمیم زخم در گروه های آزمایش همان طور که در نمودار ۱ مشخص است، مدت ترمیم زخم در گروه دریافت کننده دگزامتازون از افزایش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.001$) برخوردار است و کوئرستین توانسته ترمیم را تسریع نماید. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده اند و تعداد موش ها در هر گروه ۱۰ سر می باشد.

مقایسه درصد بهبودی زخم در روزهای ۸ و ۱۲ و ۱۶ نشان داد که گروه دگزامتازون افزایش معنی داری در روزهای ۸ و ۱۲ ($p < 0.001$) و ۱۶ ($p < 0.01$) نسبت به گروه کنترل دارد و این حاکی از به تاخیر افتادن میزان ترمیم در این روزها در گروه دگزامتازون می باشد. هم چنین درصد بهبودی در روزهای ۴ و ۱۲، افزایش معنی داری در گروه دریافت کننده کوئرستین + دگزامتازون در مقایسه با گروه دگزامتازون دارد ($p < 0.05$) که نشان دهنده تاثیر کوئرستین در تسریع ترمیم زخم است (نمودار ۲).



نمودار ۲. مقایسه درصد بهبودی زخم بین گروه های آزمایش همان طور که در شکل مشخص است، درصد بهبودی زخم در گروه دریافت کننده دگزامتازون کاهش معنی داری در مقایسه با کنترل نشان داد ($p < 0.05$ ، $p < 0.001$) و کوئرستین توانسته بهبودی زخم را تسریع کند. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده اند و تعداد موش ها در هر گروه ۱۰ سر می باشد.

اندازه گیری قدرت کشش پوست

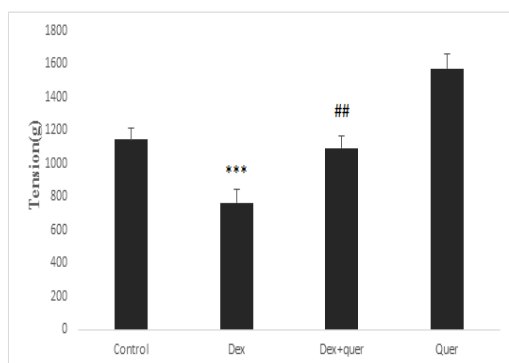
برای بررسی کیفیت بافت ترمیم یافته، آزمایش کشش سنجی انجام شد. بدین منظور، در بیست و هفتمین روز از شروع زخم، موش ها با کلروفرم قربانی شدند و نواری از پوست به عرض ۱ سانتی متر و طول ۵ سانتی متر عمود بر طول زخم جدا گردید و دو طرف نوار به گیره متصل شد. یک گیره ثابت شد و دیگری به ظرف حاوی آب که قطره قطره آب به آن اضافه می شد، وصل گردید. افزایش تدریجی وزن ظرف سبب افزایش نیروی کشش پوست در ناحیه التیام یافته گردید. در انتها با اندازه گیری وزن ظرف حاوی آب، نیروی کشش به دست آمد (۱۷).

تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع آوری داده های مورد نظر، جهت تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده گردید. داده های مربوط به طول دوره بهبودی زخم و قدرت کشش بر اساس تحلیل واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه داده های مربوط به طول و درصد بهبودی در روزهای مختلف از تحلیل واریانس دو طرفه و آزمون LSD استفاده شد و در تمام آزمون ها سطح معنی داری برابر با $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

بر اساس داده ها، نمودار ۱ بیان گر افزایش معنی دار مدت ترمیم زخم در گروه دریافت کننده دگزامتازون در مقایسه با گروه کنترل است ($p < 0.001$) که نشان دهنده تاخیر ترمیم زخم در این گروه می باشد. مقایسه گروه دریافت کننده کوئرستین + دگزامتازون و گروه دگزامتازون نشان داد که تفاوت معنی داری در مدت ترمیم زخم بین این دو گروه وجود ندارد، اگر چه ترمیم زخم در گروه دریافت کننده کوئرستین ۳ روز تسریع گردید.



نمودار ۴. مقایسه کشش پوست در گروه های آزمایش قدرت کشش پوست در گروه دگزامتازون در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.01$) کاهش معنی داری را نشان داد. قدرت کشش در گروه دگزامتازون+ کوئرستین در مقایسه با گروه دگزامتازون ($p < 0.01$) از افزایش معنی داری برخوردار بود. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده اند و تعداد موش ها در هر گروه ۱۰ سر می باشد.

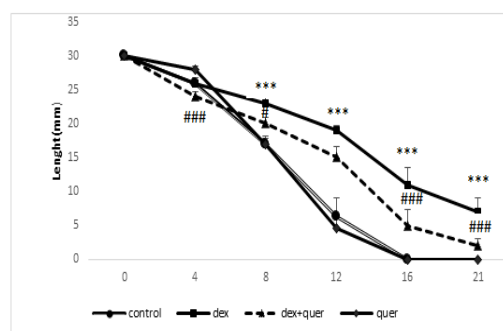
بحث

در این مطالعه، اثرات کوئرستین را بر تأخیر ترمیم زخم ناشی از مصرف دگزامتازون بررسی نمودیم. نتایج نشان داد که دگزامتازون ترمیم زخم را به میزان زیادی نسبت به گروه کنترل به تعویق می اندازد. هم چنین در گروه تیمار شده با کوئرستین و دگزامتازون ترمیم زخم حداقل ۳ روز تسریع گردید. داده های حاصل از مساحت سطح زخم، مدت ترمیم زخم و کشش زخم همه حاکی از اثر بهبود دهندگی کوئرستین می باشند.

کورتیکواستروئیدها به صورت رایج برای رفع التهاب در زخم های پوستی، گوارشی و بیماری های آلرژیک تجویز می شوند (۱).

چندین مطالعه نشان داده که دگزامتازون به عنوان داروی ضد التهابی غیر اختصاصی، ترمیم زخم را به تعویق می اندازد. البته مطالعات در این زمینه محدود و نتایج ضد و نقیض می باشند. به عنوان مثال، در یک مطالعه انسانی که توسط راشمی مادان در سال ۲۰۰۴ صورت گرفته است در بیماران تحت جراحی تیمار شده با دگزامتازون تأخیر ترمیم زخم مشاهده نشد (۱۸). اما با توجه به این که سطح بالای کورتیکواستروئیدها بعد از جراحی باعث تأخیر در ظاهر شدن سلول های ضد التهابی و فیبروبلاست ها می شود و از رسوب مواد انعقادی و کلاژن جلوگیری کرده و مانع

نتایج مقایسه داده های طول زخم ها نشان داد که در روزهای ۸، ۱۲، ۱۶، و ۲۱ افزایش معنی داری بین گروه کنترل و گروه دگزامتازون وجود دارد ($p < 0.01$) که بر تأخیر ترمیم زخم در گروه دگزامتازون دلالت دارد. همان طور که نمودار ۳ نشان می دهد، طول زخم در گروه دریافت کننده کوئرستین+ دگزامتازون کاهش معنی داری در روزهای ۴، ۱۲، و ۱۶ در مقایسه با گروه دگزامتازون دارد و هم چنین تفاوت معنی داری از نظر طول زخم بین دو گروه کنترل و کوئرستین مشاهده نمی گردد.



نمودار ۳. مقایسه طول زخم بین گروه های آزمایش همان طور که این نمودار نشان می دهد، طول زخم در گروه دگزامتازون کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.01$) دارد و گروه دگزامتازون+ کوئرستین از کاهش معنی داری نسبت به گروه دگزامتازون ($p < 0.05$ و $p < 0.01$) برخوردار است. علاوه بر این تفاوت معنی داری از لحاظ طول زخم بین دو گروه کنترل و کوئرستین وجود ندارد. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده اند و تعداد موش ها در هر گروه ۱۰ سر می باشد.

نمودار ۴ بیان گر کاهش معنی دار قدرت کشش پوست در گروه دگزامتازون در مقایسه با گروه کنترل است ($p < 0.01$)، در حالی که کوئرستین توانست قدرت کشش پوست را در گروه دریافت کننده کوئرستین و دگزامتازون در مقایسه با گروه دگزامتازون به طور معنی دار افزایش دهد ($p < 0.01$). هم چنین تفاوت معنی داری در قدرت کشش پوست بین دو گروه کنترل و دریافت کننده کوئرستین وجود نداشت.

دارد. افزایش میزان کشش در ناحیه زخم بهبود یافته در گروه دریافت کننده کوئرستین+دگزامتازون نیز نشان دهنده استحکام پوست در این گروه نسبت به گروه دگزامتازون است که می تواند موید ترمیم سریع تر زخم در این گروه باشد.

نتیجه گیری

در این تحقیق مشاهده شد که کوئرستین می تواند ترمیم زخم را در گروه تیمار شده با دگزامتازون تسریع کند. کوئرستین احتمالاً با برطرف کردن عوارض دگزامتازون و با تقویت سیستم آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو می تواند تاخیر به وجود آمده در ترمیم زخم را جبران کند و بهبودی زخم را تسریع نماید. جهت یافتن مکانیسم های عمل کوئرستین در تسریع ترمیم زخم نیاز به سنجش مارکرهای استرس اکسیداتیو می باشد تا مکانیسم ها به طور دقیق مشخص گردند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری و حمایت های مالی دانشگاه دامغان در فرآیند انجام این تحقیق صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایند.

منابع

1. Reed BR, Clark RA. Cutaneous tissue repair: practical implications of current knowledge. II. Journal of the American Academy of Dermatology. 1985; 13(6):919-41.
2. Poornajafi H. Effect wound healing cutanus of Betadin in big white mice. Magezin on medicin scince of Babol. 2007.p.7-12.
3. Pazirandeh A, Xue Y, Prestegaard T, Jondal M, Okret S. Effects of altered glucocorticoid sensitivity in the T cell lineage on thymocyte and T cell homeostasis. The FASEB Journal. 2002; 16(7):727-9.
4. Wicke C, Halliday B, Allen D, Roche NS, Scheuenstuhl H, Spencer MM, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. Archives of Surgery. 2000; 135(11):1265-70.
5. Salim F. Histopathological study of Effects of continuous injection of dexamethasone on wound healing in rabbits. AL-Qadisiya Journal of Vet Med Sci. 2011;10:1-7.

بازسازی مویرگ ها، انقباض و مهاجرت اپی تلیال ها می گردد، بنابراین می تواند روی جنبه های مختلف ترمیم اثر بگذارد (۱۹). در مطالعات دیگری از جمله یک مطالعه حیوانی که توسط علی اصغر سرچهی در سال ۲۰۱۱ بر روی خرگوش ها انجام شد، تاخیر زخم در اثر دگزامتازون گزارش شده است که با نتایج ما مطابقت دارد (۲۰). هر چند مکانیسم عمل دگزامتازون در مراحل مختلف ترمیم زخم به خوبی مشخص نیست، اما به نظر می رسد که دگزامتازون موجب افزایش رادیکال های آزاد سوپر اکسید و تغییر در سیستم های آنتی اکسیدانی و در نتیجه افزایش استرس اکسیداتیو می شود (۶) که خود از عوامل موثر در تاخیر بهبودی زخم می باشد. بنابراین، مکانیسم احتمالی دگزامتازون می تواند افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در سیستم ترمیم زخم باشد. فلاونوئیدها به عنوان آنتی اکسیدان های قوی با قدرت پاک کنندگی رایکال های آزاد و در نتیجه جبران اثرات دگزامتازون می توانند نمایندگان مناسبی جهت بهبود دهندگی زخم ها باشند. کوئرستین یک ترکیب فعال زیستی است که به مقدار فراوان در بسیاری از میوه ها و سبزیجات یافت می شود و می تواند در برنامه غذایی گنجانده شود. آزمایشات متعدد اثرات آنتی اکسیدانی آن را اثبات کرده اند. اسکپر و همکاران در سال ۱۹۹۷ اثرات حفاظتی کوئرستین را در ترکیبات سلولی بافت پوست در مقابل آسیب اکسیداتیو ناشی از فقدان گلوکوتایون در نوروئیدهای حسی اثبات کردند (۲۱). اثرات ضد میکروبی کوئرستین (۲۲) و تاثیر آن بر جوشگاه زخم هیپرتروف در زخم های پوستی (۲۳) گزارش شده است. نتایج ما نشان داد که درصد بهبودی در گروه دریافت کننده کوئرستین افزایش می یابد که این امر حاکی از تسریع ترمیم می باشد. گرچه برای تعیین دقیق مکانیسم عمل کوئرستین نیاز به مطالعات دقیق تر در سطح بافت شناسی و آنزیمی می باشد، اما مطالعات ماکروسکوپی ما با مطالعات قبلی همخوانی

6. Safaeian L, Zabolian H. Antioxidant effects of bovine lactoferrin on dexamethasone-induced hypertension in rat. ISRN pharmacology. 2014; 2014:6-14.
7. Rao MC, Sudheendra AT, Nayak PG, Paul P, Kutty GN, Shenoy RR. Effect of dehydrozingerone, a half analog of curcumin on dexamethasone-delayed wound healing in

- albino rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 2011; 355(1-2):249-56.
8. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*. 2003; 83(3):835-70.
 9. D'Autréaux B, Toledano MB. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8(10):813-24.
 10. Roy S, Khanna S, Nallu K, Hunt TK, Sen CK. Dermal wound healing is subject to redox control. *Molecular Therapy*. 2006; 13(1):211-20.
 11. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*. 1991; 91(3):S31-S8.
 12. Kook D, Wolf AH, Yu AL, Neubauer AS, Priglinger SG, Kampik A, et al. The protective effect of quercetin against oxidative stress in the human RPE in vitro. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008; 49(4): 1712-20.
 13. Martin A. The use of antioxidants in healing. *Dermatologic Surgery*. 1996; 22(2): 156-60.
 14. Mohammadi HS, Goudarzi I, Lashkarbolouki T, Abrari K, Salmani ME. Chronic administration of quercetin prevent spatial learning and memory deficits provoked by chronic stress in rats. *Behavioural brain research*. 2014; 270:196-205.
 15. Goudarzi I, Lashkarbolouki T, Khorshidi M, Ghorbanian MT. Effect of Wound Dressing with Fresh Kiwifruit on healing of Cutaneous Wound in Rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2015; 17(3):21-4.
 16. Cuevas MJ, Tieppo J, Marroni NP, Tuñón MJ, González-Gallego J. Suppression of amphiregulin/epidermal growth factor receptor signals contributes to the protective effects of quercetin in cirrhotic rats. *The Journal of nutrition*. 2011; 141(7):1299-305.
 17. Bouzarjomehri F, Sharafi A, Firouzabadi S, Hajizadeh S. Effects of low-frequency pulsed electromagnetic fields on wound healing in rat skin. 2000; 3(1): 23-7.
 18. Madan R, Bhatia A, Chakithandy S, Subramaniam R, Rammohan G, Deshpande S, et al. Prophylactic dexamethasone for postoperative nausea and vomiting in pediatric strabismus surgery: a dose ranging and safety evaluation study. *Anesthesia & Analgesia*. 2005; 100(6):1622-6.
 19. Durmus M, Karaaslan E, Ozturk E, Gulec M, Iraz M, Edali N, et al. The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 97(5):1377-80.
 20. Sarchahi AA, Parizi AM, Eghtedari M, Keshavarz S. Effect of different treatment regimen with dexamethasone and acetylcysteine on corneal wound healing in rabbits. *Iranian journal of medical sciences*. 2011; 36(3):188-97.
 21. Skaper SD, Fabris M, Ferrari V, Dalle Carbonare M, Leon A. Quercetin protects cutaneous tissue-associated cell types including sensory neurons from oxidative stress induced by glutathione depletion: cooperative effects of ascorbic acid. *Free Radical Biology and Medicine*. 1997; 22(4):669-78.
 22. Manivannan R, Prabakaran K, Ilayaraja S. Isolation, Identification and Antibacterial and Wound Healing Studies of Quercetin-3-O- α -L-Rhamnopyranoside-2"-Gallate. *International Journal of Applied Science and Engineering* 12 (2). 2014:99-106.
 23. El Goweini MF, El Din NMN. Effect of 4uercetin on Excessive Dermal Scarring. *Egyptian Dermatology Online Journal*. 2005; 1(1):1-10.