

بررسی اثر مصرف موضعی عصاره آبی *Rhazya stricta* بر ترمیم زخم پوستی موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

محمد خاکساری^{۱*} (Ph.D)، محمد ابراهیم رضوانی^۱ (M.Sc)، سید محمد علی سجادی^۲ (M.D)، عباس سلیمانی^۳ (M.D)،

۱ - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

۲ - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان، گروه داخلی

۳ - فارغ التحصیل رشته پزشکی از دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان

خلاصه

سابقه و هدف: برگ‌های گیاه *R. stricta* در طب سنتی عشایر سلیمانی استان کرمان جایگاه ویژه‌ای به عنوان مرهم زخم‌های جلدی دارا می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف موضعی عصاره آبی برگ‌های گیاه فوق بر ترمیم زخم‌های باز پوستی در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی و مقایسه آن با اثر فنی توئین است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی روی سه گروه موش سفید آزمایشگاهی نر بالغ انجام شد. پس از بیهوش کردن موش‌ها، زخم پوستی به مساحت ۳ سانتیمتر مربع در پشت آنها ایجاد شد. سپس از روز اول بعد از ایجاد زخم، عصاره آبی برگ‌های *R. stricta* و کرم فنی توئین ۱٪ به صورت موضعی و روزانه در گروه‌های *R. stricta* و فنی توئین روی جایگاه زخم مصرف شد. گروه کنترل هیچ گونه درمانی دریافت نکرد. سطح زخم و درصد بهبودی زخم در روزهای اول، چهارم، هفتم، دهم، سیزدهم و شانزدهم بعد از ایجاد زخم اندازه‌گیری شد و همچنین زمان لازم برای بهبودی کامل زخم بررسی شد. همچنین اثر غلظت مختلف عصاره آبی برگ‌های *R. stricta* بر رشد باکتریهای شایع عفونت زخم بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که سطح زخم در گروه *R. stricta* در روز دهم ۶۰ درصد و در روز سیزدهم ۷۷ درصد کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0/05$) و درصد بهبودی در گروه کنترل در روز چهارم ۲۰ درصد ($P < 0/05$) و در روز هفتم ۳۸ درصد ($P < 0/001$) بیشتر از گروه *R. stricta* و همچنین در روز هفتم این میزان در گروه فنی توئین ۲۱ درصد بیشتر از گروه *R. stricta* بود ($P < 0/05$). درصد بهبودی در گروه *R. stricta* در روز دهم ۲۵ درصد و در روز سیزدهم ۳۱ درصد بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0/05$). مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه *R. stricta* ۳/۴ روز کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0/05$). همچنین عصاره آبی برگ‌های *R. stricta* مهارت کامل بر اشریشیاکلی و اثر مهار نسبی بر پseudomonas آئروجینوزا داشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که مصرف موضعی عصاره آبی *R. stricta* ترمیم زخم را از روز هفتم به بعد تسریع می‌کند که این اثر قابل مقایسه با اثر ترمیمی کرم فنی توئین است.

واژه‌های کلیدی: ترمیم زخم، *Rhazya stricta*، فنی توئین، موش بزرگ سفید آزمایشگاهی

مقدمه

یکی از اهداف درمانی علم پزشکی ترمیم زخم در

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۳۹۱-۲۴۰۰۳، نمابر: ۰۳۹۱-۲۵۲۰۹

زخم‌ها نامبرده شده است که از آن جمله و به صورت فهرست وار می‌توان به گیاه همیشه بهار کوهی، پیاز، گل گیاه شاه بلوط هندی، قسمت گوشت دار میوه گردو، تخم شنبلیله، برگ عشقه، گل شیپوری، ریشه زنبق، برگ گیاه یده، برگ گیاه زبان گنجشک را نام برد [۱۱]. همچنین ریشه سنفتون، برگها و ریشه گل ختمی، دو سر، بذرك، به دانه، پوست نارون، برگ‌های بارهنگ، برگ‌های مریم گلی، نیز به عنوان مرهم زخم‌های پوستی مطرح هستند [۱۲].

گیاه *Rhazya stricta* (ایشوارک)، از تیره خر زهره می‌باشد. گیاهان این تیره مخصوص نواحی گرمسیر بوده و ممکن است در نواحی دیگر نیز یافت شوند. این گیاه دارای ارتفاع نیم تا یک متر و دارای اعضاء چوبی کوتاه است و در هند، افغانستان، ایران و عربستان می‌روید. قسمت‌های مورد استفاده گیاه، برگ، یا شیر تازه آن، میوه، ریشه، گل و در بعضی مواقع کلیه اعضا آن است [۷]. در طب سنتی، شیر برگ تازه گیاه جهت تسریع دندان بندی به کودکان داده می‌شود. دم کرده برگ‌های آن در رفع گلو درد، تب‌های خفیف، رفع ضعف عمومی بدن، رفع جوش و دانه‌های جلدی، مقوی، رفع عوارض سفلیس، معالجه روماتیسم و درد مفصلی حاد و مزمن به کار می‌برند [۶] و به صورت ضمادی در خارج از بدن استعمال می‌شود و ورم‌های محکم را به سرعت تحلیل می‌برد. عصاره آبی برگ‌های گیاه برای معالجه جرب، یبوست، ضمد آن برای دردهای کمر، پشت و درد زانو استفاده می‌شود [۶]. اما ایشوارک که در عشایر سلیمانی، یکی از طوایف بزرگ عشایری منطقه بافت و کهنوج استان کرمان، به نام محلی گیشبرگ معروف است، از عصاره آبی برگ‌های آن برای درمان بیماری‌های التهابی ملتحمه چشم، ترمیم زخم، خصوصاً زخم‌های عمیق، مارگزیدگی، درد، سلولیت، ماستیت، مسمومیت با خرزهره استفاده شود.

با توجه به این که تا کنون داروی مؤثری برای التیام زخم معرفی نشده است، هدف از پژوهش حاضر بررسی علمی تأثیر عصاره آبی گیاه فوق با استفاده از

زمان کوتاه‌تر و با عوارض جانبی کمتر می‌باشد و از گذشته دور پزشکان مصری، یونانی، هندی و اروپایی با توسعه روش‌های مؤثر در پی درمان زخم در کوتاه‌ترین مدت و با کمترین عارضه بوده‌اند [۱۴]. با توجه به اهمیت ترمیم زخم و این که عدم درمان زخم‌های باز ممکن است منجر به عفونت موضعی [۱۴] و در نهایت سرطان شود [۲۱]، پژوهش‌های مختلفی روی ترمیم زخم انجام شده است و نتیجتاً، مواد مختلفی به صورت مرهم زخم‌ها تهیه و معرفی شده‌اند که اغلب این مواد به صورت ترکیبات گیاهی و گاهی هم شیمیایی بوده‌اند ولی تا این زمان هیچ کدام نتوانسته‌اند به عنوان یک داروی مؤثر توصیه شوند [۲۱]. از جمله این پژوهش‌ها می‌توان به اثرات یون‌های کلسیم، مس، روی [۱، ۱۶، ۳۲، ۳۸]، عوامل فیزیکی مانند اشعه ماوراء بنفش [۳، ۳۱]، تحریکات الکتریکی [۱۱، ۱۹]، امواج اولتراسوند [۲۰] و اثر مواد شیمیایی مانند هیدروکورتیزون، [۲۸] ویتامین A [۲۵]، اسید اسکوربیک [۲۶]، فنی توئین [۳۰]، سرم نمکی [۲۱] و فاکتورهای رشد [۲۲، ۱۷] و اثر غسل اشاره کرد.

طی سالیان متمادی داروهای طبیعی خصوصاً گیاهان دارویی اساس و حتی در برخی موارد تنها طریق درمان محسوب می‌شدند و در همین حال مواد اولیه موجود در آنها در صنعت داروسازی مورد استفاده قرار می‌گرفت [۸]. امروزه گرایش مجددی به مصرف گیاهان دارویی به خاطر کم بودن عوارض سوء جانبی، گوناگونی ترکیبات مؤثر موجود در گیاهان، توسعه صنایع وابسته به کشت گیاهان دارویی، جلوگیری از خروج ارز به خارج از کشور، ایجاد کار مفید [۵] و خصوصاً پیشنهاد استفاده از گیاهان دارویی توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) [۲] و بسیاری از دلایل دیگر بوجود آمده است. از سوی دیگر، با توجه به عدم معرفی یک داروی مؤثر برای درمان زخم، مطالعه اثر گیاهان دارویی برای ترمیم زخم ضرورت دارد. در نگرشی برگزیده و مطالعه در متون و اسناد و منابع طب سنتی ایران و اسلام به مواردی برمی‌خوریم که از گیاهان به عنوان مواد مؤثر در ترمیم

قطر ۱/۹۶ سانتیمتر (مساحت ۲ در ۳ cm) در شرایط غیر عفونی (aseptic) بعد از آغشته کردن پوست با محلول بتادین با تیغ جراحی ایجاد گردید. عمق زخم شامل درم و هیپودرم بود (Full thickness) و روز عمل روز صفر محسوب شد.

روش سنجش بهبودی زخم. بهبودی زخم از طریق اندازه گیری سطح زخم، درصد بهبودی زخم و مدت زمان لازم جهت بسته شدن کامل زخم ارزیابی شد. سطح زخم در روزهای ۱، ۴، ۷، ۱۰، ۱۳، ۱۶ بعد از ایجاد آن به روش فرگوسن و لوگان با واحد cm^2 اندازه گیری شد و درصد بهبودی طبق فرمول زیر بدست آمد [۹].

$$100 \times \frac{\text{سطح زخم در روز } X - \text{سطح زخم در روز اول}}{\text{سطح زخم در روز اول}} = \text{درصد بهبودی}$$

X: روز اندازه گیری سطح زخم است

ایجاد زخم و اندازه گیری سطح آن و همچنین اندازه گیری وزن حیوانها در ساعت معین و توسط فرد مشخصی انجام شد.

روش بررسی اثر ضد میکروبی عصاره. از محیط کشت Tryptic Soy Broth ساخت شرکت GIB انگلستان برای کشت باکتریها استفاده شد. جهت کنترل تستها، باکتری و دارو را در محیط کشت استریل برده و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتیگراد آنها را در محیط کشت جامد مناسب (EMB agar, Blood agar)، ساخت شرکت Oxoid انگلستان کشت دادیم و نتایج به صورت رشد و عدم رشد مشخص شد. اعمال فوق برای غلظت های ۶، ۱۲، ۲۴ و ۷۰ گرم در دسی لیتر بر روی باکتریهای شایع عفونت زخم یعنی *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* و *Staph aureus* انجام گرفت [۱۸]. نتایج به صورت عدم مهار (رشد طبیعی باکتری) مهار نسبی (رشد تعداد بسیار کمی باکتری) و مهار کامل (عدم رشد هیچ گونه باکتری) گزارش شد.

گروه های آزمایشی. پس از ایجاد زخم در آنها موش ها به طور تصادفی به سه گروه مختلف تقسیم شدند

آزمایش های جدید فیزیولوژی بر روی زخم جلدی موش سفید بزرگ آزمایشگاهی و مقایسه اثر آن با اثر کرم فنی توئین - که در درمان زخم های جلدی مفید است [۳۰]، می باشد. بدیهی است که نتایج مثبت حاصل از این مطالعه با توجه به عوارض جانبی کم داروهای گیاهی می تواند در مورد انسان نیز سودمند باشد.

مواد و روش ها

حیوانات. این مطالعه مداخله ای - تجربی روی ۳۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر از نژاد آلبینو ماری با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انجام گرفت. موش ها در قفس های ۵ تایی در حیوان خانه دانشکده پزشکی رفسنجان با درجه حرارت ۲۲ - ۲۰ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند آب و غذا آزادانه در اختیار آنها بود.

روش تهیه عصاره آبی *R. stricta*. ساقه گیاه را در اول فروردین ماه که برگ های آن تازه می باشند از گیاه جدا کردیم، پس از تهیه منابع معتبر و شناسایی علمی توسط گیاه شناس به آزمایشگاه انتقال داده شد و بعد از تمیز کردن برگ ها از مواد زائد آنها را شسته و پس از خشک شدن به وسیله آسیاب برقی و با استفاده از الک به صورت پودر تهیه شد. پودر تهیه شده را در آب داخل ارلن ریخته و جهت جدا شدن عصاره (مواد مؤثره) به مدت زمان ۲ ساعت داخل انکوباتور در درجه حرارت ۱۰۰ درجه سانتی گراد قرار دادیم [۱۰]. پس از صاف کردن عصاره با کاغذ صافی، مجدداً جهت تغلیظ حرارت دادیم تا غلظت آن معادل غلظتی شود که عشاير سلیمانی جهت ترمیم زخم استفاده می نمایند. در مرحله بعد، ۱۰۰ میلی لیتر از عصاره بدست آمده، با غلظت فوق را به مدت ۲۴ ساعت داخل انکوباتور با درجه حرارت ۱۰۰ درجه سانتی گراد قرار دادیم تا کاملاً خشک شد، ماده خشک را وزن کردیم که غلظت آن ۷۰ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر (۷۰ g/dl) بود.

روش ایجاد زخم. ابتدا موش با اتر بیهوش و موهای پشت حیوان کوتاه (shave) شد. سپس زخمی با

اما در روز دهم بین سطح زخم در گروه تحت درمان با R.stricta و گروه کنترل از نظر آماری تفاوت معنی دار وجود دارد ($P < 0/01$) بدین معنی که سطح زخم در گروه تحت درمان با R.stricta نسبت به گروه کنترل ۶۰ درصد کمتر است. در روز دهم بین گروه تحت درمان با R.stricta با گروه تحت درمان با فنی توئین اختلاف معنی دار نیست. در روز سیزدهم بعد از ایجاد زخم، سطح زخم بین گروه تحت درمان با R.stricta و گروه کنترل اختلاف معنی دار دارد ($P < 0/05$)، اما در این روز بین گروه تحت درمان با فنی توئین با گروه های تحت درمان با R.stricta و کنترل اختلاف معنی دار وجود ندارد.

اثر R.stricta بر روی درصد بهبودی زخم* جدول ۲ نشان می دهد که درصد بهبودی زخم در روز چهارم بعد از جراحی در گروه کنترل به میزان ۲۰ درصد بیشتر از گروه تحت درمان با R.stricta است ($P < 0/05$). در حالی که مقایسه درصد بهبودی زخم در این روز در گروه تحت درمان با فنی توئین با گروه های تحت درمان R.stricta و کنترل اختلاف معنی دار نداشت. در روز هفتم بعد از جراحی نیز درصد بهبودی زخم در گروه تحت درمان با R.stricta کمتر از گروه های تحت درمان با فنی توئین ($P < 0/05$) و کنترل ($P < 0/001$) است، بدین معنی که درصد بهبودی زخم در گروه کنترل و گروه تحت درمان با فنی توئین به ترتیب به میزان ۳۸ درصد و ۲۱ درصد بیشتر از گروه تحت درمان با R.stricta است. درصد بهبودی زخم در روز دهم بعد از ایجاد جراحی در گروه تحت درمان با

که در هر گروه ۱۰ سر حیوان وجود داشت، گروه ها عبارتند از:

گروه I: «گروه کنترل»، که در طی مطالعه تحت هیچ روش درمانی قرار نگرفت و فقط در آنها زخم ایجاد شد.
گروه II: «گروه تحت درمان با کرم فنی توئین ۱٪»، حیوان های این گروه روزانه یکبار و در ساعت مشخصی توسط آبلانگ، کرم فنی توئین ۱٪ (خریداری شده از شرکت دارویی دارو پخش) به میزانی که سطح زخم کاملاً پوشیده شود، بر سطح زخم آنها مالیده می شد (پانسمان باز).

گروه III: «گروه تحت درمان با R. Stricta»، مشابه با گروه II می باشد، فقط با این تفاوت که سطح زخم آنها با عصاره آبی ۷۰ گرم در دسی لیتر از R. Stricta آغشته شد (پانسمان باز).

روش آماری. اطلاعات بدست آمده توسط آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه برای پی بردن به اختلاف بین گروه ها و برای مشخص شدن اختلاف بین هر دو گروه از آزمون Tukey استفاده شد. نتایج همه آزمایش ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ گزارش شد و با شرط $P < 0/05$ اختلاف معنی دار منظور گردید.

نتایج

اثر R.stricta بر روی سطح زخم. جدول ۱ بیانگر این است که سطح زخم در روز اول بعد از ایجاد زخم در گروه های مختلف اختلاف معنی دار ندارد، همچنین در روز چهارم و هفتم نیز این اختلاف معنی دار نمی باشد.

جدول ۱. مقایسه سطح زخم cm^2 در گروه های کنترل، تحت درمان با فنی توئین و تحت درمان با R.Stricta در روزهای مختلف بعد از جراحی

روز	۱	۴	۷	۱۰	۱۳	۱۶
گروه ها						
کنترل	$3/4 \pm 0/3$	$3/5 \pm 0/24$	$2/34 \pm 0/28$	$1/3 \pm 0/2$	$0/55 \pm 0/11$	$0/9 \pm 0/05$
تحت درمان با فنی توئین	$3/5 \pm 0/3$	$3/4 \pm 0/23$	$3 \pm 0/16$	$0/76 \pm 0/15$	$0/3 \pm 0/11$	۰
تحت درمان با R.Stricta	$3/5 \pm 0/23$	$3/5 \pm 0/17$	$3/25 \pm 0/38$	$0/52 \pm 0/05^{**}$	$0/125 \pm 0/07^{**}$	۰

داده ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده است. $P < 0/05$: * و $P < 0/01$: ** اختلاف معنی دار بین گروه تحت درمان با R.stricta را با گروه کنترل نشان می دهد. گروه کنترل: گروهی که فقط در آنها زخم ایجاد شده، اما تحت درمان قرار نگرفتند.

جدول ۲. مقایسه سطح زخم (%) در گروه‌های کنترل، تحت درمان با فنی توئین و تحت درمان با R.Stricata در روزهای مختلف بعد از جراحی.

روز	۴	۷	۱۰	۱۳	۱۶
گروه‌ها					
کنترل	۹/۹±۴/۲	۳۵/۲±۷/۲	۶۰/۷±۶/۹	۸۴±۲/۵	۹۶/۷±۲
تحت درمان با فنی توئین	۷/۵±۳/۸	۱۸/۵±۴/۶	۷۷/۵±۵/۶	۹۰/۹±۴	۱۰۰±۰
تحت درمان با R.Stricta	-۱۰/۳±۴/۵*	†-۲/۷± ۱/۵***	۰/۱۵±۱/۳*	۹۶/۸±۱/۹*	۱۰۰±۰

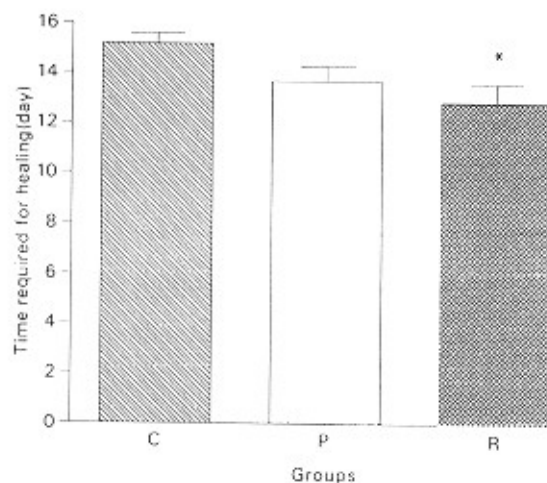
داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده است. * $P < 0.05$ و *** $P < 0.001$; اختلاف معنی‌دار بین گروه تحت درمان با R.stricta را با گروه کنترل نشان می‌دهد. †: نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه تحت درمان با R.stricta با گروه تحت درمان با فنی توئین با $P < 0.05$ است.

برای بهبودی کامل زخم را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. این زمان برای گروه‌های کنترل، تحت درمان با فنی توئین و تحت درمان با R.stricta به ترتیب $۱۵/۲ \pm ۰/۴$ ، $۱۳/۶ \pm ۰/۶$ و $۱۲/۸ \pm ۱/۲$ است، که بین گروه کنترل و گروه تحت درمان با R.stricta اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P < 0.05$)، بدین معنی که مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه R.stricta به میزان ۱۶ درصد کمتر از گروه کنترل بود.

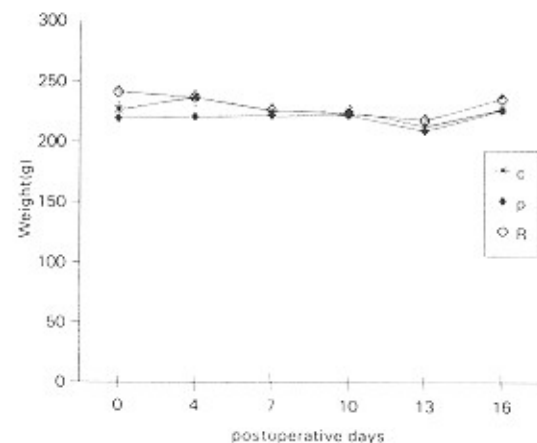
اثر R.stricta بر روی وزن حیوان. تغییرات وزن در سه گروه مختلف آزمایش در نمودار ۲ نشان داده شده

R.stricta به میزان ۲۵ درصد بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$) و در همین روز بین گروه تحت درمان با فنی توئین با گروه‌های تحت درمان با R.stricta و کنترل اختلاف معنی‌دار وجود ندارد. در روز سیزدهم بعد از جراحی درصد بهبودی زخم در گروه تحت درمان با R.stricta به میزان $۱۳/۸$ درصد بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$). در این روز اختلاف بین گروه تحت درمان با فنی توئین و گروه‌های دیگر معنی‌دار نبود.

اثر R.stricta بر روی مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم. نمودار ۱، مقایسه مدت زمان لازم



نمودار ۲. تغییرات وزن در سه گروه مختلف در روزهای مختلف بعد از جراحی. C: حیوان‌هایی که بعد از ایجاد زخم تحت درمان قرار نگرفتند. P: گروه تحت درمان با فنی توئین و R: حیوان‌های تحت درمان R.stricta. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده است.



نمودار ۱. مقایسه مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه‌های مختلف. C: حیوان‌هایی که بعد از ایجاد زخم تحت درمان قرار نگرفتند. P: گروه تحت درمان با فنی توئین و R: حیوان‌های تحت درمان با R.stricta. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده است. * $P < 0.05$

بحث

از آنجایی که تا کنون همه کوشش های انجام شده برای تسریع ترمیم زخم، منجر به معرفی یک داروی مؤثر برای این موضوع نشده است [۲۱]، بنابراین پژوهش در این زمینه ادامه دارد، به طوری که امروزه استفاده از عصاره های مختلف گیاهی که دارای سابقه کاربرد دیرینه ای در طب سنتی نیز می باشند، مورد توجه قرار گرفته است. *R.stricta* یکی از همین گیاهان است که در طب سنتی عشایر سلیمانی استان کرمان در ترمیم زخم استفاده می شود، ولی تا کنون هیچ مطالعه علمی جهت بررسی اثرات گیاه فوق در ترمیم زخم انجام نشده است. در بررسی حاضر، اثر عصاره آبی برگهای گیاه فوق بر روی ترمیم زخم های باز پوستی در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی و همچنین فعالیت ضد میکروبی آن مورد پژوهش قرار گرفت.

مطالعه حاضر بیانگر این است که اگرچه سطح زخم در گروه تحت درمان با *R.stricta* در روز چهارم و هفتم نسبت به روز اول و همچنین در مقایسه با گروه های کنترل و تحت درمان با فنی توئین افزایش نشان می دهد، ولی این اختلاف معنی دار نمی باشد. در گروه تحت درمان با فنی توئین و گروه کنترل سطح زخم از همان ابتدا رو به کاهش گذاشت تا اینکه نهایتاً به طور کامل بهبود یافتند. سطح زخم در گروه تحت درمان با *R.stricta* در روزهای دهم و سیزدهم به طور معنی داری کمتر از سطح زخم در گروه کنترل بود به طوری که سطح زخم در روزهای دهم و سیزدهم به ترتیب ۶۰ درصد و ۷۷ درصد کمتر از گروه کنترل بود. در روزهای فوق سطح زخم

است. تفاوت معنی دار از لحاظ آماری بین وزن گروه های مختلف در روز اول بعد از جراحی وجود ندارد به طوری که میانگین وزن برای گروه های کنترل، تحت درمان با فنی توئین و *R.stricta* به ترتیب $226/7 \pm 6/2$ ، $219/5 \pm 9/7$ و $241/1 \pm 5$ می باشد، همچنین تفاوت وزن معنی داری در روزهای مختلف بعد از ایجاد جراحی در بین سه گروه مشاهده نشد. به عنوان مثال در روز شانزدهم میانگین وزن برای گروه های کنترل تحت درمان با فنی توئین و گروه *R.stricta* به ترتیب $229 \pm 4/2$ ، $227/8 \pm 9/6$ و $237/3 \pm 5/6$ است.

اثر ضد میکروبی *R.stricta*. اثر ضد میکروبی غلظت های مختلف ۶، ۱۲، ۲۴ و ۷۰ گرم در دسی لیتر عصاره آبی *R.stricta* در جدول ۳ نشان داده شده است. این جدول نشان می دهد که بعد از انتقال *R.stricta* به محیط کشت هیچ گونه میکروارگانیسمی در غلظت های مختلف عصاره رشد پیدا نکرد که بیانگر استریل بودن همه غلظت های مذکور ماده فوق است. تمام غلظت های بکار رفته اثر مهاری کامل بر روی اشرشیاکلی داشتند و هم زمان در محیط کشت کنترل، این میکروب رشد طبیعی داشت. هیچکدام از غلظت های بکار رفته اثر مهاری نسبی یا کامل بر روی استاف آرئوس نداشتند. غلظت های ۶، ۱۲ و ۲۴ گرم در دسی لیتر اثر مهاری نسبی یا کامل بر سودوموناس آئروجینوزا نداشتند، ولی غلظت ۷۰ گرم در دسی لیتر اثر مهاری نسبی بر روی این میکروب داشت. هم زمان در محیط رشد کنترل، این میکروب ها رشد طبیعی داشتند.

جدول ۳. اثر غلظت های مختلف *R.Stricta* بر رشد سه میکروب شایع عامل عفونت زخم

نام باکتری	غلظت های <i>R.Stricta</i> (g/dl)				کنترل ها
	۶	۱۲	۲۴	۷۰	
اشرشیاکلی	-	-	-	-	رشد باکتری
استاف آرئوس	+	+	+	+	استریلیتی
سودوموناس آئروجینوزا	+	+	+	±	

+ نشان دهنده رشد باکتری است. - نشان دهنده عدم رشد باکتری می باشد. ±: نشان دهنده مهار نسبی رشد باکتری است.

دلایل مطرح شده برای افزایش سطح زخم در این گروه است. در این روزها مدت زمان لازم برای ترمیم کامل زخم در گروه تحت درمان با *R.stricta* به طور معنی داری ۲/۴ روز کمتر از گروه کنترل بود ولی با گروه فنی توئین اختلاف معنی دار نداشت.

نتایج فعالیت ضد میکروبی این عصاره نشان داد که غلظت ۷۰ گرم در دسی لیتر که غلظت مورد استفاده جهت ترمیم زخم بود، اثر مهاری کامل بر روی اشیریشیاکلی و اثر مهاری نسبی بر روی *پسودوموناس آئروجینوزا* دارد ولی بر روی *استافیلوکوک طلایی* هیچ گونه اثر مهاری نسبی یا کامل نداشت. در بررسی تغییرات وزن در گروه های کنترل، تحت درمان *R.stricta* و فنی توئین هیچ گونه تغییر وزن معنی داری در روزهای مختلف تحت درمان مشاهده نشد و وزن حیوانات در طی مدت زمان بررسی ثابت ماند. بنابراین عدم افزایش وزن آنها در طی این زمان، در هر سه گروه وجود داشت و ارتباطی به استفاده از *R.stricta* و کرم فنی توئین ندارد.

با توجه به نتایج فوق مشخص شد که عصاره *R.stricta* ترمیم زخم را خصوصاً از روز هفتم به بعد بهبود بخشیده است که این اثرات هم در کاهش سطح زخم و افزایش درصد بهبودی و هم در کاهش مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم مشاهده شد. با توجه به سازوکارهایی که در ترمیم زخم پوستی نقش دارند، *R.stricta* احتمالاً از طریق کاهش در خیز یا التهاب یا به عبارت دیگر تعدیل در مرحله التهاب، تسریع در ترمیم زخم را موجب شده است [۳۳، ۷]، زیرا گزارش شده که تعدیل مرحله التهاب زخم موجب تسریع بهبودی زخم می شود [۱]، [۲۰] که تغییر در التهاب را احتمالاً از طریق تغییر در متابولیسم اسید آراشیدونیک و افزایش تولید *LTB5*، *PGI3*، کاهش فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF) [۳۷، ۳۴] موجب شده است. همچنین سازوکار احتمالی دیگر برای تسریع بهبودی زخم توسط *R.stricta*، افزایش خونرسانی و اکسیژن رسانی به محل زخم، از طریق گشاد کردن عروق می باشد [۲۹، ۲۰، ۴]، زیرا گزارش شده است که این ماده دارای فعالیت

در دو گروه تحت درمان با *R.stricta* و تحت درمان با فنی توئین با یکدیگر اختلاف معنی دار نداشتند که بیانگر تأثیر مشابه *R.stricta* و فنی توئین در تسریع بهبودی زخم در این روزهای بعد از ایجاد زخم می باشد. یکی از دلایل احتمالی افزایش سطح زخم در روزهای اولیه بعد از ایجاد زخم، خصوصاً روز هفتم در گروه های تحت درمان با *R.stricta* و فنی توئین در مقایسه با گروه کنترل این می باشد که در این روزها سطح زخم از طریق اندازه گیری وسعت کروت (scab) روی زخم اندازه گیری می شد و چون این مواد بر سطح کروت ریخته می شدند، موجب حفظ رطوبت کروت شده و این خود از میزان جمع شدن (contraction) آن نسبت به گروه کنترل که هیچ دارویی روی کروت ریخته نمی شد، می کاست. دلیل احتمالی دیگر برای افزایش سطح زخم در گروه تحت درمان با *R.stricta* در روزهای اول، رسوب عصاره *R.stricta* بر روی کروت بود، که بعد از خشک شدن رنگ آن کاملاً مشابه با کروت بود، و این تشابه باعث اشتباه در اندازه گیری سطح زخم می شد. اگر چه دلایل احتمالی دیگر نیز که در ارتباط با اثر منفی این عصاره روی روند های ابتدائی ترمیم زخم باشند، نیز می توانند مطرح باشند.

درصد بهبودی زخم در روز چهارم و هفتم بعد از ایجاد زخم در گروه کنترل به ترتیب به میزان ۲۰ درصد و ۳۸ درصد به طور معنی داری از گروه تحت درمان با *R.stricta* بیشتر بوده در روز هفتم، درصد بهبودی زخم در گروه تحت درمان با فنی توئین به میزان ۲۱ درصد از گروه تحت درمان با *R.stricta* بیشتر بوده است. همچنین درصد بهبودی زخم در گروه تحت درمان با *R.stricta* در روزهای دهم (۲۵ درصد) و سیزدهم (۱۳ درصد) به طور معنی داری از گروه کنترل بیشتر بود ولی اگر چه درصد بهبودی در گروه *R.stricta* در روزهای فوق ۷/۵ درصد و ۶ درصد بیشتر از گروه فنی توئین است، اما این اختلاف، معنی دار نیست. دلایل احتمالی کاهش درصد بهبودی در روزهای اول بعد از ایجاد زخم در گروه *R.stricta* در مقایسه با گروه های دیگر، همان

موضع زخم را می‌طلبید.

سپاسگزاری

پژوهشگران بر خود لازم می‌دانند که از آقای شکرا... آثار عضو هیات علمی گروه میکروپشناسی و آقای دکتر عبدالرزاق حسین‌زاده و نیز همکاران محترم مرکز کامپیوتر دانشکده پزشکی رفسنجان قدردانی و تشکر به عمل آورند.

منابع

[۱] ابراهیمی، ا، حسینی، ا، سازگار، ق. بررسی اثر روی تکمیلی بر التیام زخم‌های موضعی در موش صحرایی. پژوهش در پزشکی، ۱۳۷۵، شماره ۱، ص ۴-۱۳

[۲] امین، غ. معرفی برخی از رایج‌ترین گیاهان طبی ایران. تهران، دبیرخانه کنگره بین‌المللی تاریخ پزشکی در اسلام و ایران، ۱۳۷۱، ص ۱۶-۱۵.

[۳] بیات، م، حسینی، ا، ابراهیمی، ا، جمشیدیان تهرانی، م، مینایی زنگی، ب. اثر طیف C پرتو فرابنفش بر التیام زخم باز پوست در موش صحرایی. پژوهش در پزشکی، ۱۳۷۵، شماره ۱، ص ۳۸-۳۲.

[۴] حاجی زاده، س، خوش‌باطن، ع، عسگری، ع، رضازاده، م. تحریک الکتریکی با ولتاژ پایین و تسریع بهبودی زخم در خرگوش‌های دیابتی. مجله پزشکی کوثر، ۱۳۷۶، شماره ۱، ص ۳۰-۲۵.

[۵] حداد عادل، ع. مجموعه مقالات در باره طب سنتی ایران. چاپ اول، مؤسسه مطالعات و تحقیقات وابسته به وزارت فرهنگ و آموزش عالی، ۱۳۶۲، ص ۲۳-۱۸.

[۶] خسروی، م. گیاهان دارویی و نحوه کاربرد آن برای بیماری‌های مختلف در طب سنتی. چاپ اول، نشر محمد، تهران، ۱۳۷۳، ص ۹۴.

[۷] زرگری، ع. گیاهان دارویی. جلد سوم، چاپ ششم، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۵، ص ۳۸۵-۳۸۴.

[۸] زمان، س. (مترجم): گیاهان دارویی، چاپ اول،

آنتی‌اسپاسمودیک [۳۶] و تضعیف‌کنندگی سیستم عصبی مرکزی [۱۵] است. از سوی دیگر چون گزارش شده است که افزایش میزان روی پلاسما موجب تسریع بهبودی زخم می‌شود [۳۸ و ۱]، شاید، *R. stricta* از طریق افزایش میزان روی پلاسما [۱۳] عمل خود را انجام داده باشد. یا اینکه از طریق جلوگیری از عفونت زخم و استریل نگه داشتن سطح زخم بهبودی را تسریع بخشیده است، چون گزارش شده است که داروهای آنتی بیوتیک از طریق کنترل عفونت زخم، موجب تسریع بهبودی زخم می‌شوند [۲۷]. اما از آنجایی که در این مطالعه هیچ گونه علائم ظاهری عفونت زخم در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد، بنابراین سازوکارهای دیگری غیر از عفونت زخم برای این ماده جهت تسریع بهبودی زخم محتمل تر به نظر می‌رسد.

در مقایسه‌ای که بین *R. stricta* و فنی توئین انجام شد، آشکار گردید که بهبودی زخم در این گروه‌ها خصوصاً از روز هفتم به بعد تقریباً مشابه و با یکدیگر قابل مقایسه است. بنابراین، سازوکارهایی که برای عملکرد فنی توئین برای سرعت بخشیدن به ترمیم زخم مطرح است از جمله افزایش فاکتورهای رشد [۲۴]، افزایش تعداد ماکروفاژهای زخم [۳۵]، افزایش قدرت کشش پذیری زخم، افزایش ایجاد عروق جدید، افزایش سنتز کلاژن، افزایش فیلتراسیون فیبروبلاست‌ها [۲۳]، می‌توان به عنوان سازوکارهایی احتمالی برای عملکرد *R. stricta* نیز در نظر گرفت.

در مجموع بررسی حاضر برای اولین بار نشان داد که عصاره آبی برگ‌های گیاه *R. stricta* ترمیم زخم باز پوستی را در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی تسریع می‌کند و این تأییدی برای این است که استفاده آن در عشاير سلیمانی برای این هدف با ارزیابی ما همخوانی دارد و همچنین اثر آن در ترمیم زخم با اثر کرم فنی توئین ۱٪ قابل مقایسه است. البته قبل از مصرف آن در انسان، کارآزمایی بالینی ضروری است و شناخت دقیق همه سازوکارهای مطرح شده در فوق از قبیل اثر آن روی سنتز کلاژن، روی کاهش التهاب، روی افزایش جریان خون در

- Philadelphia, 1995, pp. 189-219.
- [19] Brown, M. and McDonnell, M.K., Electrical stimulation effect on cutaneous wound healing in rabbits, *Phys. Ther.*, 60 (1988) 955-960.
- [20] Byl, N.N., McKenzie, A.L., West, J.M. and Whitney, J.D., Low-dose ultrasound effects on wound healing: A controlled study with yucatan pigs, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 73(1992) 658-664.
- [21] Cohen, I.K. and Diegeimann, R.F., Wound care and wound healing, In: S.I. Schwartz, C.T. Shires, F.C. Spenceer and E.H. Storer (Eds), *Principle of surgery*, 7th Edition, Mc-Graw Hill Co, New York, 1999, pp: 263-295.
- [22] Curtsinger, L.J., Pietsch, J.D., Brown, G.L. and Fraunhofer, A.V., Reversal of adriamycin-impaired wound healing by transforming growth factor-beta, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 168(1989) 517-521.
- [23] Dacosta, M.I., Regan, M.C., Al sader, M., Diphenyl hydantoin sodium deposition and tensile strength in healing wounds, *Surgery*, 123(1998) 287 - 93.
- [24] Dill, R.E. and Lacopino, A.M., Myofibroblasts in phenytoin-induced hyperplastic connective tissue in rat and in human gingival overgrowth, *J. Periodontol.*, 68 (1997) 375-380.
- [25] Efen, S.E.E., Clinical observation on the wound healing properties of honey, *Br. J. Surg.*, 75 (1988) 679-681.
- [26] Fillios, L.C and kramer, G.M., Ascorbic acid treatment of early collagen production
- انتشارات ققنوس، ۱۳۷۰، ص ۸-۵.
- [۹] سجادی، ع، خاکساری، م. اثر موضعی روغن ماهی بر ترمیم زخم در موش‌های صحرایی دیابتی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد*، ۱۳۷۸، شماره سوم، ص ۳۹-۳۱.
- [۱۰] صمصام شریعت، ه، معطر، ف. عصاره‌گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روش شناسایی و ارزشیابی آن. چاپ اول، انتشارات مانی، اصفهان، ۱۳۷۳، ص ۱۹-۶.
- [۱۱] معطر، ف، صمصام شریف، ه افشاری‌پور، س. درمان با گیاه، چاپ پنجم، انتشارات مشعل، اصفهان، ۱۳۶۸، صفحات ۲۳۵-۲۳۰.
- [۱۲] منیعی، ش. گیاه دارو. انتشارات کتابسرا، تهران، ۱۳۶۰، ص ۲۹۸-۲۹۴.
- [13] Adam, S.E., Experimental *Rhazya stricta* toxicosis in rats, *Vet. Hum. Toxicol.*, 41 (1999) 5-8.
- [14] Adzick, N.S., Wound healing, In: D.C. Sabiston and H.K. Lyerlu (Eds), *Textbook of surgery, The biological basis of Modern surgical practice*, 5th Edition, W.B. Sanders Company, 1997, pp. 207-220.
- [15] Ali, B.H., Bashir, A.K., Banna, N.R. and Tanira, M.O., Central nervous system activity of *Rhazya stricta* (Decne) in mice, *Clin. Exp . Pharmacol. Physiol.*, 22(1995) 248-253.
- [16] Barnett, E.E and Varly, S.J., The effect of calcium alginate on wound healing, *Ann. Surg.*, 69 (1987) 153- 155.
- [17] Bitar, M.S., Insulin-like growth factor-1 reverses diabetes-induced wound healing impairment in rats, *Horm. Metab. Res.*, 29(1997) 383-386
- [18] Brook, G.F., *Jawetz medical microbiology*. 20th Edition, Lange Medical Book,

- [34] Saeed, S.A., Simjee, R.U., Mahmood, F., and Sutana, N., Rhazimine from *Rhazya stricta*: a dual inhibitor of arachidonic acid metabolism and platelet activating factor-induced platelet aggregation, *Planta. Med.*, 59 (1993) 566-568.
- [35] Song, S. and Cheng, T., The effect of systemic and local irradiation on wound macrophages and the repair promoting action of phenytoin sodium, *Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chih.*, 77 (1997) 54-57.
- [36] Tanira, M.O., Ali, B.H., Bashir, A.K., Wasfi, I. A. and Chondranath, I., Evaluation of the relaxant activity of some United Arab Emirates plants on intestinal smooth muscle, *J. Pharm. Pharmacol.*, 48 (1996) 545-550
- [37] Tunan, H., Olavsdotter, C. and Bohlin, L., Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants, Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis, *J. Ethnopharmacol.*, 48(1995) 61-76.
- [38] William, K.J., The effect of topically applied zinc on the wound healing in open wound, *J. Sur. Res.*, 27(1979) 62-97.
- and wound healing in the guinea pig, *J. Periodontol.*, 50(1976) 189-192.
- [27] Geronemus, R.G., Wound healing, the effect of topical antimicrobial agents, *Arch. Dermatol.*, 115(1979) 1311-1314.
- [28] Hansen, A.J., Influence of corticosteroids on connective tissue, *Dermatology*, 152 (1976) 127-132.
- [29] Lunderg, T.C.M., Eriksson, S.V. and Malm, M., Electrical nerve stimulaion improves healing of diabetic ulcer, *Ann. Plast. Surg.*, 29(1992) 328-331.
- [30] Modaggh, S. and Salehian, S., Use of phenytoin in healing war and non war wounds, *Int. J. Dermatol.*, 28 (1989)347-350.
- [31] Nord Back, I. and Kulmata, R., Effect of ultraviolet therapy on rat skin, *J. Surg. Res.*, 48 (1990) 68-71.
- [32] Rao, C.M and Kummar, A., Wound profile of cupper mafenamic acid, *Indian J. Med. Res.*, 88(1988) 273-277.
- [33] Rasheed, R.A., Bashir, A.K., Ali, B.H. and Padmanabhan, R., Effect of *Rhazya stricta* on the developing rat fetus, *Reprod. Toxicolo.*, 11(1997) 191-199.

The effect of topically applied water extract of *Rhazya stricta* on cutaneous wound healing in rats

M. Khksari^{*1} (Ph.D), M.E. Rezvani¹ (M.Sc), M.A. Sajadi² (M.D), A. Soleimani¹ (M.D)

1 - Dept. of Physiolog, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

2 - Dept. of Internal Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

Introduction. *Rhazya stricta* is used traditionally by kerman selimani tribes , to accelerte wound healing. The aim of this study was to evaluate the effect of topical application of water extract of *Rhazya stricta* on cutaneous wound healing and compare its effect with phenytoin cream.

Materials and Methods. This interventional-experimental study performed on the three groups of adult male rats. After anaesthesia, full thichness skin of upper dorsal part of the rats removed in 3 cm² area. 24 hours after the operation, wound of each group treated once daily with water extract of *R. stricta* or phenytoin cream (1%). Control group received no treatment. Wound surface area measured in 0, 4th, 7th, 10th, 13th, and 16th postoperative days. The time required for complete healing was also recorded.

Results. The results show that wound surface area in *R. stricta* group in 10th day (60%) and in 13th day (77%) was lower than control group ($P<0.05$). Percentage of wound healing in control group in 4th day (20%) and in 7th day (38%) was higher than *R. Stricta* group ($P<0.001$). Wound healing percent also in phenytoin group in 7th day (21%) was higher than *R. Stricta* group ($P<0.05$). Percentage of wound healing in *R. stricta* group in 10th day (25%) and in 13th day (13%) was higher than control group ($P<0.05$). The time required for compelete healing in *R.Stricta* group was 2.4 day lower than control group ($P<0.05$). Also water exextract of *R. stricta* had full inhibitory effect on growth of *E. coli* and partial effect on growth of *P. aeroginosa*.

Conclusion. These data suggest that topical application of *R. stricta* can accelerate wound healing after 7th day and this effect was comparable to phenytoin cream. More research is need to determine the mechanism(s) of this action.

Keywords: Wound healing; *Rhazya stricta*; Phenytoin; Rat

* Corresponding author. Fax: 0391-25209; Tel: 0391-24003