

Effect of Arnebia euchroma Extract on Wound Healing: A Systematic Review of Human Clinical Evidence

Ebrahim Nasiri Formi¹
Seyyed Jamaledin Tabatabaei Aghda²
Seyyed Abolfazl Tabatabaei Aghda³

¹ Associate Professor, Department of Anesthesiology and Operating Room, School of Allied Medical Sciences, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² MSc in Immunology, Department of Microbiology, Urmia University, Urmia, Iran

³ Lecturer, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran Province, Iran

(Received July 11, 2026; Accepted September 13, 2026)

Abstract

Background and purpose: has traditionally been used for wound management; however, its clinical efficacy has not been comprehensively established. This systematic review aimed to critically evaluate the effects of topical *A. euchroma* extract on cutaneous wound healing and wound-related symptoms in humans.

Materials and methods: This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and was registered in PROSPERO (CRD42024593713). International and domestic electronic databases were systematically searched from inception, without date restrictions. Interventional and non-randomised human studies comparing topical *A. euchroma* extract with placebo or standard treatment were eligible. The primary outcomes were wound size reduction, pain, inflammation, irritation, and healing time. Methodological quality and risk of bias were assessed using the Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) tool for randomised clinical trials and the Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal checklists for case series and case reports.

Results: Among 280 identified records, five studies involving 246 patients met the inclusion criteria, including three randomised controlled trials, one case series, and one case report. The types of wounds evaluated included burns, post-surgical wounds, post-CO₂ laser wounds, and chronic wounds. Most studies reported significantly greater reductions in wound size, pain, irritation, and inflammation among patients treated with *A. euchroma* compared with control interventions, including placebo and silver sulfadiazine. Nevertheless, one randomised controlled trial reported that Vaseline was associated with better outcomes than *A. euchroma* for post-CO₂ laser wounds.

Conclusion: Current evidence suggests that topical *A. euchroma* extract may accelerate wound healing and reduce wound-related symptoms, particularly in burns and post-surgical wounds. However, these findings should be interpreted cautiously because of substantial heterogeneity in study designs, wound characteristics, treatment protocols, and comparator groups, as well as the small number and limited quality of available clinical trials. Further well-designed, adequately powered randomised controlled trials are required to establish its clinical effectiveness and safety.

Keywords: *Arnebia euchroma*, zicao, herbal extract, wound healing, skin

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (261): 195-207 (Persian).

Corresponding Author: Seyyed Abolfazl Tabatabaei Aghda - Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran Province, Iran (E-mail: a.tabatabaei@mubabol.ac.ir)

تأثیر عصاره گیاه آرنبیا یوکروما بر بهبود زخم؛ مروری سیستماتیک بر شواهد بالینی انسانی

ابراهیم نصیری فرمی^۱

سید جمال‌الدین طباطبائی عقدا^۲

سید ابوالفضل طباطبائی عقدا^۳

چکیده

سابقه و هدف: گیاه *Arnebia euchroma* به‌طور سنتی برای مدیریت زخم استفاده می‌شود، اما اثربخشی بالینی آن نیازمند ارزیابی جامع است. این مرور نظام‌مند با هدف ارزیابی انتقادی اثربخشی عصاره موضعی *Arnebia euchroma* بر بهبود زخم‌های پوستی و کاهش علائم در انسان، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: با پیروی از دستورالعمل‌های PRISMA و ثبت (PROSPERO (CRD 42024593713، جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های داده بین‌المللی و داخلی بدون محدودیت زمانی انجام شد. مطالعات مداخله‌ای و غیرتصادفی که عصاره *Arnebia euchroma* را با دارونما یا درمان‌های استاندارد مقایسه کرده بودند، وارد شدند. پیامدهای اصلی شامل کاهش اندازه زخم، درد، التهاب و زمان ترمیم بود. کیفیت و خطر سوگیری با استفاده از ابزار (RoB 2) (Cochrane Risk of Bias برای کارآزمایی‌های بالینی و چک لیست‌های JBI برای سری موارد/گزارش موردی ارزیابی شد.

یافته‌ها: از ۲۸۰ رکورد اولیه، پنج مطالعه (سه RCT، یک سری موارد و یک گزارش موردی) با مجموع ۲۴۶ بیمار واجد شرایط بودند. انواع زخم شامل سوختگی، زخم‌های پس از جراحی و زخم‌های مزمن بود. بیش‌تر مطالعات کاهش معنی‌دار در اندازه زخم، درد، سوزش و التهاب را با *Arnebia euchroma* در مقایسه با گروه کنترل (مانند دارونما یا سولفادیازین نقره) گزارش کردند. با این حال، یک RCT نشان داد که وازلین برای زخم‌های پس از لیزر CO 2 مؤثرتر است.

استنتاج: شواهد نشان می‌دهد که عصاره *Arnebia euchroma* می‌تواند در تسریع ترمیم زخم و کاهش علائم، به‌ویژه در سوختگی‌ها و زخم‌های پس از جراحی، نوید بخش باشد. با این حال، به دلیل ناهمگونی قابل توجه در طراحی مطالعات، نوع زخم و گروه‌های کنترل، و نیز محدود بودن تعداد کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت، در تفسیر یافته‌ها باید احتیاط کرد.

واژه‌های کلیدی: *Arnebia euchroma*، هواچوبه، عصاره گیاهی، ترمیم زخم، پوست

مؤلف مسئول: سید ابوالفضل طباطبائی عقدا- بابل، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، استان مازندران، ایران Email: a.tabatabaei@mubabol.ac.ir

۱. دانشیار، گروه بیهوشی و اتاق عمل، دانشکده علوم پیراپزشکی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۳. مربی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، استان مازندران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۴/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۴/۲۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۶/۲۲

مقدمه

زخم‌ها که به عنوان گسیختگی در تداوم سلولی و آناتومیک بافت‌های زنده تعریف می‌شوند، یک چالش سلامت جهانی قابل توجه محسوب می‌گردند. تأثیر آن‌ها فراتر از آسیب‌های فیزیکی است و هزینه‌های اقتصادی قابل توجهی را، به‌ویژه در صورت اختلال یا تأخیر در روند ترمیم، تحمیل می‌کند (۱). علت شناسی زخم‌ها متنوع بوده و از آسیب‌های مکانیکی حاد مانند بریدگی، خراشیدگی و سوختگی تا شرایط مزمن که در آن‌ها فرآیند ترمیم طبیعی متوقف شده است، متغیر می‌باشد (۲، ۳). زخم‌های مزمن که اغلب به دلیل عواملی نظیر دیابت، عفونت یا نقص ایمنی، بیش از چهار هفته در فاز التهابی باقی می‌مانند و فراتر نمی‌روند، منبع اصلی بیماری‌زایی هستند (۴).

مدیریت استاندارد زخم بسته به نوع و علت آن شامل، دریدمان، شست‌وشو و پاک‌سازی زخم، کنترل عفونت، پانسمان‌های مرطوب، کاهش فشار یا off-loading، فشرده‌سازی در زخم‌های وریدی، کنترل قند خون در بیماران دیابتی و در موارد لازم مداخلات عروقی یا جراحی است (۵). با وجود این، ترمیم زخم‌های مزمن اغلب طولانی، پرهزینه و همراه با عود مکرر است و در بسیاری از موارد پاسخ درمانی کامل حاصل نمی‌شود (۵، ۶). برآوردها نشان می‌دهد زخم‌های مزمن در کشورهای توسعه یافته حدود ۱ تا ۲ درصد از جمعیت را در هر زمان درگیر می‌کنند و بار قابل توجهی بر نظام سلامت تحمیل می‌نمایند، به گونه‌ای که هزینه سالانه برخی انواع زخم، مانند زخم پای دیابتی، زخم فشاری و زخم اندام تحتانی، بسیار بالا گزارش شده است (۶، ۷). همچنین، در برخی گزارش‌ها هزینه سالانه مراقبت از زخم‌های مزمن و عودکننده برای نظام سلامت ملی به میلیاردها پوند می‌رسد (۷). این بار بالای بالینی و اقتصادی، نیاز به رویکردهای کمکی و درمان‌های مبتنی بر شواهد، از جمله فرآورده‌های گیاهی، را برجسته می‌سازد.

فرآیند فیزیولوژیک ترمیم زخم، یک آبشار بیولوژیک پیچیده شامل چهار فاز یکپارچه، هموستاز،

التهاب، تکثیر و بازسازی بافت می‌باشد (۸، ۹). جستجو برای عوامل درمانی که بتوانند این مراحل را به‌طور مؤثر تعدیل کنند، منجر به تجدید حیات علاقه به طب گیاهی شده است. این توجه تا حدی به دلیل گزارش‌هایی از تحمل‌پذیری مناسب‌تر و هزینه کم‌تر برخی فرآورده‌های گیاهی و نیز نتایج امیدوارکننده آن‌ها در مطالعات پیش‌بالینی و برخی مطالعات بالینی است، هر چند شواهد موجود برای اثبات برتری یا هم‌ترازی آن‌ها با درمان‌های استاندارد کافی نیست (۱۰). برای هزاران سال، درمان‌های سنتی در سراسر اروپا و آسیا برای مدیریت ضایعات پوستی به کار گرفته شده‌اند که منبع غنی‌ای را برای تحقیقات داروشناسی مدرن فراهم آورده‌اند (۱۱).

پتانسیل درمانی بسیاری از گیاهان دارویی به پروفایل غنی آن‌ها از اجزای فعال زیستی، از جمله آنتی‌اکسیدان‌ها، آلکالوئیدها، ترپن‌ها و ساپونین‌ها نسبت داده می‌شود (۱۴-۱۲). این ترکیبات اثرات خود را از طریق مکانیسم‌های متعددی اعمال می‌کنند که با فرآیند ترمیم سینرژیک هستند، از جمله ارتقای تکثیر سلولی و سنتز کلاژن، تقویت انقباض زخم، و ایجاد اثرات حیاتی ضدالتهابی و ضد میکروبی که از بروز عفونت جلوگیری می‌کنند (۱۵، ۱۶).

در میان گیاهان دارای مبنای تاریخی و علمی قوی برای بهبود زخم، گیاه *Arnebia euchroma* (ابوخلسا یا هواچوبه) قرار دارد که عضوی از خانواده Boraginaceae است و عمدتاً در آسیا و شمال آفریقا یافت می‌شود. این گیاه به دلیل طیف گسترده‌ای از خواص دارویی، از جمله اثرات قوی ضدالتهابی، ضد میکروبی و ضد توموری شناخته می‌شود که در مطالعات پیش‌بالینی به خوبی مستند شده‌اند (۱۷، ۱۸). اثرات درمانی این گیاه عمدتاً به نفتوکینون‌های زیست فعال موجود در ریشه آن، به‌ویژه شیکونین (Shikonin)، آلکانن (Alkannin) و مشتقات آن‌ها (نظیر استیل‌شیکونین و آرنین‌ها) نسبت داده می‌شود (۱۹). با این حال، اگر چه کارآزمایی‌های بالینی مجزا و گزارش‌های موردی، اثربخشی فرآورده‌های

موضعی *Arnebia euchroma* را در التیام ضایعات پوستی بررسی کرده‌اند، اما تاکنون یک سنتز کیفی نظام‌مند و جامع از شواهد بالینی انسانی در این زمینه انجام نگرفته است. بنابراین، هدف از این مرور سیستماتیک، شناسایی، ارزیابی انتقادی و سنتز کیفی شواهد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده و گزارش‌های موردی به‌منظور تعیین اثر عصاره موضعی *Arnebia euchroma* بر بهبود انواع زخم‌ها در انسان است.

مواد و روش‌ها

پروتکل و ثبت مطالعه

این مطالعه در سیستم PROSPERO ثبت شده است (کد: CRD 42024593713) و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل تایید گردیده است (کد: MUBABOL IR.HRI.REC.1405.083).

استراتژی جستجو

جستجویی جامع در منابع علمی، از ابتدای پوشش هر پایگاه تا ۱۵ فوریه ۲۰۲۵، در پایگاه‌های PubMed، Cochrane، Web of Science، Scopus، Embase، Library و ScienceDirect و نیز موتور جستجوی Google Scholar انجام شد. برای شناسایی منابع فارسی، پایگاه‌های اطلاعاتی Magiran، SID و ایرانداک نیز مورد جستجو قرار گرفتند. راهبرد جستجو با استفاده از ترکیبی از واژگان آزاد و اصطلاحات نمایه‌سازی شده، شامل اصطلاحات MeSH در PubMed و Emtree در Embase، تدوین و متناسب با ساختار و الزامات هر پایگاه تعدیل شد. واژگان جستجو در دو حوزه اصلی نام گیاه و ترکیبات فعال آن، از جمله "*Arnebia euchroma*"، "*Arnebia*"، "*Zicao*"، "*Zi cao*"، "*Havachobe*"، "*shikonin*" و "*alkannin*"، و پیامدها یا انواع زخم، از جمله "*wound healing*"، "*wound*"، "*burn*"، "*ulcer*"، "*surgical wound*" و "*cutaneous wound*"، قرار

داشتند. این واژگان با استفاده از عملگرهای بولی AND و OR با یکدیگر ترکیب شدند.

راهبرد کامل جستجو در PubMed به شرح زیر بود. ("*Arnebia euchroma*" OR *Arnebia* OR *Zicao* OR "*Zi cao*" OR *Havachobe* OR *shikonin* OR *alkannin*) ("*Wound Healing*"[Mesh] OR "*Wounds and Injuries*"[Mesh] OR "*Burns*"[Mesh] OR *wound** OR *burn** OR *ulcer** OR *lesion** OR "*surgical wound**" OR "*cutaneous wound**" OR "*diabetic foot*" OR "*pressure ulcer**" OR "*venous ulcer**").

راهبرد جستجوی فوق با تغییرات متناسب در اصطلاحات نمایه‌سازی، برچسب‌فیلدها و قواعد نحوی برای سایر پایگاه‌ها تطبیق داده شد. افزون بر جستجوی الکترونیکی، فهرست منابع مطالعات وارد شده به مرور به‌صورت دستی بررسی شد تا مطالعات واجد شرایط احتمالی دیگری شناسایی شوند. نتایج جستجو پس از حذف موارد تکراری، به‌طور مستقل توسط دو نویسنده (S.A.T و S.J.T) غربالگری شدند و اختلاف نظرها از طریق بحث و، در صورت نیاز، مشورت با نویسنده سوم (E.N) برطرف شد.

انتخاب مطالعه و استخراج داده‌ها

دو نویسنده (S.A.T و S.J.T) به‌طور مستقل عناوین و چکیده‌های تمامی منابع بازیابی شده را بر اساس معیارهای ورود از پیش تعیین شده غربالگری کردند. سپس متن کامل مقالات بالقوه مرتبط جهت ارزیابی نهایی برای ورود به مطالعه استخراج گردید. هر گونه اختلاف نظر بین بازیکنان از طریق بحث و تبادل نظر یا مشورت با بازیکن سوم (E.N) حل و فصل شد. داده‌های حاصل از مطالعات وارد شده، به‌طور مستقل توسط همان دو نویسنده و با استفاده از یک فرم استاندارد استخراج داده‌ها، نویسنده و سال انتشار، طرح مطالعه (Study design)، حجم نمونه و نوع زخم، شرح گروه مداخله و گروه کنترل و پیامدهای اصلی اندازه‌گیری شده و خلاصه‌ای از نتایج اصلی گزارش شده توسط نویسندگان، استخراج گردید.

معیارهای ورود و خروج

مطالعاتی که در آن‌ها اثر اختصاصی *Arnebia euchroma* قابل تفکیک نبود، از مرور خارج شدند. این شامل مواردی بود که *Arnebia euchroma* همراه با سایر مداخلات فعال یا در قالب فرمولاسیون چند جزئی گیاهی به کار رفته بود، به طوری که سهم آرنیبا از سایر اجزای درمان قابل جداسازی نبود. در مقابل، مطالعاتی که *Arnebia euchroma* به عنوان مداخله اصلی یا افزوده به مراقبت استاندارد یکسان در هر دو گروه استفاده شده بود، در صورتی که اثر اختصاصی آن قابل ارزیابی بود، واجد شرایط ورود بودند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: معیارهای PICOS، ورود و خروج

PICOS	معیار ورود	معیار خروج
Population (P)	افراد دارای هر نوع زخم (مثلاً سوختگی، جراحی، ناشی از لیزر)	مطالعات انجام شده روی مدل‌های حیوانی، مطالعات روی افراد مبتلا به بیماری‌های ارثی مؤثر بر بهبود زخم
Intervention (I)	کاربرد موضعی عصاره گیاه آرنیبا/کروما در هر فرمولاسیون (مثلاً پماد، کرم) یا دوز مصرفی	مداخلات همزمان که در آن اثر خاص آرنیبا/کروما قابل جداسازی نبود.
Comparison (C)	دارونما، مراقبت استاندارد (مثلاً سیلور سولفادیاژین، وازلین) یا عدم درمان	مقایسه با سایر مداخلات فعال گیاهی یا غیر گیاهی مراقبت استاندارد در نظر گرفته نمی شود.
Outcome (O)	حفاظت یک معیار کمی یا کیفی برای بهبود زخم، مانند سرعت بسته شدن زخم، زمان تکمیل اپیتلیزاسیون، نمره درد، کیفیت اسکار یا یافته‌های بافت‌شناسی	مطالعاتی که فقط نشانگرهای یوشیمیایی یا سایر پیامدهای نامربوط را گزارش کرده‌اند.
Study Design (S)	کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده، مجموعه موارد و گزارش‌های موردی	مطالعات مشاهده‌ای، مرورها، نامه‌ها و چکیده‌ها

ارزیابی کیفیت (خطر سوگیری)

کیفیت روش‌شناسی و خطر سوگیری برای هر مطالعه‌ای وارد شده به طور مستقل توسط دو داور (S.J.T) و (S.A.T) ارزیابی شد. برای کارآزمایی‌های بالینی تصادفی از ابزار *Cochrane Risk of Bias ۲ (RoB 2)* و برای مطالعات غیرتصادفی از چک‌لیست‌های ارزیابی انتقادی JBI استفاده شد. ابزار *RoB ۲* خطر سوگیری را در پنج حوزه، سوگیری ناشی از فرایند تصادفی‌سازی، سوگیری ناشی از انحراف از مداخلات مورد نظر، سوگیری ناشی از داده‌های ناقص پیامد، سوگیری در اندازه‌گیری پیامد و سوگیری در انتخاب نتیجه گزارش شده، بررسی می‌کند. برای هر حوزه، یکی از سه قضاوت کم‌خطر، برخی نگرانی‌ها یا پرخطر اختصاص داده شد.

سنتز داده‌ها

با وجود برنامه اولیه برای انجام متاآنالیز در صورت امکان، انجام سنتز کمی به دلیل ناهمگونی قابل توجه بین مطالعات و محدودیت در داده‌های قابل تجمیع مناسب تشخیص داده نشد. ناهمگونی‌ها شامل، نخست، ناهمگونی بالینی از نظر نوع و زمینه زخم‌های بررسی شده (زخم‌ها و شرایط بالینی متفاوت)، دوم، ناهمگونی مداخله از نظر شکل فرآورده/فرمولاسیون، نحوه و مدت مصرف و نیز مراقبت‌های همراه، سوم، ناهمگونی مقایسه‌گرها (مانند دارونما/وازلین در برابر درمان‌های رایج)، و چهارم، ناهمگونی پیامدها و زمان‌های ارزیابی (مانند ترمیم کامل، زمان تا ترمیم، کاهش اندازه زخم، درد، عفونت و ...). بود. همچنین در برخی مطالعات، گزارش‌دهی داده‌های عددی لازم برای محاسبه اندازه اثر قابل مقایسه (مثلاً همراه با شاخص‌های پراکندگی/اطمینان و هم‌زمانی نقاط زمانی) محدود یا ناهمسان بود. با توجه به این موارد و نیز تعداد اندک مطالعات همگن، تجمیع آماری می‌توانست بر آوردی بالقوه گمراه‌کننده ایجاد کند، بنابراین، یک سنتز روایی ساختار یافته انجام شد، به طوری که یافته‌های کارآزمایی‌ها به عنوان شواهد اصلی اثربخشی و داده‌های گزارش‌موردی/سری موارد به عنوان شواهد تکمیلی برای کاربرد بالینی و سیگنال‌های ایمنی خلاصه شدند.

یافته‌ها

انتخاب مطالعه

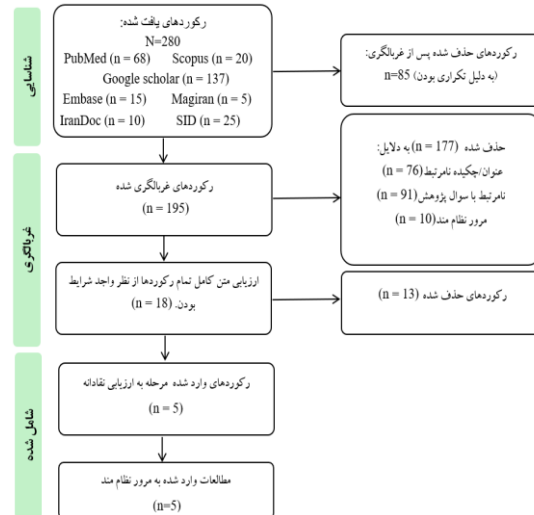
فرآیند انتخاب مطالعه طبق دستورالعمل‌های ۲۰۲۰ PRISMA، همان‌طور که در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است، انجام شد. جستجوی اولیه در پایگاه‌های داده الکترونیکی مشخص شده، ۲۸۰ رکورد را به دست آورد که پس از طی مراحل غربالگری، در نهایت، ۵ مطالعه تمام معیارهای ورود را داشتند و در سنتز روایی نهایی گنجانده شدند (۲۴-۲۰).

یک سری موارد و یک گزارش موردی را نشان می‌دهند. این مطالعات طیف متنوعی از انواع زخم، از زخم‌های حاد پس از جراحی و ناشی از لیزر گرفته تا بیماری‌های مزمن مانند زخم‌های فشاری را بررسی کرده‌اند. تعداد کل بیماران در تمام مطالعات، با اندازه‌های نمونه‌ی فردی از یک بیمار در گزارش موردی تا ۱۱۵ نفر در بزرگ‌ترین RCT، ۲۴۶ نفر بود. ویژگی‌های کلیدی، از جمله طراحی مطالعه، جمعیت، جزئیات مداخله و پیامدهای اولیه، به طور سیستماتیک استخراج شدند. جدول شماره ۲، خلاصه‌ای جامع از این داده‌ها را ارائه می‌دهد. پیامدها پیش از استخراج داده‌ها به صورت مشخص تعریف شدند. پیامد اولیه، اثربخشی بالینی آرنیایوکروما در بهبود زخم بود که بسته به گزارش هر مطالعه، با معیارهایی مانند ترمیم کامل زخم، زمان تا ترمیم کامل، یا کاهش اندازه/مساحت زخم سنجیده شد. پیامدهای ثانویه شامل کاهش درد، کاهش التهاب یا ترشح، عفونت زخم، عوارض جانبی، نیاز به مداخلات درمانی تکمیلی، کیفیت اسکار و عود زخم، در صورت گزارش، بود.

ارزیابی کیفیت

کارآزمایی‌های تصادفی کنترل‌شده

سه RCT (۲۱، ۲۳، ۲۵) با استفاده از ابزار ریسک سوگیری کاکرین ۲ (RoB 2) ارزیابی شدند. در مجموع، دو مطالعه دارای ریسک سوگیری پایین تشخیص داده شدند. مطالعه نصیری و همکاران (۲۴) به دلیل گزارش نامشخص در مورد فرآیند تصادفی‌سازی و پنهان‌سازی تخصیص، دارای «برخی نگرانی‌ها» ارزیابی شد. شایع‌ترین حوزه با ریسک سوگیری در کارآزمایی‌ها مربوط به کورسازی شرکت‌کنندگان و پرسنل (سوگیری عملکرد) بود که اغلب در مطالعات مربوط به پمادهای موضعی چالش‌برانگیز است. خلاصه‌ای از ارزیابی RoB ۲ در جدول شماره ۳، ارائه شده است.



تصویر شماره ۱: نمودار PRISMA برای جستجوی منابع

ویژگی‌های مطالعات گنجانده شده

در مجموع پنج مطالعه معیارهای ورود را داشتند و در این بررسی سیستماتیک گنجانده شدند. این مطالعات طیف متنوعی از کاربردهای بالینی عصاره گیاه آرنیایوکروما را در بهبود زخم نشان دادند. شرایط خاص مورد بررسی شامل مواردی چون، اپیدرمولیز بولوزا، زخم‌های ناشی از درمان با لیزر CO₂، زخم‌های فشاری (به عنوان گزارش موردی)، زخم‌های پس از هموروئیدکتومی و زخم‌های سوختگی، بود (۲۴-۲۰). در مجموع، این مطالعات در مجموع ۲۴۶ بیمار را ثبت نام کردند که اندازه نمونه‌های فردی از یک بیمار تا ۱۱۵ شرکت‌کننده متغیر بود. شرکت‌کنندگان بین گروه مداخله، که شامل ۱۲۱ بیمار (۱/۴۹ درصد) دریافت‌کننده عصاره آرنیایوکروما بود، و گروه کنترل، شامل ۱۲۵ بیمار (۸۰/۵ درصد) توزیع شدند. مقایسه‌کننده‌های مورد استفاده در گروه‌های کنترل متفاوت بودند و شامل سولفادیازین نقره، دارونما یا وازلین بودند.

استخراج داده‌ها

پنج مطالعه‌ی (۲۴-۲۰) موجود در این بررسی بین سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۳ منتشر شده‌اند و طیفی از شواهد بالینی، شامل سه کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده (RCT)،

جدول شماره ۲: اثرات درمانی گیاه آرنیایو کروما

نویسنده / سال انتشار	طراحی مطالعه	حجم نمونه	نوع زخم	سن بیماران	گروه مداخله	گروه کنترل	پیامدهای ارزیابی شده	یافته‌های اصلی مطالعه
Aliasl et al. (۲۰۱۴) (۲۱)	RCT	۲۶	زخم‌های پس از لیزر CO2	۲۰ تا ۶۵ سال	آرنبیوپ کروما به شکل پماد	وازلین	ارپیم، ادم، تشکیل اپیتلیال، ظاهر کلی	وازلین در روزهای دوم و پنجم بهبود زخم بهتری را نشان داد.
Memarbashi et al. (۲۰۲۱) (۲۳)	RCT	۱۱۵	زخم‌های پس از هموروئیدکتومی	-	آرنبیوپ کروما به شکل پماد	دارونما	نمرات درد و سوزش بعد از عمل	پماد A. euchroma به طور موثری درد و سوزش را تسکین داد.
Nasiri et al. (۲۰۱۶) (۲۴)	RCT	۴۵ بیمار (ناحیه زخم)	زخم‌های سوختگی درجه دو	۱۶ تا ۶۵ سال	آرنبیوپ کروما به شکل پماد	سولفادایازین نقره	اندازه زخم، درصد بهبودی، درد، عفونت	A. euchroma در مقایسه با SSD منجر به بهبود سریع‌تر زخم و کاهش درد شد.
Abdollahi et al. (۲۰۲۳) (۲۰)	گزارش موارد	۱۴	ضایعات ایدرمولیز بولوزا	۱۷ تا ۶۵ سال	آرنبیوپ کروما به شکل پماد	-	اندازه زخم، التهاب	نتایج این مطالعه نشان دهنده تأثیر مثبت پماد Havachobe در بهبود ضایعات پوستی، کاهش التهاب و افزایش کیفیت زندگی بیماران مبتلا به EB (ایدرمولیز بولوزا) است.
Erabi et al. (۲۰۲۱) (۲۲)	گزارش مورد	۱	زخم فشاری	۵۲ سال	آرنبیوپ کروما به شکل پماد	-	اندازه زخم، عفونت	استفاده از پماد A. euchroma به عنوان درمان زخم و کاهش عفونت و التهاب می‌تواند کمک بزرگی در درمان زخم‌های فشاری باشد و درمان مناسبی برای این زخم‌ها می‌باشد.

قبول برای طراحی آن است. گزارش به وضوح وضعیت بیمار، مداخله و پیامدها را شرح داده است (۲۲).

سنتو کفے یافتہ‌ها

توزیع شرکت کنندگان و ویژگی‌های پایه

در مجموع ۵ مطالعه شامل ۲۰۱ بیمار وارد مطالعه شدند. از این تعداد، ۱۸۶ بیمار در ۳ کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده (RCT) و ۱۵ بیمار در مطالعات غیر کنترل شده (شامل یک سری موارد ۱۴ نفره و یک گزارش تک‌موردی) قرار داشتند (۲۴ - ۲۰). از میان ۲۳۱ بیمار حاضر در RCT ها، ۱۰۶ بیمار در گروه مداخله (دریافت کننده پماد *euchroma* A) و ۱۲۵ بیمار در گروه‌های مقایسه‌گر (شامل دارونما، سولفادiazین نقره (SSD) یا وازلین/پترولاتوم) قرار گرفتند. با احتساب ۱۵ بیمار مطالعات تک‌بازویی که همگی پماد مداخله را دریافت کردند، در مجموع ۱۲۱ زخم (۲/۴۹ درصد) تحت درمان با عصاره آرنیا و ۱۲۵ زخم (۸/۵۰ درصد) در گروه کنترل قرار داشتند.

سنتز تفکیکی شواهد بر اساس پیامدها و طراحی مطالعات تسکین درد، سوزش و علائم حسی (پیامدهای بیمار محور)

جدول شماره ۳: نتایج ارزیابی خطر سوگیری برای مطالعات RCT

سوگیری ناشی از فرایند تصادفی سازی	سوگیری ناشی از احراف از ملاحظات موردنظر	سوگیری ناشی از داده‌های ناقص پایامد	سوگیری در اندازه گیری پایامد	سوگیری در انتخاب نتیجه گزارش شده
+	+	؟	+	+
+	+	+	+	-
+	+	+	+	+

دایره‌های زرد = نامشخص، دایره‌های سبز = خطر کم سوگیری،
دایره قرمز = خطر سوگیری زیاد

مطالعات غیرتصادفی

چک لیست های ارزیابی انتقادی JBI برای مطالعات غیر تصادفی استفاده شد. مجموعه موارد توسط عبداللهی و همکاران با موفقیت ۸ مورد از ۱۱ معیار چک لیست JBI را برآورده کرد، که نشان دهنده کیفیت روش شناختی متوسط است. محدودیت های اصلی، عدم گنجاندن متوالی شرکت کنندگان و بیانیه نامشخص در مورد تجزیه و تحلیل آماری بود (۲۰). گزارش موردی توسط اعرابی و همکاران ۶ مورد از ۸ معیار چک لیست JBI مربوطه را برآورده کرد که نشان دهنده کیفیت قابل

دو کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده اثرات پماد آرنیا بر درد و سوزش را با استفاده از مقیاس دیداری درد (VAS) ارزیابی کردند (۲۳، ۲۴).

در کارآزمایی دوسوکور Memarbashi و همکاران بر روی ۱۱۵ بیمار پس از هموروئید کتومی، مصرف پماد آرنیا در مقایسه با دارونما منجر به کاهش معنی دار شدت درد در زمان های پس از عمل و هنگام نخستین دفع شد ($P < 0/05$) (۲۳). همچنین در مطالعه Nasiri و همکاران بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به سوختگی درجه دو (۹۰ مکان زخم)، نمرات درد در گروه آرنیا به طور معنی داری کم تر از گروه کنترل استاندارد سولفادایزین نقره ($SSD1\%$) گزارش گردید ($P < 0/05$) (۲۵). در مقابل، در کارآزمایی Aliasl و همکاران بر روی زخم های ناشی از لیزر CO₂ ارزیابی درد گزارش نشده بود (۲۱). در دو مطالعه غیر کنترل شده نیز تسکین علائم التهابی و ناراحتی موضعی به صورت توصیفی گزارش شد (۲۰، ۲۲).

سرعت ترمیم، اپیتلیالیزاسیون و مساحت زخم (پیامدهای بالینی و واسطه ای)

شواهد حاصل از RCT ها در خصوص سرعت ترمیم یکدست نبوده و وابستگی شدیدی به نوع زخم و نوع مقایسه گر (Comparator) نشان داد.

در برابر SSD در سوختگی درجه دو: در مطالعه Nasiri و همکاران، زمان لازم برای اپیتلیالیزاسیون کامل در گروه پماد آرنیا به طور معنی داری کوتاه تر از گروه SSD بود (میانگین زمان ترمیم کوتاه تر، $P < 0/01$) (۲۴).

در برابر وازلین در زخم های سطحی لیزر ۲ Fractional CO₂: در کارآزمایی Aliasl و همکاران (تک سوکور، ۲۶ بیمار)، وازلین (پترولاتوم خالص) در روزهای ۲ و ۵ پس از مداخله در شاخص های ترمیم اپیتلیال و نمای کلی ظاهر زخم نمرات به مراتب بهتری نسبت به پماد آرنیا کسب کرد ($P < 0/05$) و اریتم در گروه آرنیا بارزتر بود (۲۱). این یافته نشان می دهد که در زخم های حاد و سطحی، اثر پانسمان انسدادی وازلین استاندارد ممکن

است بر پایه پماد گیاهی برتری داشته باشد یا پایه فرآورده گیاهی موجب واکنش های خفیف التهابی شده باشد.

- شواهد غیر کنترل شده (EB) (اپیدرمولیز بولوزا پ) و زخم فشاری: Abdollahi و همکاران در سری موارد ۱۴ نفره از بیماران اپیدرمولیز بولوزا دیستروفیک، کاهش اندازه ضایعات و ترشحات را در پی مصرف موضعی پماد گزارش کردند. Erabi و همکاران نیز در یک گزارش موردی زخم فشاری درجه ۳، پیشرفت بهبود و انقباض مساحت زخم را طی دوره ی درمانی شرح دادند (۲۰، ۲۲).

کنترل عفونت و عوارض جانبی (ایمنی موضعی)
در هیچ یک از مطالعات عارضه سیستمیک جدی گزارش نشد. در مطالعه Nasiri و همکاران، میزان کلونیزاسیون باکتریایی و عفونت موضعی در گروه آرنیا تفاوت معنی داری با SSD نداشت و هیچ گونه آلرژی تماسی شدید ثبت نگردید (۲۴). در مطالعه Aliasl و همکاران، ماندگاری اریتم در روزهای نخست در گروه آرنیا بالاتر از وازلین گزارش شد (۲۱). در مطالعات Abdollahi و Erabi نیز عدم بروز عفونت ثانویه گزارش شده است (۲۰، ۲۲).

در جدول شماره ۴، خلاصه ای از پیامدهای ارزیابی شده، تعداد شرکت کنندگان و جهت اثر شواهد بیان شده است.

جدول شماره ۴: جدول خلاصه یافته ها

پیامد	بازار اندازه گیری / نوع پیامد	تعداد مطالعات (طراحی)	تعداد کل بیماران (مداخله / کنترل)	جهت اثر و یافته های کلیدی
تسکین درد و سوزش	مقیاس دیداری درد (VAS) (پیامد بیمار محور)	۲ مطالعه RCT (۲۵، ۳۳)	۲۰۵ (۱۰۳/۱۰۲)	به نفع آرنیا کاهش معنی دار نمرات درد در مقایسه با دارونما در هموروئید کتومی ($P < 0/05$) و در مقایسه با SSD در سوختگی ($P < 0/05$)
زمان ترمیم و اپیتلیالیزاسیون	روز تا بهبود کامل / مقیاس پایانی (پیامد بالینی)	۲ مطالعه RCT (۲۵، ۲۱)	۱۱۶ (۷۱/۴۵)	نامشگون (وابسته به کنترل): برتری آرنیا نسبت به SSD در سوختگی ($P < 0/001$) برتری وازلین نسبت به آرنیا در زخم لیزر ($P < 0/05$)
کاهش مساحت/شدت زخم	درصد بهبود مساحت / ارزیابی چشمی (پیامد واسطه ای)	۱ مطالعه RCT (۲۵) ۱ مطالعه گزارش موارد (۲۰) ۱ مطالعه گزارش مورد (۲۲)	۱۰۵ (۵۵/۵۰)	گزارش بهبودی و کاهش اندازه در زخم سوختگی، EB (اپیدرمولیز بولوزا) و زخم فشاری

بحث

یافته اصلی این مرور سیستماتیک آن است که کاربرد موضعی *Arnebia euchroma* با بهبودهای بالینی قابل توجه در زخم همراه است. در مطالعات انسانی، این مداخله عمدتاً با کاهش درد، سوزش، اریتم، ادم نیز تسریع در کاهش اندازه زخم یا بسته شدن آن همراه بوده است. در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی، پماد آرنیایوکروما در زخم‌های سوختگی، زخم‌های پس از هموروئیدکتومی و ضایعات پس از لیزر، اثرات متفاوت اما غالباً مطلوبی نشان داد؛ به گونه‌ای که در برخی مطالعات کاهش معنی‌دار درد و سوزش و در برخی دیگر تسریع ترمیم زخم گزارش شد (۲۱، ۲۳، ۲۴). در مقابل، در مطالعه Aliasl و همکاران، وازلین در کاهش اریتم و ادم پس از لیزر CO₂ از *Arnebia euchroma* برتر بود (۲۱). این یافته نشان می‌دهد که اثر درمانی عصاره ممکن است به نوع زخم، عمق آسیب، فرمولاسیون دارویی و انتخاب مقایسه‌گر وابسته باشد و نباید آن را به همه‌ی انواع زخم تعمیم داد.

در کنار شواهد بالینی، داده‌های پیش‌بالینی و حیوانی نیز از اثرات ترمیمی این گیاه حمایت می‌کنند. در مدل‌های موشی، پماد یا ژل حاوی *Arnebia euchroma* موجب بهبود سریع‌تر زخم، افزایش تشکیل بافت گرانولاسیون و بهبود سازمان‌یافتگی رشته‌های کلاژن شده است. در مطالعه‌ی حیوانی مقایسه‌ای بر سوختگی و زخم جراحی، گروه‌های تحت درمان با *Arnebia euchroma* نسبت به سیلور سولفادیازین به ترمیم بهتر یا سریع‌تر دست یافتند؛ با این حال، ارزیابی هیستوپاتولوژیک نشان داد که در برخی مدل‌ها، سرعت ترمیم لزوماً به کیفیت نهایی بافت برتر منجر نمی‌شود و در بعضی گروه‌ها داروهای دیگر از نظر جهت‌گیری و تراکم رشته‌های کلاژن برتری داشتند (۲۵). این نکته از نظر بالینی مهم است، زیرا نشان می‌دهد که ترمیم ظاهری زخم و بازسازی بافتی باکیفیت همیشه هم‌جهت نیستند.

از منظر مکانیسمی، یافته‌های این مرور با شواهد موجود درباره شیکونین و مشتقات آن همخوانی دارد.

شیکونین که از اجزای فعال اصلی *Arnebia euchroma* است، در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی با کاهش پاسخ التهابی، افزایش رگ‌زایی، تقویت فعالیت فیبروبلاست‌ها و بهبود رسوب کلاژن همراه بوده است (۲۷، ۲۸، ۳۰). در مدل‌های حیوانی، تحریک تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست و سلول‌های اندوتلیال، افزایش تراکم عروقی و افزایش رسوب کلاژن، از سازوکارهای مهمی هستند که می‌توانند کاهش اندازه زخم و تسریع بسته شدن آن را توضیح دهند (۲۷). همچنین، در مدل‌های زخم عفونی، شیکونین توانسته است از طریق مهار مسیر I κ B α /NF- κ B-p65 کنترل عفونت باکتریایی، به کاهش التهاب و تسهیل ترمیم کمک کند (۲۹). بنابراین، کاهش اندازه زخم و بهبود بالینی مشاهده شده در مطالعات انسانی، به‌ویژه در سوختگی‌ها و زخم‌های دردناک، می‌تواند با این مکانیسم‌های زیستی هم‌راستا باشد؛ هر چند باید تأکید کرد که این ارتباط استنباطی است و اثبات مستقیم در انسان نمی‌باشد.

در حوزه التهاب، شواهد حیوانی حاکی از آن است که ترکیبات موجب تعدیل مسیرهای التهابی، از جمله کاهش فعال‌سازی NF- κ B و کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی، می‌شوند و بهبود زخم را تسهیل می‌کنند. مطالعه‌ی جدیدتر در مدل حیوانی نشان داد که فرمولاسیون‌های حاوی *Arnebia euchroma* یا ترکیبات مشابه، با کاهش شاخص‌های التهابی از جمله IL-1 β و افزایش IL-10 همراه بوده‌اند (۲۶). اگر چه این داده‌ها مستقیماً به مطالعات انسانی قابل تعمیم نیستند، اما به‌خوبی توضیح می‌دهند که چرا در کارآزمایی‌های بالینی، بیماران کاهش درد، سوزش و التهاب موضعی را گزارش کرده‌اند (۲۳، ۲۴). به بیان دیگر، اثر ضدالتهابی احتمالاً با کاهش علائم بیمارمحور و بهبود بالینی زخم همسو است.

داده‌های پیش‌بالینی نشان می‌دهند که شیکونین و فرآورده‌های مرتبط با آن می‌توانند VEGF شاخص‌های عروقی را افزایش دهند و از این طریق تشکیل بافت گرانولاسیون و اکسیژن‌رسانی بافتی را تقویت کنند (۲۷، ۳۰). این سازوکار به‌ویژه می‌تواند در

تبیین بهبود سریع تر زخم‌های سوختگی و جراحی در مدل‌های حیوانی مفید باشد. همچنین، افزایش فعالیت فیرو بلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال در مطالعه‌ی Xue و همکاران، همراه با افزایش رسوب کلاژن و بهبود angiogenesis، نشان می‌دهد که *Arnebia euchroma* صرفاً یک ضد التهاب موضعی نیست، بلکه احتمالاً در فاز تکثیری و بازسازی نیز نقش دارد (۲۷).

در مورد کلاژن، اگر چه مطالعات مرور شده در این بررسی انسانی داده مستقیمی درباره نسبت کلاژن I/III ارائه نکرده‌اند، شواهد حیوانی نشان می‌دهد که درمان با *Arnebia euchroma* یا شیکونین با افزایش رسوب کلاژن و بهبود سازمان‌یافتگی رشته‌های کلاژن همراه است (۲۵، ۲۸). بنابراین، هنگامی که در مطالعه‌ی بالینی Nasiri و همکاران کاهش سریع تر اندازه زخم مشاهده شد، می‌توان آن را تا حدی با بهبود رسوب ماتریکس خارج سلولی و بازسازی بافتی توضیح داد؛ هر چند نسبت دقیق کلاژن I/III در انسان در این مرور قابل گزارش نیست و باید به عنوان یک خلأ پژوهشی باقی بماند (۲۵).

در زمینه اثر ضدباکتریایی نیز شواهد آزمایشگاهی و حیوانی حاکی از آن است که شیکونین و فرمولاسیون‌های حاوی آن علیه پاتوژن‌های مهم زخم، به ویژه *Staphylococcus aureus*، فعالیت دارند و در مدل‌های زخم عفونی می‌توانند با مهار رشد باکتری و تخریب دیواره/غشاء میکروبی به بهبود ترمیم کمک کنند (۲۸، ۳۰). این موضوع می‌تواند بخشی از توجیه اثر مثبت در سوختگی‌ها و زخم‌های مستعد آلودگی باشد، به خصوص در مطالعه Nasiri که کاهش عفونت و تسریع ترمیم گزارش شد (۲۵). با این حال، در مطالعه Aliasl که زخم‌های پس از لیزر CO₂ بررسی شده بودند، برتری وازلین نسبت به *Arnebia euchroma* احتمالاً نشان دهنده آن است که در زخم‌های سطحی تر و التهاب‌محور، خاصیت انسدادی یک مقایسه‌گر ساده نیز می‌تواند بسیار مؤثر باشد و مزیت عصاره را کم‌رنگ

کند (۲۱). بنابراین، هم‌خوانی یا عدم هم‌خوانی یافته‌ها با مکانیسم‌ها باید در بستر نوع زخم تفسیر شود. از نظر انطباق یافته‌ها با مرورهای قبلی، باید اشاره کرد که در جست‌وجوی مطالعه حاضر مرور نظام‌مند اختصاصی و مستقلی درباره *Arnebia euchroma* در ترمیم زخم یافت نشد؛ بنابراین، این مطالعه در عمل یکی از نخستین مرورهای متمرکز بر شواهد بالینی این گیاه در ترمیم زخم است. با این وجود، نتایج این مرور با مرورهای کلی تر درباره شیکونین و اثرات آن در ترمیم پوست همسو است؛ مرورهای اخیر نیز نشان داده‌اند که شیکونین دارای خواص ضدالتهابی، ضدباکتریایی، رگ‌زا و ترمیم‌گر پوست است (۲۹، ۳۰). تفاوت ظاهری برخی نتایج، مانند برتری وازلین در یک مطالعه یا ناهمگونی در اثرات بالینی، احتمالاً ناشی از تفاوت در نوع زخم، شدت آسیب، فرمولاسیون، دوز، مدت درمان و نوع مقایسه‌گر است و در تناقض بنیادی در اثر گیاه نیست.

در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که استفاده موضعی از *Arnebia euchroma* ممکن است در برخی زخم‌های انسانی به کاهش درد، سوزش و التهاب موضعی و نیز تسریع ترمیم کمک کند. شواهد حیوانی و مکانیستی نیز سازوکارهایی مانند افزایش فعالیت فیرو بلاست‌ها، تقویت رسوب کلاژن و اثرات ضدباکتریایی را مطرح می‌کنند (۳۰-۲۵). با این حال، به دلیل تعداد محدود مطالعات انسانی، حجم نمونه‌های کوچک، پیگیری کوتاه و ناهمگونی بالینی، این یافته‌ها باید با احتیاط تفسیر شوند. افزون بر این، از آنجا که همه مطالعات بالینی در ایران انجام شده‌اند و پیامدهای بلندمدتی مانند کیفیت اسکار و کیفیت زندگی به ندرت ارزیابی شده‌اند، شواهد فعلی را نمی‌توان به طور مستقیم به زخم‌های دیابتی، زخم‌های وریدی یا سوختگی‌های وسیع تعمیم داد. انجام کارآزمایی‌های بزرگ، چندمرکزی و با پیگیری طولانی تر برای تعیین اثربخشی، ایمنی و جایگاه درمانی این گیاه ضروری است.

محدودیت‌ها و مسیرهای آینده

این مرور با چند محدودیت مهم همراه است. نخست، همه مطالعات بالینی وارد شده در ایران انجام شده‌اند و اغلب آن‌ها دارای حجم نمونه کوچک و مدت پیگیری کوتاه بوده‌اند. همچنین، مطالعات از نظر نوع زخم، فرمولاسیون مداخله، غلظت عصاره، و مقایسه‌کننده‌ها ناهمگون بودند؛ به طوری که برخی از آن‌ها از پمادهای با پایه و غلظت متفاوت، و گروه‌های کنترل متفاوت مانند دارونما، وازلین یا سولفادیازین نقره استفاده کرده بودند. علاوه بر این، پیامدهای مهم و بلندمدت مانند کیفیت اسکار، کیفیت زندگی، عملکرد زخم و عوارض دیررس در بیش‌تر مطالعات به‌طور منظم ارزیابی نشده‌اند. بنابراین، نتایج این مرور بیش‌تر نشان‌دهنده‌ی اثربخشی کوتاه‌مدت و موضعی *Arnebia* *euchroma* در زخم‌های محدود است و قابل تعمیم مستقیم به زخم‌های دیابتی، زخم‌های وریدی یا سوختگی‌های وسیع نیست. از سوی دیگر، ناهمگونی بالای مطالعات و محدود بودن تعداد آن‌ها، انجام متاآنالیز را ناممکن ساخت و سبتر

حاضر عمدتاً بر شواهد کیفی استوار است. همچنین، وجود مطالعات غیرتصادفی و امکان سوگیری انتشار می‌تواند قطعیت نتایج را کاهش دهد. در مطالعات آینده، سوگیری انتشار می‌تواند قطعیت نتایج را کاهش دهد. در مطالعات آینده، و چندمرکزی با فرمولاسیون‌های استاندارد، پیگیری طولانی‌تر، و ارزیابی پیامدهای بالینی و بیمارمحور مانند درد، زمان اپیتلیزاسیون، کیفیت اسکار و کیفیت زندگی ضروری است.

سپاسگزاری

نویسندگان از تمامی کسانی که در انجام این مطالعه مشارکت داشتند، کمال تشکر و قدردانی را دارند. این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است و نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ گونه منافع مالی رقابتی یا روابط شخصی شناخته شده‌ای ندارند که بتواند بر کار گزارش شده در این مقاله تأثیر بگذارد.

References

- 1- De Moura FBR, Ferreira BA, Deconte SR, Landim BC, Justino AB, De Aro AA, et al. Wound healing activity of the hydroethanolic extract of the leaves of *Maytenus ilicifolia* Mart. *Ex Reis. J Tradit Complement Med* 2021;11(5):446-456 PMID: 34522639.
- 2- Adewumi SS, Akinpelu BA, Akinpelu DA, Aiyegoro OA, Alayande KA, Agunbiade MO. Studies on wound healing potentials of the leaf extract of *Terminalia avicennnioides* (Guill. & parr.) on wistar rats. *South African Journal of Botany* 2020;133:285-297.
- 3- Remoué N, Bonod C, Fromy B, Sigaudou-Roussel D. Animal models in chronic wound healing research: for innovations and emerging technologies in wound care. *Innovations and emerging technologies in wound care*. 2020;197-224.
- 4- Andrews KL, Derby KM, Jacobson TM, Sievers BA, Kiemele LJ. Prevention and management of chronic wounds. *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation: Elsevier*; 2021; 469-484. e4.
- 5- Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv wound Care* 2015; 4(9): 560-582.
- 6- Sen CK. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Adv Wound Care* 2019;8(12): 39-48 PMID: 30809421.

- 7- Guest JF, Fuller GW, Vowden P .Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: update from 2012/2013. *BMJ Open* 2020; 10(12): e045253 PMID: 33371051.
- 8- Rhoads DD, Cox SB, Rees EJ, Sun Y, Wolcott RD. Clinical identification of bacteria in human chronic wound infections: culturing vs. 16S ribosomal DNA sequencing. *BMC Infect Dis* 2012;12(1):321 PMID: 23176603.
- 9- Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Miagkova A, LeRoux MA. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(2):142-149.
- 10- Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z, Fan C. Wound healing and the use of medicinal plants. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;2019(1):2684108 PMID: 31662773.
- 11- Andújar I, Ríos JL, Giner RM, Recio MC. Pharmacological properties of shikonin—a review of literature since 2002. *Planta Med* 2013;79(18):1685-1697 PMID: 24155261.
- 12- Chen WC, Liou SS, Tzeng TF, Lee SL, Liu IM. Effect of topical application of chlorogenic acid on excision wound healing in rats. *Planta Med* 2013;79(8):616-621 PMID: 23568627.
- 13- Appendino G, Ottino M, Marquez N, Bianchi F, Giana A, Ballero M, et al. Arzanol, an anti-inflammatory and anti-HIV-1 phloroglucinol α -pyrone from *Helichrysum italicum* ssp. *microphyllum*. *J Nat Prod* 2007;70(4):608-612 PMID: 17315926.
- 14- Sharma A, Khanna S, Kaur G, Singh I. Medicinal plants and their components for wound healing applications. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 2021;7(53):1-13.
- 15- Sen CK, Roy S. Redox signals in wound healing. *Biochim Biophys Acta* 2008;1780(11):1348-1361 PMID: 18249195.
- 16- Manjunatha B, Vidya S, Rashmi K, Mankani K, Shilpa H, Singh SJ. Evaluation of wound-healing potency of *Vernonia arborea* Hk. *Indian Journal of Pharmacology* 2005;37(4):223-226.
- 17- Rajaei P, Mohamadi N. Ethnobotanical study of medicinal plants of Hezar mountain allocated in south east of Iran. *Iran J Pharm Res* 2012;11(4):1153-1167 PMID: 24250549.
- 18- Nikzad H, Atlasi MA, NASERI EA, Naderian H, Nikzad M. Effect of *Arnebia* leaf on the healing process of rat's second degree burn. *Feyz Med Sci J* 2010 ; 14 (2) :99-106.
- 19- Kaur K, Sharma R, Singh A, Attri S, Arora S, Kaur S, et al. Pharmacological and analytical aspects of alkannin/shikonin and their derivatives: An update from 2008 to 2022. *Chin Herb Med* 2022; 14(4):511–527 PMID: 36405061.
- 20- Abdollahi A, Kadkhodae R, Kazeminejad A, Davoodi L, Karimi MO, Razavi A, et al. Topical formulation based on *arnebia euchroma* as a novel possible efficient treatment on epidermolysis bullosa lesions: A case series of fourteen patients. *South East European Journal of Immunology* 2023;6(1):56-61.
- 21- Aliasl J, Khoshzaban F, Barikbin B, Naseri M, Kamalinejad M, Emadi F, et al. Comparing the Healing Effects of *Arnebia euchroma* Ointment With Petrolatum on the

- Ulcers Caused by Fractional CO₂ Laser: A Single-Blinded Clinical Trial. Iran Red Crescent Med J 2014;16(10):e16239 PMID: 25558382.
- 22- Erabi S, Bagheriani N, Dabbaghian FH, Ghobadi A, Dahmardehei M, Mohammadi H. Treatment of Pressure Ulcer with Abukhalsa (Arnebia euchroma) Ointment: A Case Report. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences 2021;15(5):1652-1655.
 - 23- Memarbashi E, Nasiri E, Etezadpour M, Hosseinimehr SJ. Effect of Arnebia euchroma ointment on pain and burning after hemorrhoidectomy: A randomized clinical trial. J Mazandaran Univ Med Sci 2021;31(202):38-48.(persian)
 - 24- Nasiri E, Hosseinimehr SJ, Azadbakht M, Akbari J, Enayati-Fard R, Azizi S, et al. The Healing Effect of Arnebia Euchroma Ointment versus Silver Sulfadiazine on Burn Wounds in Rat. World J Plast Surg 2015;4(2):134-144 PMID: 26284182.
 - 25- Nasiri E, Hosseinimehr SJ, Hosseinzadeh AZ, Azadbakht M, Akbari J, Azadbakht M. The effects of Arnebia euchroma ointment on second-degree burn wounds: a randomized clinical trial. Journal Ethnopharmacol 2016;189:107-116 PMID: 27180881
 - 26- Nasiri Formi E, Tabatabaei Aghda S A, Azizi S, Siahposht-Khachaki A, Darayee M, Ebrahimnejad P. Comparison of the Effects of Abukhalsa (Arnebia euchroma) Ointment and Silver Nanoparticle-Containing Mupirocin Ointment on Macroscopic and Histopathological Changes During Burn and Surgical Wound Healing in Rats. J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (258) :125-131.(persian)
 - 27- Xue C, Dou J, Zhang S, Yu H, Zhang S. Shikonin potentiates skin wound healing in Sprague–Dawley rats by stimulating fibroblast and endothelial cell proliferation and angiogenesis. J Gene Med 2024;26(1):e3633 PMID: 38017625.
 - 28- Shu G, Xu D, Zhang W, Zhao X, Li H, Xu F, et al. Preparation of shikonin liposome and evaluation of its in vitro antibacterial and in vivo infected wound healing activity. Phytomedicine 2022;99:154035 PMID: 35286935.
 - 29- Mu Z, Guo J, Zhang D, Xu Y, Zhou M, Guo Y, et al. Therapeutic effects of shikonin on skin diseases: a review. Am J Chin Med 2021;49(08):1871-1895 PMID: 34961421.
 - 30- Song Y, Ding Q, Hao Y, Cui B, Ding C, Gao F. Pharmacological effects of shikonin and its potential in skin repair: A review. Molecules 2023;28(24):7950.