ORIGINAL ARTICLE

Effect of Lipogel Containing Extracts of Eryngium campestre L. and Satureja hortensis L. on Wound Healing in Male Wistar Rats

Fatemeh Royaniyan[1],
Mohammad Azadbakht[2],
Fereshteh Talebpour Amiri[3,4],
Hosein Asgarirad[5],
Ali Davoodi[6],
Fatemeh Akbari[7],
Shervin Amirkhanloo[8],
Maryam Salmani Seraji[9]

[1] Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Associate Professor, Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Assistant Professor, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] PhD Student in Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[8] Ph.D Student in Pharmaceutics, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[9] MSc in Biostatistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 15, 2021 ; Accepted November 16, 2021)

Abstract

Background and purpose: Wound is a type of injury with high prevalence in the society. The main requirement for wound management is rapid and complete wound healing without the spread of infection. Medicinal plants are affordable and accessible and suggested as one of the key treatment options. The aim of this study was to investigate the effect of lipogel formulations containing the extracts of *Eryngium campestre L.* and *Satureja hortensis L.* on wound healing in Wistar rats.

Materials and methods: In order to prepare the lipogel formula, several formulations were designed with different ratios of paraffin, polyethylene, and extracts which were all examined to find the best formulation. To this end, 20 rats were divided into four groups (n=5 per group), including normal saline, lipogel base, lipogel containing extracts, and active water. Full thickness wounds (2.5 * 2.5 cm) were made on the dorsal neck area. Wound size evaluation and histopathological study were done on days 3,5,7, and 12.

Results: The formulation containing 95% paraffin and 5% polyethylene was selected as the final lipogel formulation due to better skin coverage, good consistency, and better uniformity. In vivo results showed significant differences in wound size between treatment group and other groups ($P<0.05$). According to histological studies, the rates of collagen deposition in groups treated with lipogel containing extracts and lipogel base were higher than other groups. Furthermore, fibroblast maturity was found to be significantly different between the rats treated with lipogel containing extracts and normal saline group ($P< 0.05$).

Conclusion: This study showed that lipogel containing extracts of *Eryngium campestre L.* and *Satureja hortensis L.* was effective in full thickness wound healing.

Keywords: wound healing, traditional Iranian medicine, medicinal plants, lipogel

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (203): 152-162 (Persian).

*** Corresponding Author: Mohammad Azadbakht** - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: azadbakhtm@hotmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 203 آذر سال 1400 (162-152)

اثر فرمولاسیون لیپوژل حاوی عصاره های گیاه زولنگ (*Eryngium campestre* L.) و مرزه (*Satureja hortensis* L.) بر روی زخم در رت های نر نژاد ویستار

فاطمه رویانیان[1]
محمد آزادبخت[2]
فرشته طالب پور امیری[3و4]
حسین عسگری راد[5]
علی داوودی[6]
فاطمه اکبری[7]
شروین امیرخانلو[8]
مریم سلمانی سراجی[9]

چکیده

سابقه و هدف: زخم عارضه‌ای با شیوع بالا در جامعه است. نیازمندی اصلی برای مدیریت زخم، التیام سریع و کامل زخم، بدون پخش شدن عفونت می‌باشد. منابع طبیعی با دسترسی آسان و ارزان قیمت به عنوان یکی از کلیدی‌ترین گزینه‌های درمان پیشنهاد شده است، لذا هدف از این مطالعه بررسی اثر فرمولاسیون لیپوژل حاوی عصاره‌های گیاه زولنگ (*Eryngium campestre* L.) و مرزه (*Satureja hortensis* L.) بر بهود زخم در رت‌های نر نژاد ویستار بود.

مواد و روش‌ها: جهت تهیه فرمولاسیون لیپوژل، فرمولاسیون‌هایی با نسبت‌های مختلف پارافین، پلی‌اتیلن و عصاره تهیه و برای یافتن بهترین فرمولاسیون آزمایش شد. بدین منظور 20 رت به چهار گروه (n=5) نرمال سالین، پایه لیپوژل، لیپوژل عصاره‌ها و اکتیو واتر تقسیم شدند. زخم با ضخامت کامل به مساحت 2/5 در 2/5 سانتی‌متر در پشت حیوان ایجاد شد. ابعاد زخم و مطالعات هیستوپاتولوژی در روزهای ۳،۵، 7 و 12 بررسی شد.

یافته‌ها: فرمولاسیون حاوی 95 درصد پارافین و 5 درصد پلی‌اتیلن به دلیل پوشانندگی بهتر پوستی، قوام مناسب و یکنواختی بهتر، به‌عنوان فرمولاسیون نهایی لیپوژل انتخاب شد. نتایج مطالعات درون‌تنی نشان داد که ابعاد زخم در گروه درمان نسبت به بقیه گروه‌ها تفاوت معنی‌دار آماری دارد($P<0/05$). نتایج حاصل از مطالعات بافت‌شناسی نشان داد، رسوب کلاژن در گروه‌های لیپوژل عصاره‌ها و پایه لیپوژل بالاتر از بقیه گروه‌ها بود. همچنین بلوغ فیبروبلاست گروه لیپوژل عصاره در مقایسه با گروه نرمال سالین تفاوت معنی‌داری داشت($P<0/05$).

استنتاج: بر اساس یافته‌های این مطالعه لیپوژل حاوی عصاره مرزه و زولنگ در بهبود زخم با ضخامت کامل موثر است.

واژه های کلیدی: بهبود زخم، طب سنتی ایرانی، گیاهان دارویی، لیپوژل

مقدمه

زخم یک حالت پاتولوژیک است که به‌طورکلی به دو دسته داخلی وخارجی تقسیم می‌شود. زخم‌های خارجی عمدتا به علت سوختگی، صدمات و بریدگی‌ها ایجاد می‌شوند و زخم‌های داخلی غالباً به علت حالات التهابی

مولف مسئول: محمد آزادبخت- ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: azadbakhtm@hotmail.com
1. دانشجو، داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استاد، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشیار، گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5.استاد گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
6. استادیار، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
7. دانشجوی Phd، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
8. دانشجوی Phd، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
9. کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1400/2/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1400/3/17 تاریخ تصویب :1400/8/25

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

دهان و گلو، اسیدیته بالای مایعات معدی در مری، معده، دوازدهه، واکنش‌های ایمنی در روده و راست روده ایجاد می‌شوند. بهبود زخم، یک روند انرژی‌بر، پویا و چند وجهی است که در نهایت باعث ترمیم و تجدید تمامیت آناتومیکی با عملکرد مشابه می‌شود. نیازمندی اصلی برای مدیریت زخم، التیام سریع و کامل زخم، بدون پخش شدن عفونت و سپسیس می‌باشد. زخم‌ها باتوجه به پتانسیل بهبودی خود، به دو گروه مزمن و حاد تقسیم می‌شوند. زخم‌های مزمن شامل آسیب‌های بافتی است که برای بهبودی، مراحل سازمان یافته ندارد و بهبود آن‌ها، بیش‌تر از 12 هفته طول می‌کشد. ولی زخم‌های حاد اکثرا به راحتی و بدون مشکل، التیام می‌یابند. چالش اصلی التیام زخم، مرتبط با تغییرات اعمال فیزیولوژیک نرمال، مانند گردش خون ناقص، چاقی، بیماری‌هایی همچون دیابت و شرایط استرس‌زای محیطی می‌باشد(2،1). به‌طور معمول روند التیام زخم با هموستاز، که میزان خون ازدست رفته و تهاجم میکروب‌ها به بخش آسیب دیده است، شروع شده و با فاز التهابی ادامه می‌یابد. در فاز التهابی، نوتروفیل‌ها در ابتدا زیاد می‌شوند و به همراه ماکروفاژها، قسمت‌های آسیب دیده، پاتوژن‌ها، سایر سایتوکاین‌ها و سلول‌ها را حذف می‌کنند. سپس در فاز تکثیر، آنژیوژنز، ساخت ماتریکس و به‌وجود آمدن بافت جدید انجام شده تا منطقه زخم را پر کند. در فاز انتهایی بازسازی، قدرت کششی ماتریکس خارج سلولی افزایش یافته و عرضه خون به قسمت آسیب دیده، کاهش می‌یابد(4،3). پوست انسان از لحاظ مورفولوژی و عملکرد شامل دو لایه اپیدرم و درم می‌باشد. اپیدرم، لایه ای‌اپی‌تلیال با منشا اکتودرم است. سلول‌های کراتینوسیت درون آن قرار گرفته و حایلی بین بیرون و داخل بدن فراهم کرده است که باعث جلوگیری از هدر رفتن رطوبت بدن می‌شود و بدن را در مقابل خطرات محیطی مثل عفونت‌ها، مواد شیمیایی و اشعه فرابنفش حفظ می‌کند. درم یک بافت همبند با منشا مزودرمی و غنی از کلاژن است که نقش آن تامین و تغذیه اپیدرم می‌باشد و همچنین مسوول انعطاف‌پذیری و انسجام مکانیکی پوست است(5). اهمیت روند ترمیم زخم با توجه به این‌که عدم درمان زخم موجب عفونت موضعی و در نهایت عفونت سیستمیک و عوارض بعدی آن می‌شود، موجب شده است تا مطالعات فراوانی برای یافتن راهکار کارامد و ارزان با عوارض جانبی کم‌تر انجام شود. منابع طبیعی با دسترسی آسان و ارزان قیمت باعث شده است به عنوان یکی از کلیدی‌ترین گزینه‌های درمان پیشنهاد گردد(6). لیپوژل، از اشکال دارویی نیمه جامد از خانواده پماد با پایه Plastibase است که Plastibase پایه پمادی هموژن، نرم، بدون بو و رنگ است که از پارافین و پلی‌اتیلن تشکیل شده است. به دلیل وسیکوزیته بهتر، تحمل دامنه دمایی وسیع‌تر، جذب، آزادسازی بهتر مواد دارویی و سبک‌تر بودن نسبت به وازلین ارجحیت دارد(8،7) و در این مطالعه به عنوان فرمولاسیون مورد نظر استفاده شده است.

گیاه مرزه یا *Satureja hortensis* L. که به Summer Savory نیز شناخته می‌شود، از خانواده Lamiaceae است، که به عنوان گیاه دارویی، ادویه‌ای و سبزی خوراکی کاربرد دارد. این گیاه دارای ساقه‌ای منشعب با ارتفاع 30-10 سانتی‌متر است. این گیاه به رنگ سبز مایل به خاکستری است و برگ آن باریک، بدون دمبرگ و نوک تیز است. در رویشگاه‌های مختلف ایران و در ماه‌های تیر تا شهریور گل می‌دهد. گیاه مرزه دارای قندهای مختلف، تانن، مواد چرب، ترکیبات فنلی و معطر است. ترکیبات اصلی اسانس مرزه شامل تیمول، کارواکرول، پاراسیمن، آلفا و بتا پینن است، هر چند با توجه به شرایط آب، هوا و خاک محل رویش، می‌توانند متفاوت باشند. طبق تحقیقات ترکیباتی چون تیمول، کارواکرول و پاراسیمن موجود در اسانس مرزه دارای اثر هم افزایی است که سبب ممانعت از رشد میکروب می‌شود. از اثرات آن، می‌توان به اثر ضدالتهابی، آنتی باکتریال و آنتی فونگال، ضد اسپاسم، ضد التهاب، خلط‌آور، ضد اسهال، تقویت‌کننده معده و بهبوددهندگی زخم اشاره نمود، همچنین به‌علت خواص آنتی‌اکسیدانی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

مصرف آن به عنوان یک افزودنی طبیعی افزایش پیدا کرده است(10،9). گیاه زولنگ یا *Eryngium campestre* L. از خانواده Apiaceae می‌باشد. زولنگ گیاهی دو یا چند ساله است که دارای برگ‌هایی سبز رنگ متمایل به زرد می‌باشد و گل‌های ارغوانی به ارتفاع 40 الی 80 سانتی‌متر دارد. فاز رویشی گیاه، فصل پاییز تا ماه اردیبهشت است و برگ گیاه قابلیت خوراکی دارد. در فاز زایشی که در ماه خرداد و تیر است، گیاه به دلیل خاردار بودن خوراکی نیست. زولنگ از گیاهان خودرو و بومی استان مازندران می‌باشد که در این استان به عنوان سبزی محلی و معطر کاربرد فراوانی دارد. عصاره متانولی زولنگ حاوی مقدار فنل و فلاونویید بالایی است که در برابر رادیکال‌های آزاد دارای اثر آنتی‌اکسیدانی می‌باشد(11). امروزه در طب مدرن فرآورده‌های گیاهی به عنوان درمان کمکی در بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. در بهبود زخم با توجه به شرایط ایجاد شده می‌توان از گیاهان به عنوان منبع موثر و طبیعی درمان استفاده کرد. لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر گیاهان مرزه و زولنگ در بهبود زخم القا شده در رت های نر نژاد ویستار انجام شد.

مواد و روش ها

جمع‌آوری و عصاره‌گیری ازگیاه

گیاهان از جنگل‌های جنوبی شهرستان نکا در منطقه هزارجریب شناسایی و توسط افراد بومی جمع‌آوری شده است. سپس از آن‌ها نمونه‌های هرباریومی تهیه شد و توسط متخصص سیستماتیک گیاهی تایید گردید. اندام هوایی زولنگ و مرزه با اتانل 70 درصد در طی 36 ساعت به روش ماسرسیون تحت عصاره‌گیری قرار گرفت. در نهایت با دستگاه روتاری تغلیظ و با فریز-درایر خشک شد(12).

بررسی فیتوشیمیایی گیاهان

آنالیز فیتوشیمیایی گیاه مرزه و زولنگ با اندازه‌گیری فنول و فلاونویید به‌ترتیب براساس استاندارد گالیک اسید و کوئرستین با روش اسپکتوفتومتری در طول موج 415 گزارش شد(14،13).

فرمولاسیون

در این مرحله 2 فرمولاسیون لیپوژل دارو و لیپوژل پلاسبو تهیه گردید. همه مراحل تهیه دارو و پلاسبو یکسان بوده است، با این تفاوت که فرمولاسیون پلاسبو به گونه‌ای طراحی شده‌که حاوی همه ترکیبات بجز عصاره گیاهان باشد. جهت تعیین مناسب‌ترین فرمولاسیون، به کمک نسبت‌های مختلفی از پارافین و پلی‌اتیلن، چندین فرمولاسیون طراحی شد که در این بین بهترین فرمولاسیون از جهت کارایی نسبت 95 به 5 پارافین به پلی‌اتیلن انتخاب شد. 95 گرم پارافین مایع و 5 گرم پلی‌اتیلن را داخل بشر ریخته و روی هیتراستیرر با دمای 120 درجه سانتی‌گراد و دور 300 و حداقل به‌مدت 4 ساعت گذاشته می‌شود. ژل پلاستی بیس با سرد و مخلوط کردن تهیه و از نظر خاصیت پوشانندگی، قابلیت شستشو، قوام و روان‌پذیری مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه، عصاره‌ها به فرمولاسیون اضافه و در بخش حیوانی استفاده می‌شود. روند تهیه لیپوژل این گونه است که ابتدا برای تهیه 100 گرم لیپوژل حاوی 5 درصد عصاره (2/5 گرم زولنگ و 2/5 گرم مرزه) توزین کرده و به آن 5 سی‌سی آب اضافه کرده تا به صورت کامل باز شوند. سپس به هاونی حاوی 10 گرم اوسرین انتقال داده تا به‌صورت کامل در پایه جاذب پراکنده و جذب شوند. در مرحله بعد به‌صورت هندسی 80 گرم پایه لیپوژل را اضافه کرده و به خوبی همزده تا فراورده 5 درصد از عصاره مرزه و زولنگ تهیه شود.جهت پایداری میکروبی فرمول به آن متیل‌پارابن و پروپیل پارابن نیز اضافه می‌شود.

مطالعات حیوانی

20 رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی 200-150 گرم از موسسه تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شد و تحت شرایط استاندارد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

(12ساعت چرخه تاریکی- روشنایی، دمای 24C° و دسترسی آزادانه به آب و غذای استاندارد) قرار گرفتند. این مطالعه مطابق با اصول انجمن حمایت از حقوق حیوانات با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1399.7504 انجام شد.

ایجاد زخم

ابتدا با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین 0/15 ml به ازای 100 گرم وزن بدن، حیوانات بیهوش شدند، سپس موهای قسمت پشتی رت‌ها به اندازه 5 سانتی‌متر مربع برداشته شد و نواحی موردنظر ضد عفونی شد و با کمک خط‌کش شابلون، زخم با ضخامت کامل (full thickness) به ابعاد 2/5cm×2/5cm و مساحت 6/25 cm^2 ایجاد شد.

بررسی اثربخشی فرآورده در مدل حیوانی

20 رت نر نژاد ویستار به چهار گروه (n=5) به صورت تصادفی تقسیم شدند و به‌صورت موضعی و روزانه به مدت 12 روز تحت درمان با نرمال سالین (گروه 1)، پایه لیپوژل (گروه 2)، شست و شوی زخم با اکتیو واتر(Active water) (گروه 3) و دریافت لیپوژل حاوی عصاره‌های مرزه و زولنگ (گروه 4) قرار گرفتند.

اندازه گیری ابعاد زخم

در روزهای 1، 3، 5، 7 و 12 ابعاد زخم به‌وسیله کاغذ میلی‌متری اندازه‌گیری شد.

ارزیابی‌های هیستوپاتولوژی

نمونه‌های پوستی در ظروف نگهدارنده حاوی فرمالین 10 درصد قرار گرفت، برای دستیابی به بلوک‌های پاتولوژی، دستگاه microtome تکه‌های به اندازه 5 mm از بافت ایجاد کرد و این قسمت‌ها به‌وسیله رنگ ائوزین و هماتوکسیلین و لایت گرین رنگ‌آمیزی شد. بلوک‌های تهیه شده در زیر میکروسکوپ نوری با بزرگ نمایی 40x به منظور بررسی تکثیر فیبروبلاست، بلوغ بافت گرانوله، تشکیل عروق خونی، رسوب کلاژن و ارتشاح سلول‌های التهاب مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین برای هر کدام از ویژگی‌های مورد بررسی در ارزیابی هیستوپاتولوژی نمره‌ای بین 0 تا 3 به صورت قراردادی تعیین شد و سپس میانگین نمره‌های کرایتریای ترمیم زخم برای هر گروه مقایسه شدند.

آنالیز آماری

تمامی اطلاعات به دست آمده به کمک نرم‌افزار SPSS و آنالیز اندازه‌های تکراری برای ابعاد زخم و آزمون کروسکال والیس برای ارزیابی هیستوپاتولوژی انجام شد و P<0/05 به‌عنوان سطح معنی دار درنظر گرفته شد.

یافته ها

بررسی فیتوشیمایی گیاهان

با بررسی، میزان فلاونوید گیاهان مرزه و زولنگ به‌ترتیب 2/312 و 2/584 میلی‌گرم در یک گرم پودر گیاه و میزان فنول تام آن‌ها به ترتیب 16/25 و 25/84 میلی‌گرم در یک گرم پودر گیاه بر اساس گالیک اسید به‌دست آمد.

خواص فیزیکوشیمیایی لیپوژل

لیپوژل با درصدهای 80 ، 90 و95 درصد پارافین به پلی‌اتیلن تهیه شد. به ترتیب هر چه درصد پارافین به پلی‌اتیلن بیش‌تر شد، پخش‌پذیری بیش‌تر و قوام مطلوب‌تر مشاهده شد و از نظر پایداری فیزیکی نیز هر سه فرمول بعد از 6 ماه پایدار بودند.

نتایج حاصل از مشاهدات ماکروسکوپی ترمیم زخم

همه حیوانات مورد مطالعه در فرایند جراحی و ایجاد زخم و در طول دوره دوازده روزه مطالعه بدون هیچ عوارضی زنده ماندند. نشانه‌های عفونت ثانویه در هیچ زخمی مشاهده نشد. اپی‌تلیوم جدید به‌طور کلی در گروه‌های تحت درمان در لبه‌های زخم با یک رنگ

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

مایل به صورتی به راحتی قابل رویت بود. با توجه به نتایج حاصل از بررسی ماکروسکوپیک زخم، گروه درمان کاهش چشمگیر در کاهش ابعاد زخم را در مقایسه با سایر گروه‌های مورد بررسی نشان داد.

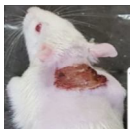
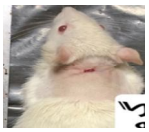
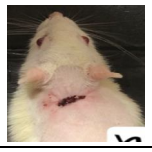
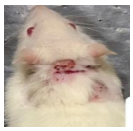
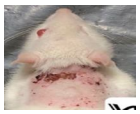
نتایج حاصل از بررسی ابعاد زخم

نتایج حاصل از بررسی ابعاد زخم (جدول شماره 2) نشان می‌دهد اثر زمان، اثر گروه و اثر متقابل زمان و گروه بر میزان ابعاد زخم معنی‌دار است (P<0/05)، در هر 4 گروه در طول زمان (به خصوص بین روزهای 7 و 12) میزان ابعاد زخم کاهش داشته است. در تمام زمان‌ها نیز بین گروه‌ها (به خصوص بین گروه درمان با سایر گروه‌ها) تفاوت معنی‌دار آماری در ابعاد زخم وجود داشته است. حروف کوچک متفاوت در هر ستون نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌دار، حروف بزرگ متفاوت در هر ردیف نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌دار می‌باشد.

نتایج حاصل از ارزیابی شاخص‌های هیستوپاتولوژی

نتایج بافت‌شناسی نشان داد که گروه درمان، بیش‌ترین تغییرات را نسبت به گروه‌های دیگر داشته است. از تغییرات مهمی که می‌توان بیان داشت، تشکیل اپیدرم پس از درمان با لیپوژل حاوی عصاره مرزه و زولنگ، در مقایسه با گروه نرمال سالین بود. درمان با عصاره گیاهی، تکثیر سلول و رشد مجدد اپیدرم را افزایش داد. در این مطالعه لیپوژل حاوی عصاره گیاه، تکثیر فیبروبلاست در محل زخم را تحریک کرده است. میزان بافت گرانوله در روز دوازدهم پس از ایجاد زخم در همه گروه‌ها افزایش یافت. اما بلوغ بافت گرانوله در گروه درمان در مقایسه با سایر گروه‌ها مقدار بیش‌تری افزایش یافت و بافت گرانوله فضای زخم را پر کرد. بلوغ بافت گرانوله در روز دوازدهم در اکتیوواتر در مقایسه با گروه نرمال سالین و پایه لیپوژل افزایش یافته بود. تشکیل عروق خونی به وضوح در گروه درمان نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده شد، اما معنادار نبوده است. میزان

جدول شماره 1: بررسی ماکروسکوپیک زخم و روند بهبود آن در ابتدا و انتهای مطالعه، به جهت مقایسه گروه های مختلف با هم در روزهای مشابه و همچنین مقایسه تغییرات بافتی در هر یک از گروه ها به صورت جداگانه در ابتدا و انتهای آزمایش

گروه / روز	گروه درمان	گروه اکتیو واتر	گروه پایه لیپوژل	گروه نرمال سالین
روز 1				
روز 12				

جدول شماره 2: ابعاد زخم در چهار گروه و در روزهای 3،5،7،12

زمان / گروه	روز سوم انحراف معیار ± میانگین	روز پنجم انحراف معیار ± میانگین	روز هفتم انحراف معیار ± میانگین	روز دوازدهم انحراف معیار ± میانگین	منبع	F آماره (d.f)	سطح معنی داری
نرمال سالین	315/50 ± 3/16cd	275/60 ±3/05cC	213/80 ±8/07bB	38/30 ±1/20bA	-	-	-
پایه ی لیپوژل	334/00 ±4/85dD	294/00 ±2/92dC	182/90 ±2/01dB	17/030 ±0/57cA	زمان * گروه	5,18 (106/918)	0/001
اکتیو واتر	405/40 ±9/48bD	305/20 ±3/70bC	230/00 ±1/58cB	27/60 ±0/96dA	گروه	3 (358/574)	0/001
لیپوژل عصاره ها	268/60 ±15/65aD	234/00 ±4/85aC	153/40 ±4/72aB	7/10 ±0/96aA	زمان	1,73 (14415/543)	0/001

*: P <0/05 ، **: P <0/01 ، ***: P <0/001 ،

a: نسبت به نرمال سالین معنی دار است).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

رسوب کلاژن در بافت گرانوله در ناحیه زخم در همه گروه‌ها به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد، اما در گروه درمان بیش‌تر از سایر گروه‌ها بودند. همچنین ارتشاح سلول‌های التهاب در گروه نرمال سالین نسبت به سایر گروه‌ها بیش‌تر بود اما معنادار نبوده است. در نهایت با توجه به داده‌های آماری در نمودار شماره 1 و جدول شماره 3 نشان می‌دهد از میان شاخص‌های هیستوپاتولوژی تنها بلوغ فیبروبلاست در بین گروه‌های مطالعه تفاوت معنی‌داری دارد($P<0/05$) البته این تفاوت خیلی زیاد نیست.

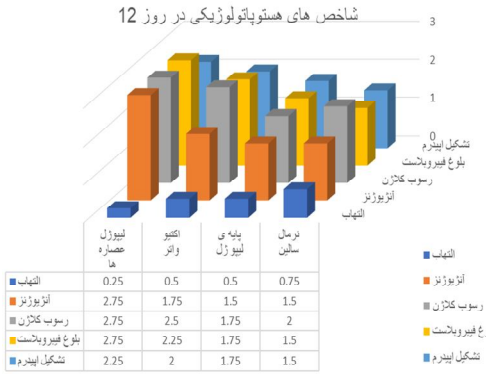
جدول شماره 3: بررسی کمی شاخص‌های میکروسکوپیک دخیل در فرایند بهبود با آزمون کروسکال والیس جهت ارزیابی شاخص‌های هیستوپاتولوژی در 4 گروه (میانگین رتبه‌ها)

متغیر / گروه	رسوب کلاژن	نورگ زایی	بلوغ فیروبلاست	تشکیل اپی درم	التهاب
لیپوژل عصاره ها	12/13	13/25	12/88	11/13	6/50
اکتیو واتر	10/25	7/75	9/63	9/50	8/50
پایه ی لیپوژل	5/13	6/50	6/50	7/63	8/50
نرمال سالین	6/50	6/50	5/00	5/75	10/50
F آماره (d.f)	7/659 (3)	6/225 (3)	8/056 (3)	4/990 (3)	1/875 (3)
سطح معنی داری	0/054	0/101	0/045	0/173	0/599

	انحراف معیار±میانگین	انحراف معیار±میانگین	انحراف معیار±میانگین	انحراف معیار±میانگین	انحراف معیار±میانگین
نرمال سالین	2/00 ±0/00	1/50 ±0/58	1/50 ±0/58	1/50 ±0/58	0/75 ±0/50
پایه ی لیپوژل	1/75 ±0/75	1/50 ±0/58	1/75 ±0/50	1/75 ±0/50	0/58 ±0/50
اکتیو واتر	2/50 ±0/58	1/75 ±0/96	2/25 ±0/50	2/00 ±0/00	0/58 ±0/50
لیپوژل عصاره ها	2/75 ±0/50	2/75 ±0/50	2/75 ±0/50	2/25 ±0/50	0/50 ±0/25
F آماره	4/000	3/091	4/538	2/000	0/571
سطح معنی داری	0/035	0/068	0/024	0/168	0/644

* : $P<0/05$ ، ** : $P<0/01$ ، *** : $P<0/001$ ،

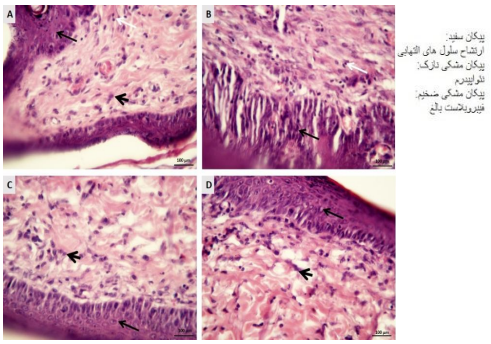
a : نسبت به نرمال سالین معنی دار است).



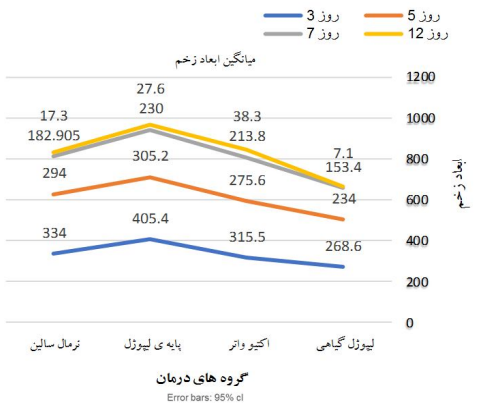
نمودار شماره 1: نمودار ستونی میانگین± انحراف معیار شاخص‌های هیستوپاتولوژیکی در گروه‌های مورد مطالعه در روز دوازدهم

نتایج حاصل از مشاهدات میکروسکوپی

نتایج حاصل از بررسی بافت‌شناسی زخم در روز دوازدهم آزمایش نشان‌دهنده یک لایه اپیدرم کامل‌تر در گروه درمان نسبت به گروه نرمال سالین بود. تشکیل بافت گرانوله در گروه درمان واضح بود. بلوغ فیروبلاست نیز در گروه درمان و اکتیوواتر به وضوح دیده شد (تصویر شماره 1). در نمودار شماره 2 می‌توان ارتشاح سلول‌های التهابی (پیکان سفید)، نئواپیدرم (پیکان مشکی نازک)، فیبروبلاست بالغ (پیکان مشکی ضخیم) را مشاهده کرد. همچنین میزان رسوب کلاژن در بافت گرانوله در ناحیه زخم در گروه درمان نسبت به گروه‌های پایه لیپوژل و نرمال سالین افزایش قابل توجهی داشت. رنگ سبز نشان دهنده میزان رسوب کلاژن می‌باشد (تصویر شماره 2).

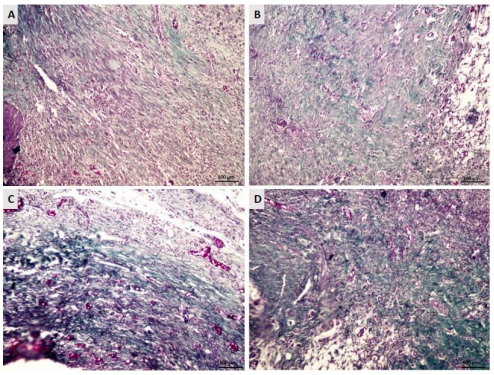


تصویر شماره 1: فتومیکروگراف بیوپسی پوست (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین با بزرگنمایی×40): گروه نرمال سالین، B: گروه پایه لیپوژل، C: گروه اکتیو واتر و D: گروه لیپوژل عصاره ها



نمودار شماره2: منحنی خطی میانگین ابعاد زخم درطول زمان در4 گروه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]



تصویر شماره 2: هیستوپاتولوژی ترمیم زخم حاد و میزان رسوب کلاژن در روز دوازدهم (رنگ‌آمیزی لایت‌گرین، بزرگنمایی 10).

بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثر درمانی فرومولاسیون لیپوژل گیاهان مرزه و زولنگ در زخم در مدل حیوانی در طول دوره 12 روزه درمانی انجام شد.

زخم و کاهش زمان بهبود آن یکی از موارد مورد توجه درعلوم پزشکی است. با توجه به اهمیت پروسه ترمیم زخم و این که عدم درمان زخم موجب عفونت موضعی و درنهایت عفونت سیستمیک و عوارض بعدی آن می‌شود، درحال حاضر داروهای شیمیایی مختلفی برای ترمیم زخم تولید می‌شود که دارای عوارض جانبی متعددی می‌باشند. اما استفاده از مواد طبیعی برای ترمیم زخم به‌دلیل عوارض کم‌تر، دسترسی راحت و هزینه‌های کم‌تر همواره مورد توجه قرار گرفته است(6). در طب ایرانی و باقی فلسفه‌های طبی از مفردات و قرابادین مختلفی برای درمان انواع زخم‌ها و التهابات در گذشته استفاده می‌شده است. در طب ایرانی 2 گیاه قرصعنه یا زولنگ و مرزه کاربرد فراوانی در درمان زخم‌ها داشتند که در کتب معتبری مانند فردوس الحکمه ابن الطبری، قانون بوعلی سینا، الجامع لمفردات الادویه و الاغذیه ابن‌البیطار و مخزن الادویه عقیلی خراسانی از آن‌ها یاد شده است(15،16). همچنین مطالعات مختلفی در مورد عملکردهای فارماکولوژیک این 2 گیاه و همچنین مطالعات مشابه در مورد درمان زخم دیابتی و غیر دیابتی انجام شده است.

در این مطالعه با بررسی فرمولاسیون‌های مختلف با نسبت‌های مختلف از مواد، فرمولاسیون با نسبت 95 به 5 پارافین به پلی‌اتیلن دارای کیفیت بهتر از نظر قوام و پخش‌پذیری بود که برای پایه لیپوژل انتخاب شد. زخم‌های تمام ضخامت یکی از موضوعات اصلی در علم پزشکی و علت عمده موربیدیتی و مورتالیتی است. گزارشات متعددی در مورد عوارض به تاخیر افتادن ترمیم زخم وجود دارد، بنابراین سرعت در ترمیم، یک فاکتور لازم برای ترمیم زخم و در نتیجه داروی مورد استفاده است(17). با توجه به نتایج ماکروسکوپی، بین ابعاد زخم‌ها در تمام روزهای اندازه‌گیری تفاوت‌های معنی‌داری وجود دارد ($P<0/05$). در این بین بیش‌ترین اختلاف ابعاد زخم بین گروه لیپوژل گیاهی با سایر گروه‌ها وجود دارد. با گذشت زمان، محدوده ابعاد زخم کاهش می‌یابد. بیش‌ترین اختلاف بین روز هفتم و دوازدهم است (جداول شماره 1 و 2). با توجه به بررسی فیتوشیمیایی عصاره‌های زولنگ و مرزه و حضور بالای فلاونویید در عصاره های مورد بررسی و با توجه به اثرات فلاونوئیدها و تریترپنوئیدها در بهبود ترمیم زخم با افزایش جمع‌شدن مساحت زخم و افزایش میزان اپی‌تلیالیزاسیون و جلوگیری از عفونت ثانویه، گیاهان مرزه و زولنگ می‌توانند نقش بسزایی در بهبود زخم ایجاد کنند(18).

فیبروبلاست‌ها وسلول‌های اندوتلیال به‌عنوان سلول‌های اصلی، نقش مهمی در تشکیل کلاژن و بافت گرانوله و رشد مویرگی درمحل زخم پوست درحال ترمیم دارند، همچنین این سلول‌ها با رسوب کلاژن و جمع شدن سطح زخم نقش مهمی در روند ترمیم زخم ایفا می‌کند(19). فیبروبلاست‌ها موجب تولید تعدادی از سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد می‌شوند که تکثیر و تمایز سلول‌ها در بستر زخم را تحریک می‌کنند(17). با توجه به نتایج آماری مطالعه در بلوغ فیبروبلاست بین گروه لیپوژل گیاهی و سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌دار آماری وجود دارد($P<0/05$)(جدول شماره3 وتصویر شماره1) و با توجه به نتایج بافت‌شناسی، گروه درمان در مقایسه با گروه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

نرمال سالین یک لایه اپیدرم کامل‌تری دارد و تشکیل بافت گرانوله درگروه درمان واضح است. بلوغ فیروبلاست نیز در گروه درمان و اکتیوواتر به وضوح دیده می‌شود.

کلاژن به عنوان یک پروتئین کلیدی در ماتریکس خارج سلولی بافت گرانوله به‌طور قابل ملاحظه در استحکام زخم نقش دارد(20). فلاونوئیدها موجب افزایش ساخت و کراس لینک کلاژن می‌شوند و به عبارتی از تخریب و از هم پاشیدگی کلاژن محلول می‌کاهند(21). میزان رسوب کلاژن در بافت گرانوله در ناحیه زخم در گروه درمان نسبت به گروه‌های پایه لیپوژل و نرمال سالین افزایش قابل توجهی داشت. این یافته‌ها ممکن است وابسته به حضور فلاونوئیدها باشد که در مطالعه حاضر، آنالیز کمی عصاره‌ها، سطوح بالای عناصر فلاونوئید و فنول تام در عصاره گیاهان مرزه و زولنگ را نشان می‌دهد و همچنین مطالعات اخیر در زمینه بهبود ترمیم زخم نقش فلاونوئیدها را نشان داده است(22). این مشاهدات همسو با یافته‌های Küpeli و همکارانش در سال 2006 است که بر روی گونه‌های مختلف جنس *Eryngium* انجام دادند و اثرات ضد التهاب و ضد درد مناسب گزارش شده را به ترکیبات فلاوونوئیدی و ترپنوئیدهای آن‌ها ربط دادند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که اثرات ضد التهابی و ضد درد این گونه‌ها با داروهای معمول ضد درد و ضد التهاب قابل مقایسه بوده و معنی‌دار می‌باشد(23). همچنین در پژوهشی که در سال 2005 Strzelecka و همکارانش بر روی اثرات ضد التهابی گیاه *Eryngium campestre* در مدل حیوانی انجام دادند، اثرات مناسبی را از عصاره این گیاه مشاهده کردند(24). در مطالعه Palá-Paúl و همکاران بیان شدکه محتوای اسانسی گیاه زولنگ یا *Eryngium campestre* نیز دارای ترکیبات اسانسی بالقوه ضد درد و ضد التهابی می‌باشد(25).

در مطالعه حاج هاشمی و همکارانش درسال 2002، عصاره هیدروالکلی گیاه *Satureja hortensis* در مدل حیوانی اثرات ضد درد و ضد التهاب مناسبی را از خود نشان داد. همچنین اسانس موجود در این گیاه نیز دارای اثرات ضد درد خوبی بود. با توجه به این مطالعه، این اثرات فارماکولوژیک نسبت به داروهای معمول قابل مقایسه بوده و معنی داری قابل قبولی داشتند(26).

در پژوهشی که شریفی و همکارانش در سال 2018 بر روی گیاه مرزه یا *Satureja hortensis* انجام دادند، اثرات آنتی‌میکروبیال اسانس این گیاه مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از پایان مطالعه مشخص شد که این ترکیبات دارای اثرات قابل توجه آنتی باکتریالی و ضد تشکیل بیوفیلم توسط پاتوژن‌ها بوده است(27).

حال با توجه به نتایج آماری مطالعه، ارتشاح سلول‌های التهاب درگروه نرمال سالین نسبت به سایرگروه‌ها بزرگ‌تر است اما معنادار نبوده است. اما التهاب در گروه درمان نسبت به سایر گروه‌ها کم‌تر بوده است، که نشان‌دهنده خواص ضدالتهابی گیاهان مرزه و زولنگ می‌باشد. همچنین با توجه به حضور فلاونویید در مرزه و زولنگ می‌توان گفت، فلاونوئیدها با فعالیت‌های ضدباکتریال و ضدویروسی خود از عفونت ثانویه زخم جلوگیری کرده‌اند(18).

تشکیل عروق خونی به وضوح در گروه درمان نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده شده اما از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. رگزایی موجب افزایش سطح اکسیژن می‌شود و تکثیر سلول و ساخت کلاژن را ارتقاء می‌بخشد(28). در این مطالعه اثر عصاره گیاهی بر رگزایی نسبت به گروه نرمال سالین به وضوح دیده می‌شود. در بررسی هیستوپاتولوژیکی، بخش‌هایی از گروه‌های درمان شده، رگزایی را در یک سطح تقریبا بالاتری در مقایسه با گروه نرمال سالین نشان داده است. در مجموع پیشنهاد می‌شود ارزیابی دقیق‌تری از نوع فلاونوییدهای موجود در این گیاهان انجام شود و همچنین مطالعات بیش‌تری با درصدهای مختلف عصاره این دو گیاه توصیه می‌شوند.

لیپوژل حاوی مرزه و زولنگ میزان کلاژن و اپی‌تلیالیزاسیون را افزایش دادند و همچنین شدت التهاب را کاهش دادند. عصاره این گیاهان می‌تواند در ترمیم زخم پوستی نقش موثری داشته باشد و به‌عنوان یک گزینه مناسب برای درمان زخم‌های حاد معرفی گردد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

سپاسگزاری

این تحقیقات با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است. بدین‌وسیله از تمامی افرادی که در این طرح کمک کردند تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Anisha BS, Biswas R, Chennazhi KP, Jayakumar R. Chitosan–hyaluronic acid/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds. Int J Biol macromol 2013; 62: 310-320.
2. Mohandas A, Anisha BS, Chennazhi KP, Jayakumar R. Chitosan–hyaluronic acid/VEGF loaded fibrin nanoparticles composite sponges for enhancing angiogenesis in wounds. Colloids Surf B Biointerfaces 2015; 127: 105-113.
3. Komarcević A. The modern approach to wound treatment. Med Pregl 2000; 53(7): 363-368.
4. Singh MR, Saraf S, Vyas A, Jain V, Singh D. Innovative approaches in wound healing: trajectory and advances. Artif cells Nanomed Biotechnol 2013; 41(3): 202-212.
5. Malekmohammadi M, Abdol Tehrani H, Aghdami N. Skin structure and wound healing phases. JDC 2011; 2(4): 229-244.
6. Alah gahi F, Shiravi A, Hojati V. Histomorphometric study effect of alcoholic extract of grape seed (Vitis Vinifera) on wound healing diabetic male Wistar rats. Journal of Cell & Tissue (JCT) 2017; 7(3): 293-300.
7. Revision USPCCo, editor United States Pharmacopeia, the National Formulary 2008: United States Pharmacopeial Convention, Incorporated.
8. Allen JR, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems: Tenth edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2014; 794.
9. Mihajilov-Krstev T, Radnović D, Kitić D, Zlatković B, Ristić M, Branković S. Chemical composition and antimicrobial activity of Satureja hortensis L. essential oil. Central European Journal of Biology 2009; 4(3): 411-416.
10. Izadi Z, AghaAlikhani M, Mirazi N. Identification of chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of summer savory (Satureja hortensis L.) essential oil. RJMS 2020; 27(2): 35-48.
11. Hasheminya S-M, Dehghannya J. Green synthesis and characterization of copper nanoparticles using Eryngium caucasicum Trautv aqueous extracts and its antioxidant and antimicrobial properties. Particulate Science and Technology 2020; 38(8): 1019-1026 (Persian).
12. Lapornik B, Prošek M, Wondra AG. Comparison of extracts prepared from plant by-products using different solvents and extraction time. Journal of Food Engineering 2005; 71(2): 214-222.
13. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, Graeber M, Bräutigam M, Luger T. An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. Acta Derm Venereol 2003; 83(5): 351-353.
14. Pourmorad FS, Hosseinimehr SJ, Shahabimajd N. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants. African Journal of Biotechnology 2006; 5(11): 1142-1145.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

15. Nasser M, Tibi A, Savage-Smith E. Ibn Sina's Canon of Medicine: 11th century rules for assessing the effects of drugs. J R Soc Med 2009; 102(2): 78-80.
16. Aghili MH. Makhzan-al-advia. Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 2009; 328.
17. Tanideh N, Rokhsari P, Mehrabani D, Samani SM, Sarvestani FS, Ashraf MJ, et al. The healing effect of licorice on Pseudomonas aeruginosa infected burn wounds in experimental rat model. World J Plast Surg 2014; 3(2): 99-106.
18. Nagar HK, Srivastava AK, Srivastava R, Kurmi ML, Chandel HS, Ranawat MS. Pharmacological Investigation of the Wound Healing Activity of Cestrum nocturnum (L.) Ointment in Wistar Albino Rats. J Pharm (Cairo). 2016; 2016: 9249040.
19. Ersel M, Uyanikgil Y, Akarca FK, Ozcete E, Altunci YA, Karabey F, et al. Effects of silk sericin on incision wound healing in a dorsal skin flap wound healing rat model. Med Sci Monit 2016; 22: 1064-1078.
20. Grillo HC. Derivation of fibroblasts in the healing wound. Arch Surg 1964; 88(2): 218-224.
21. Lodhi S, Jain A, Jain AP, Pawar RS, Singhai AK. Effects of flavonoids from Martynia annua and Tephrosia purpurea on cutaneous wound healing. Avicenna J Phytomed 2016; 6(5): 578-591.
22. Nayak S, Nalabothu P, Sandiford S, Bhogadi V, Adogwa A. Evaluation of wound healing activity of Allamanda cathartica. L. and Laurus nobilis. L. extracts on rats. BMC Complementary and Alternative Medicine 2006; 6(12): 1-6.
23. Küpeli E, Kartal M, Aslan S, Yesilada E. Comparative evaluation of the anti-inflammatory and antinociceptive activity of Turkish Eryngium species. J Ethnopharmacol 2006; 107(1): 32-37.
24. Strzelecka M, Bzowska M, Koziel J, Szuba B, Dubiel O, Heinrich M, et al. Anti-inflammatory effects of extracts from some traditional Mediterranean diet plants. J Physiol Pharmacol 2005; 56(Suppl1): 139-156.
25. Palá-Paúl J, Usano-Alemany J, Soria AC, Pérez-Alonso MJ, Brophy JJ. Essential oil composition of Eryngium campestre L. growing in different soil types. A preliminary study. Natural Product Communications 2008; 3(7): 1121-1126.
26. Hajhashemi V, Ghannadi A, Pezeshkian SK. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Satureja hortensis L. extracts and essential oil. J Ethnopharmacol 2002; 82: 83-87.
27. Sharifi A, Mohammadzadeh A, Zahraei Salehi T, Mahmoodi P. Antibacterial, antibiofilm and antiquorum sensing effects of Thymus daenensis and Satureja hortensis essential oils against Staphylococcus aureus isolates. J Appl Microbiol 2018; 124(2): 379-388.
28. Cetin EO, Yesil-Celiktas O, Cavusoglu T, Demirel-Sezer E, Akdemir O, Uyanikgil Y. Incision wound healing activity of pine bark extract containing topical formulations: a study with histopathological and biochemical analyses in albino rats. Pharmazie 2013; 68(1): 75-80.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]