

Comparison of the Effects of *Matricaria Chamomilla L* and Calendite-E Cream on the Healing Process of Surgical Wounds in Rats

Ieda Keshvarze¹
Ebrahim Nasiri-Formi²
Sohail Azizi³
Hooshang Akbari⁴

¹ MSc Student in Operating Room, Student Research Committee, Faculty of Paramedical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Anesthesiology and Operating Room, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Allied Medical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Anesthesiology And Operating Room, Faculty of Allied Medical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 24, 2023; Accepted May 18, 2024)

Abstract

Background and purpose: Accelerating the wound healing process is of paramount importance. Cutaneous wounds are associated with cellular damage and can impair the physiological function of the skin. Wound healing is a multifaceted process that involves cells, cytokines, and the vascular system. This process occurs in distinct phases: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling of the skin's structure and architecture. The utilization of plant-derived products in wound healing has garnered significant interest among researchers due to their anti-inflammatory, antibacterial, and antioxidant properties. In Persian traditional medicine, there is evidence supporting the topical application of *chamomile* (*Matricaria chamomilla L.*), *Echinacea purpurea*, and *Calendula officinalis* individually; however, the synergistic effects of these two products on wound healing remain unclear. Therefore, this study aimed to compare the efficacy of chamomile cream and Calendite-E cream, a combination of marigold and Echinacea, on the healing process of surgical wounds.

Materials and methods: 32 male rats were divided into four groups of 8: control, Kamil Cream, Calendit E, and Oserin. Wound area and histopathological findings were examined and compared on days 0, 3, 7, 21, and 7 and 21, respectively. Among the many properties of *Matricaria chamomilla L* in Persian traditional medicine, its anti-inflammatory, antibacterial, and antioxidant properties are confirmed. 32 male rats were divided into four groups (8 rats in each group) including the control, *chamomilla* cream containing 0.5% essential oil, and 5% chamomile extract, calendar-E and control were divided with Oserin base cream. The wound area was compared on days 0, 3, 7, and 21, and histopathological findings on 7 and 21 days, respectively.

Results: There was no difference between the groups on the wound area on the third day, but on the 7th day, there was a significant difference ($P=0.020$). So the average wound area in the Calendit E group was significantly lower than the control group ($P=0.008$) and also compared to the Oserin group ($P=0.019$). Unlike other groups, wound healing was completely achieved on the 21st day in Calandit E and Kamil Cearm. In terms of histopathological indicators, on the seventh day, in the Kamil cream group, the restoration of the epithelial cells was better than the other groups ($P=0.038$) on the 21st day, in terms of regeneration of the lining cells and the process of fibroplasia of the Calendit-E group, and in terms of the extent of the fibrotic reaction, the amount of edema and swelling, and the assessment of both Calendit-E and Kamil cream bleeding, it had a significant effect ($P<0.05$).

Conclusion: Calendite E and *chamomilla* Cream had positive effects on wound healing factors, and due to its availability and cheapness, it is recommended as an herbal product without complications, a suitable product for wound healing.

Keywords: chamomile, Echinacea, calendula, Kamil cream, wound healing, wounds

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (233): 15-27 (Persian).

Corresponding Author: Ebrahim Nasiri-Formi - Traditional and Complementary Medicine Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: rezanf2002@yahoo.com)

مقایسه تاثیر کرم بابونه [*Matricaria chamomilla L*] و کالندیت ای بر روند التیام زخم جراحی در موش صحرایی

آیدا کشاورز^۱

ابراهیم نصیری فرمی^۲

سهیل عزیزی^۳

هوشنگ اکبری^۴

چکیده

سابقه و هدف: تسريع درفرآيند التيام زخم اهميت زيادي دارد. زخم‌هاي پوستي با آسيب سلولي همراه هستند و مي‌توانند بر عملکرد فيزيولوژيك پوست تاثير بگذارند. فرايند التيام زخم چند مرحله‌اي است كه با استفاده از سلول‌ها، سايتوكين‌ها و سيستم عروقي رخ مي‌دهد. فرايند التيام زخم در فازهاي هموستاز، التهاب، پروليفراسيون و تكتير سلولي و اصلاح ساختار و شكل پوست انجام مي‌گيرد. استفاده از فراورده‌هاي گياهي در ترميم زخم‌ها به دليل خواص ضد التهابي، ضد باكتريايي و آنتي‌اكسيداني آن‌ها مورد توجه محققين قرار دارد. در طب سنتي ايران به‌طور جداگانه براي مصارف پوستي بابونه و هم‌چنين سرخارگل (*Echinacea purpurea*) و گل هميشه بهار (*Calendula officinalis*) شواهد وجود دارد، ولي اثرات هم‌افزايي اين دو فراورده بر التيام زخم مشخص نيست. لذا اين مطالعه با هدف مقايسه تاثير كرم بابونه (*Matricaria chamomilla L*) و كرم كالنديت-اي (*Calendula-E*) كه تركيبی از گل هميشه بهار و سرخارگل مي‌باشد بر روند التيام زخم جراحی انجام شد.

مواد و روش‌ها: اين مطالعه مداخله‌اي-تجربي بر روی ۳۲ سر موش صحرایی نر انجام شد. رت‌ها بعد از بیهوشی و ایجاد زخم جراحی به چهار گروه ۸ تایی کنترل (بدون مداخله)، بابونه (کامیل کرم) حاوی ۰/۵ درصد اسانس و ۵ درصد عصاره بابونه، کالندیت-ای با ترکیب و نسبت عصاره هیدروالکلی گل‌های تازه گیاه همیش بهار (۱ گرم) و عصاره هیدروالکلی سرخارگل (اکیناسه) (۱/۱ گرم) و کنترل (اوسرین) تقسیم شدند. در سه گروه مداخله و کنترل پایه (اوسرین) بعد از تمیز کردن زخم با نرمال سالین، کرم‌ها روزانه به‌صورت یک لایه نازک بر روی سطح کامل زخم با آبسلانک مالیده می‌شد و برای گروه بدون مداخله کنترل بعد از تمیز کردن زخم با نرمال سالین اقدام خاصی صورت نمی‌گرفت. اندازه‌گیری مساحت زخم در روزهای ۰، ۳، ۷ و ۲۱ با استفاده از نرم‌افزار IC measure انجام شد. مساحت زخم به ترتیب در روزهای ۰، ۳، ۷ و ۲۱ و یافته‌های هیستوپاتولوژیکی در ۷ و ۲۱ روز مقایسه شدند. میانگین و انحراف معیار مساحت زخم و امتیاز هیستوپاتولوژیک بین گروه‌ها با آزمون ANOVA و کروسکال والیس و آزمون تعقیبی Dunn مقایسه شدند. از نرم‌افزار SPSS 26 جهت تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: مساحت زخم در روز سوم در بین گروه‌ها تفاوت نداشت ولی در روز هفتم، تفاوت معنی‌دار بود ($P=0/020$). میانگین مساحت زخم در گروه کالندیت-ای نسبت به گروه کنترل ($P=0/008$) و گروه اوسرین ($P=0/019$) به‌طور معنی‌داری کم‌تر بود. التيام زخم در روز بیست و یکم فقط در کالندیت-ای و کامیل کرم به‌طور کامل حاصل شد. شاخص‌های هیستوپاتولوژی در روز هفتم در گروه کامیل کرم از نظر بازسازی سلول‌های پوششی نسبت به گروه‌های دیگر بهتر بود ($P=0/038$). در روز بیست و یکم از نظر بازسازی سلول‌های پوششی و روند فیبروبلاستی گروه کالندیت-ای و از نظر گستردگی واکنش فیبروتیک، میزان ادم و آماس و ارزیابی خونریزی هم کالندیت-ای و هم کامیل کرم تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت ($P<0/05$).

استنتاج: کالندیت-ای و کامیل کرم بروی فاکتورهای التیامی زخم اثرات مثبتی داشتند و عنایت به در دسترس و ارزان بودن آن، به‌عنوان فراورده گیاهی بدون عارضه و مناسب، برای بهبود زخم پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: بابونه، سرخارگل، گل همیش بهار، کالندیت-ای، التيام زخم، زخم

E-mail: rezanf2002@yahoo.com

مؤلف مسئول: ابراهیم نصیری- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پیراپزشکی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد اتاق عمل، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه هوشبری و اتاق عمل، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه هوشبری و اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۸/۲۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۲/۲۹

مقدمه

پوست همواره در معرض انواع آسیب‌های فیزیکی، بیولوژیکی و شیمیایی می‌باشد و یکی از رایج‌ترین این آسیب‌ها را می‌توان زخم‌ها و جراحات پوستی دانست. معمولاً زخم‌ها و جراحات پوستی با مرگ یا آسیب سلولی همراه بوده و می‌توانند ضمن تغییرات آناتومیکال، بر عملکرد فیزیولوژیک پوست و لایه‌های زیرین آن نیز تأثیرگذار باشند (۲،۱). هنگامی که آسیبی به پوست وارد می‌شود فعل و انفعالات پیچیده‌ای در بدن رخ می‌دهد که واکنش فیزیولوژیکی طبیعی محسوب می‌گردد و شامل انواع مختلف سلول‌ها، سایتوکین‌ها و سیستم عروقی می‌باشد. این واکنش چند مرحله‌ای که در راستای التیام زخم انجام می‌گیرد را می‌توان روند طبیعی بدن در بازسازی بافت درم و اپیدرم دانست. التیام زخم در فازهای هموستاز، التهاب، پرولیفراسیون و تکثیر سلولی و اصلاح شکل انجام می‌گیرد (۳-۵). فرآیند التیام زخم می‌تواند ماه‌ها یا حتی سال‌ها طول بکشد که این امر به شدت زخم، ترکیبات واسطه سلولی و سایتوکین‌ها، فاکتورهای رشد، پاسخ‌های سلولی و... بستگی دارد (۶). تاخیر در فرآیند التیام زخم می‌تواند زندگی فرد را از نظر اقتصادی، روانی و اجتماعی تحت تأثیر قرار دهد و هزینه‌های بالایی را به بخش درمان وارد کند، لذا در سال‌های اخیر تسریع این فرآیند بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۸،۷). به دلیل این که بسیاری از روش‌های درمانی با مشکلاتی چون مقرون به صرفه نبودن و یا عوارض مختلف برای بیمار همراه هستند، استفاده از فراورده‌های گیاهی در ترمیم زخم‌ها مخصوصاً زخم‌های جراحی مورد توجه محققین قرار گرفته است. وجود ترکیبات فعال طبیعی در گیاهان دارویی علاوه بر بهبود پرولیفراسیون و تمایز سلولی و دیگر فاکتورهای مؤثر در روند التیام زخم، معمولاً با خواص دیگری چون ضد عفونی‌کنندگی و آنتی میکروبیال بودن، آنتی وایرال بودن، ضد دردی، ضدالتهابی، ضد تومور، آنتی اکسیدانی، تنظیم سیستم ایمنی و مقرون به صرفه بودن و هم‌چنین

عوارض جانبی کم‌تر همراه بوده و لذا گیاهان دارویی می‌توانند جایگزین مناسبی جهت بهبود و تسریع التیام زخم‌های جراحی و به عنوان یکی از روش‌های مراقبت از زخم شناخته شوند (۹،۱۰). گیاه بابونه (*Matricaria chamomilla*) از خانواده کاسنی (*Asteraceae*) بوده و در منابع طب سنتی به عنوان گیاه مقدس شناخته می‌شود و کاربردهای متعددی دارد. بابونه از گیاهان بومی منطقه مدیترانه می‌باشد و پراکندگی وسیعی در اروپا، آسیای غربی، آفریقای شمالی آمریکای شمالی و جنوبی و استرالیا دارد. گونه‌های مختلف آن در نقاط مختلف ایران مانند آذربایجان، لرستان، فارس، اطراف تهران و دماوند و استان البرز و استان چهارمحال و بختیاری رشد می‌کند. خواص دارویی بابونه از جمله آرامبخش بودن، درمان ناراحتی‌های گوارشی، کولیت، نفخ و سندرم روده تحریک پذیر و کولیت اولسراتیو، در مطالعات مختلف گزارش شده است. خواص ضد التهابی، ضد باکتریایی و آنتی اکسیدانی عصاره آن نیز تایید شده است. اجزای اصلی این شامل فلاونوئید، آلفاایزوبلول، بیزابولول اکساید، اسپیرواترها و کامازولن می‌باشد (۱۱-۱۴). کالندیت-ای (*Calendite-E*) از ترکیب دو گیاه همیشه بهار و سرخارگل تشکیل شده است. گیاه گل همیشه بهار و سرخارگل نیز از جمله گیاهانی هستند که در طب سنتی برای درمان انواع بیماری‌های پوستی مورد استفاده قرار می‌گیرند. گل همیشه بهار (*Calendula officinalis*) برای درمان سوختگی‌های جزئی، زخم‌ها و مشکلات پوستی و هم‌چنین تسکین درد و تورم ناشی از صدمات اسکلتی عضلانی مورد استفاده قرار می‌گرفتند (۱۵). زیستگاه اصلی گل همیشه بهار مدیترانه و جنوب قاره اروپاست. با این حال گیاه در اکثر مناطق معتدل جهان مثل شمال اروپا، ایران و در ارتفاعات زاگرس در فلات ایران به صورت طبیعی می‌روید. این گیاه به وفور در مناطق مختلف دنیا از جمله ایران یافت می‌شود (۱۶-۱۹). گیاه سرخارگل از خانواده (*Asteraceae*) می‌باشد که در گونه‌های متفاوتی موجود است، پرمصرف‌ترین آن‌ها گونه‌های

- ۱- عصاره هیدروالکلی گل های تازه گیاه همیشه بهار (۱ گرم)
- ۲- عصاره هیدروالکلی سرخارگل (اکیناسه) (۱/۱ گرم)

این کرم استاندارد شده بر اساس فلاونوئید تام به مقدار ۰/۳۰-۰/۲۵ میلی گرم بر حسب هاپیروزید در هر ۱۰ گرم از کرم است. در سه گروه مداخله و کنترل، بعد از تمیز کردن زخم با نرمال سالین، روزانه یک لایه نازک از کرم ها بر روی سطح کامل زخم با آبسلانک مالیده می شد و برای گروه بدون مداخله کنترل بعد از تمیز کردن زخم با نرمال سالین اقدام خاصی صورت نمی گرفت.

حیوانات آزمایشگاهی

با توجه به مطالعات مشابه آزمایشگاهی بر روی موش صحرانی (رت) و توجه به مسائل اخلاقی مبنی کاهش تعداد حیوانات در گروه های مطالعه، در این تحقیق از ۳۲ سر موش صحرانی نر بالغ (۲۰۰-۱۵۰ گرم) از نژاد ویستار در چهار گروه ۸ تایی استفاده شد که در قفس های انفرادی و تحت شرایط استاندارد در دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد و سیکل تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

بیهوشی و آماده سازی جراحی

پس از القای بیهوشی با کتامین ۱۰ درصد (۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم/ درون صفاقی IP)، زایلازین ۲ درصد (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم/ IP)، موش ها به صورت شکمی بر روی میز جراحی قرار داده شدند. سپس سطح پشتی موش ها از ناحیه کتف تا ایلئوم با ماشین برقی شیو شد، آماده سازی و اسکراب شد و با استفاده از متز جراحی، زخمی با عمقی معادل با ضخامت پوست و قطر ۱/۵ سانتی متر ایجاد شد. عمق زخم شامل درم و هیپودرم بود و روز عمل جراحی روز صفر محسوب شد.

گروه بندی موش های صحرایی تحت مطالعه

در این مطالعه تجربی حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل، پس از

Echinacea purpurea بوده که جنبه های درمانی فراوانی دارند. سرخارگل بومی آمریکای شمالی است ولی امروزه در اکثر نقاط اروپا و آسیا و حتی برخی نقاط ایران هم به طور انبوه کشت می شود و در بسیاری از نقاط جلگه ای به صورت خود رو می روید. اثرات ضد باکتریایی این گیاه تایید شده است و به عنوان آنتی بیوتیک عمل می کند (۲۰). اثرات التیام بخشی و ضد باکتریایی گیاه همیشه بهار از خانواده (Asteraceae) قبلاً گزارش شد. در اکثر مطالعات از گیاهان دارویی فوق برای درمان و کنترل مشکلات متنوعی استفاده شده و نتایج مطالعات انجام شده بر روی زخم جراحی محدود می باشد، همچنین فراورده های دارویی به صورت ترکیبی بر زخم، کمتر وجود دارد و این امر که آیا هم افزایی اثرات دو گیاه دارویی به عنوان فراورده دارویی با نام کالندیت-ای در روند روند التیام زخم چه تاثیری خواهد داشت، مشخص نیست (۲۲،۲۱). لذا این مطالعه ضمن تعیین اثرات التیامی فراورده گیاهی کرم بابونه، مقایسه ای را با اثرات بهبودی زخم با ترکیب کردن دو گیاه سرخارگل و گل همیشه بهار به صورت هم افزایی ارزیابی کرد و هدف این مطالعه مقایسه تاثیر کرم بابونه و کالندیت-ای بر روند التیام زخم جراحی بود. مطالعه حاضر از نوع مطالعات مداخله ای-تجربی بوده و با اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد IR.MAZUMS.4.REC.1401.14458 اجرا شد.

آماده سازی مواد و پماد

در این مطالعه از دو کرم گیاهی ارزان قیمت، معتبر و ساخت داخل کشور استفاده شد. کرم بابونه با نام تجاری کامیل کرم محصول شرکت داروسازی نیاک حاوی ۰/۵ درصد اسانس و ۵ درصد عصاره بابونه است. پماد کالندیت-ای در تیوپ ۳۰ گرمی محصولی از شرکت داروسازی گل دارو اصفهان است که مواد به کار رفته در هر ۱۰ گرم پماد کالندیت-ای (Calendit-E) که از دو گیاه همیشه بهار (*Calendula officinalis*) و سرخارگل (*Echinacea Angustifolia*) می باشد عبارت اند از:

ایجاد زخم تحت هیچ پروسه درمانی قرار نگرفتند. گروه کامیل کرم، پس از ایجاد زخم، تا بهبودی نهایی، کامیل کرم به صورت موضعی روزانه یک لایه نازک برابر مساحت زخم بر روی زخم مالیده شد و پانسمان روزانه انجام می شد و در روزهای ۳، ۷ و ۲۱ ارزیابی و ثبت شدند. در گروه کرم کالندیت-ای، پس از ایجاد زخم، تا بهبودی نهایی پماد کالندیت-ای به صورت موضعی روزانه به صورت یک لایه نازک برابر مساحت زخم بر روی زخم مالیده شده و پانسمان روزانه انجام می شد و در روزهای ۳، ۷ و ۲۱ متغیرها اندازه گیری شد. در گروه کنترل کاذب از اوسرین به عنوان پماد پایه استفاده شد. تمام مراحل این مطالعه با اصول اخلاقی حاکم بر کاربرد حیوانات آزمایشگاهی در تحقیقات بیومدیکال منطبق بود.

روش اندازه گیری سطح زخم

برای ارزیابی روند ترمیم بعد از ایجاد زخم، یکسری اندازه گیری شروع و تا بهبودی کامل زخم ادامه یافت. برای اندازه گیری مساحت زخم در روزهای ۳، ۷ و ۲۱ بعد از ایجاد زخم مساحت آن با استفاده از نرم افزار IC measure به سانتی مترمربع اندازه گیری شد. روزانه قبل از تجویز هر دارو ابتدا سطح زخم با یک تامپون استریل آغشته به سرم فیزیولوژی به طور جداگانه برای هر چهار گروه به صورت مشابه، به آرامی و با دقت تمیز می شد. در روزهای ۷ و ۲۱ با استفاده از متر جراحی از زخم نمونه برداری شد و در محلول فرمالین نگهداری شد. پس از انتقال به آزمایشگاه و بررسی مقاطع، کلیه نماهای ریزینی با توجه به فاکتورهای ادم و واکنش آماسی، پرخونی و خونریزی، فیبروپلازی، بازسازی بافت پوششی، انقباض زخم، کلاژنیزاسیون و بلوغ نسج گرانوله براساس تصویر شماره ۱ رتبه بندی شده و سپس مورد آنالیز آماری قرار گرفت. رتبه یک نشان دهنده ضعیف ترین و رتبه ۶، نشان دهنده عالی ترین التیام است (جدول شماره ۱).

جمع آوری و تحلیل داده های هیستوپاتولوژیک تحلیل آماری داده ها

ارزیابی و مقایسه امتیازات هیستوپاتولوژی بر حسب جدول شماره ۱ برگرفته از مطالعات قبلی و نظرات پاتولوژیست در شش حیطه در روزهای ۷ و ۲۱ بعد از مداخله انجام گرفت (۲۶، ۹). داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 26 تجزیه و تحلیل شدند. میانگین و انحراف معیار مساحت زخم و امتیاز شاخص های هیستوپاتولوژیک بین گروه ها با آزمون کروسکال والیس و آزمون تعقیبی Dunn مقایسه شدند. سطح معنی داری آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

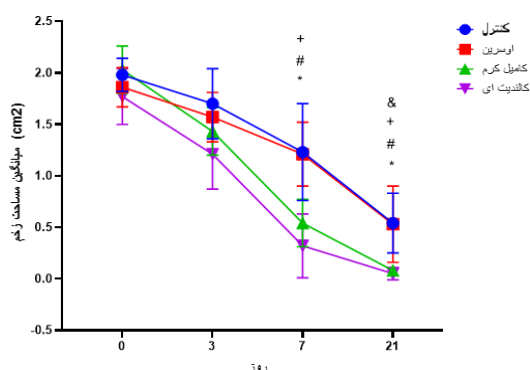
جدول شماره ۱: امتیاز بندی ارزیابی هیستوپاتولوژیک

امتیاز	دسته بندی
بازسازی سلول های پوششی	
۱	عدم مشاهده بازسازی بافت پوششی
۲	آغاز بازسازی بافت پوششی
۳	پوشش کمتر از نصف زخم
۴	پوشش بیشتر از نصف زخم
۵	پوشش سراسر زخم با ضخامت نامنظم
۶	پوشش سراسر زخم به طور نرمال
گسترده گی واکنش فیروژیک در پایان مطالعه	
۱	عدم رسوب کلاژن
۲	ظهور جدید الیف کلاژن در محل زخم
۳	فیروز لایه پروپریا
۴	فیروز لایه دم
۵	پیشرفت فیروز تا لایه زیرین
ارزیابی خونریزی متعاقب جراحی	
۱	خونریزی در زخم بیش از یک دوم میدان میکروسکوپی با بزرگمایی پایین (۱۰×)
۲	خونریزی در زخم مابین یک چهارم تا یک دوم میدان میکروسکوپی با بزرگمایی پایین (۱۰×)
۳	خونریزی در زخم کمتر از یک چهارم میدان میکروسکوپی با بزرگمایی پایین (۱۰×)
۴	خونریزی محدود به لبه های برش جراحی
۵	خونریزی جزئی فقط در بخشی از برش
۶	عدم مشاهده خونریزی
روند فیروپلازی در فضای زخم	
۱	عدم ظهور بافت جواهری
۲	ظهور اولیه بافت جواهری در محل زخم
۳	افزایش بافت جواهری
۴	ظهور اولیه الیف کلاژن
۵	گسترش الیف کلاژن
۶	تجمع، تراکم و نظم در رشته های کلاژن (اسکار)
۷	ظهور ضمامت پوستی در جوانب نسج اسکار
درجه بندی میزان ادم و آماس	
۱	گسترش سلول های آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دوررگی و مشاهده سلول های آماسی حاد بیش از یک دوم میدان دید میکروسکوپی با بزرگمایی ۱۰×/تولم با نکرز بافتی
۲	گسترش سلول های آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دوررگی و مشاهده سلول های آماسی حاد بین یک چهارم تا یک دوم میدان دید میکروسکوپی با بزرگمایی ۱۰×/بدون نکرز بافتی
۳	گسترش سلول های آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دوررگی و مشاهده سلول های آماسی حاد کمتر از یک چهارم میدان دید میکروسکوپی با بزرگمایی ۱۰×
۴	گسترش سلول های آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دوررگی و داخل بافت همبندی
۵	گسترش سلول های آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دوررگی
۶	گسترش سلول های آماسی حاد به سمت داخل لخته
۷	سلول های آماسی حاد در لبه های برش
۸	عدم وجود آماس

یافته‌ها

یافته‌های ماکروسکوپی و تصاویر هیستوپاتولوژیک نشان داد که وضعیت ظاهری زخم در گروه کالندیت-ای و کرم بابونه در روزهای ۷ و ۲۱ بعد از مداخله بهتر از گروه‌های دیگر بود (تصاویر شماره ۱ و ۲).

مساحت زخم در گروه‌های کامیل کرم (کرم بابونه)، کالندیت-ای (ترکیب سرخارگل و گل همیشه بهار)، کنترل و اوسرین در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.



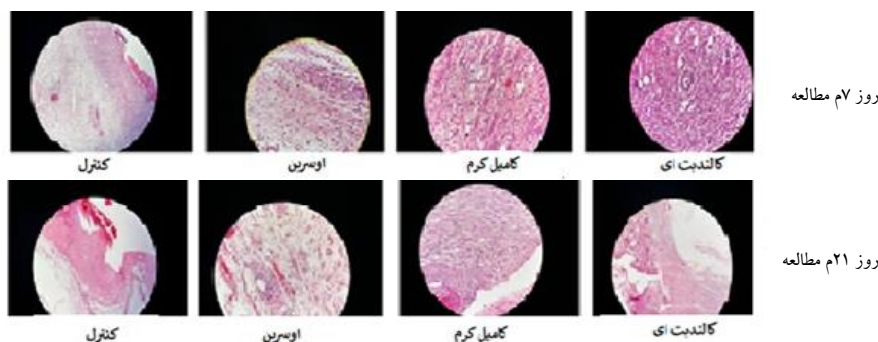
نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین مساحت زخم در چهار گروه مطالعه در طی روزهای ۰، ۳، ۷ و ۲۱ بعد از مداخله

*: اختلاف معنی‌دار گروه کامیل کرم با گروه کنترل،
 &: اختلاف معنی‌داری گروه کامیل کرم با گروه کنترل،
 #: اختلاف معنی‌داری گروه کالندیت ای با گروه کنترل،
 +: اختلاف معنی‌داری گروه کالندیت ای با گروه اوسرین ($P < 0.05$).

در روز صفر مطالعه با استفاده از آزمون کروسکال والیس مشخص شد که در ابتدای مطالعه ($P = 0.424$) و سه روز بعد ($P = 0.291$)، مساحت زخم بین گروه‌ها از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. نتایج نشان داد میانگین مساحت زخم بین گروه‌ها در روز هفتم، تفاوت آماری معنی‌داری داشت ($P = 0.020$). آزمون تعقیبی Dunn



تصویر شماره ۱: مقایسه وضعیت ظاهری زخم به تفکیک در گروه‌های مطالعه در روزهای ۷ و ۲۱



تصویر شماره ۲: مقایسه تصویر شاخص‌های هیستوپاتولوژی به تفکیک چهار گروه در روزهای ۷ و ۲۱ بعد از مداخله

در گروه کالندیت-ای نسبت به گروه کنترل در روز هفتم به اندازه $0/24 \pm 0/88$ سانتی متر مربع کم تر بود ($P=0/008$). هم چنین نسبت به گروه اوسرین به طور معنی داری به اندازه $0/30 \pm 0/90$ سانتی متر مربع کم تر بود ($P=0/019$). گروه دریافت کننده کامیل کرم نیز در روز هفتم نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری داشت ($P=0/049$)، به گونه ای که مساحت زخم در گروه کامیل کرم نسبت به گروه کنترل به اندازه $0/22 \pm 0/67$ سانتی متر مربع کم تر بود (نمودار شماره ۱). بیست و یک روز بعد از مداخله نتایج آزمون کروسکال والیس نشان داد که مساحت زخم در روز بیست و یکم در گروه ها تفاوت معنی داری داشت ($P=0/004$). آزمون تعقیبی Dunn نشان داد مساحت زخم در گروه کالندیت-ای نسبت به گروه کنترل ($P=0/013$) و اوسرین ($P=0/023$) تفاوت معنی داری دارد، به گونه ای که مساحت زخم در گروه کالندیت-ای نسبت به گروه کنترل به اندازه $0/26 \pm 0/48$ سانتی متر مربع و اوسرین $0/25 \pm 0/49$ سانتی متر مربع کم تر است. میانگین مساحت زخم در گروه کامیل کرم نیز نسبت به گروه کنترل ($P=0/049$) و اوسرین ($P=0/028$) تفاوت معنی داری داشت به طوری که مساحت زخم در گروه کامیل کرم نسبت به گروه کنترل به اندازه $0/3 \pm 0/45$ سانتی متر و اوسرین $0/31 \pm 0/46$ سانتی متر کم تر بود. فرایند تغییرات مساحت زخم به تفکیک گروه های مطالعه بر حسب سانتی متر مربع در نمودار شماره ۱ نشان داده شد.

امتیاز بازسازی سلول های پوششی بین گروه های کنترل، اوسرین، کالندیت-ای و کامیل کرم مشاهده شد، که بازسازی سلول های پوششی بین گروه ها در روز هفتم تفاوت معنی داری دارد ($P=0/038$). هم چنین از نظر ارزیابی خونریزی بین گروه ها تفاوت معنی داری وجود داشت ($P=0/047$). جدول شماره ۲ شاخص های هیستوپاتولوژیک را به تفکیک چهار گروه را در روز هفتم نشان می دهد.

جدول شماره ۳، نتایج آزمون تعقیبی Dunn برای مقایسه بازسازی سلول های پوششی و ارزیابی خونریزی

بین گروه ها در روز هفتم را نشان می دهد. مقادیر کمتر از $0/05$ گویای تفاوت معنی دار بین گروه هاست. امتیاز بازسازی سلول های پوششی در گروه های مختلف تیماری در روز بیست و یکم تفاوت معنی داری از نظر آماری داشتند ($P=0/029$). گستردگی واکنش فیبروتیک نیز بین گروه ها تفاوت معنی داری داشت ($P=0/023$). از نظر ارزیابی خونریزی بین گروه های کنترل، اوسرین، کالندیت-ای و کامیل کرم نیز تفاوت معنی داری مشاهده شد ($P=0/039$). روند فیروپلازی در فضای زخم نیز بین گروه ها تفاوت معنی داری داشت ($P=0/033$). هم چنین بین گروه ها از نظر میزان ادم و آماس تفاوت معنی دار بود ($P=0/044$).

جدول شماره ۲: مقایسه امتیاز شاخص های هیستوپاتولوژی در گروه های مختلف تیماری در روز هفتم

شاخص	گروه	میانگین	انحراف معیار	نتیجه آزمون *
بازسازی سلول های پوششی	کنترل	۲/۶۷	۵۸	$P=0/038$
	اوسرین	۲/۰۰	۱/۰۰	
	کامیل کرم	۳/۶۷	۵۸	
	کالندیت ای	۴/۰۰	۰۰	
گستردگی واکنش فیرویک	کنترل	۲/۳۳	۵۸	$P=0/058$
	اوسرین	۱/۳۳	۵۸	
	کامیل کرم	۳/۶۷	۵۸	
	کالندیت ای	۳/۳۳	۱/۱۵	
ارزیابی خونریزی	کنترل	۲/۶۷	۵۸	$P=0/047$
	اوسرین	۲/۶۷	۱/۵۳	
	کامیل کرم	۴/۶۷	۵۸	
	کالندیت ای	۴/۶۷	۵۸	
روند فیروپلازی در فضای زخم	کنترل	۲/۳۳	۵۸	$P=0/189$
	اوسرین	۳/۳۳	۱/۱۵	
	کامیل کرم	۴/۳۳	۵۸	
	کالندیت ای	۴/۳۳	۵۸	
میزان ادم و آماس	کنترل	۲/۳۳	۵۸	$P=0/038$
	اوسرین	۲/۰۰	۱/۰۰	
	کامیل کرم	۲/۳۳	۵۸	
	کالندیت ای	۳/۶۷	۵۸	

*: آزمون کروسکال والیس

جدول شماره ۳: مقایسه های دویه ای امتیاز شاخص های هیستوپاتولوژی در گروه های مختلف تیماری در روز هفتم

شاخص	کنترل	اوسرین	کامیل کرم	کالندیت ای
بازسازی سلول های پوششی	کنترل	-	-	-
	اوسرین	$P=0/089$	-	-
	کامیل کرم	$P=0/048$	$P=0/150$	-
	کالندیت ای	$P=0/012$	$P=0/048$	$P=0/089$
ارزیابی خونریزی	کنترل	-	-	-
	اوسرین	$P=0/815$	-	-
	کامیل کرم	$P=0/035$	$P=0/061$	-
	کالندیت ای	$P=0/035$	$P=0/061$	$P>0/999$

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مساحت زخم در گروه کاندیت-ای نسبت به گروه کنترل در روز هفتم به اندازه $0/24 \pm 0/88$ سانتی مترمربع کم تر بود. هم چنین مساحت زخم در گروه کاندیت-ای نسبت به گروه اوسرین به اندازه $0/30 \pm 0/90$ سانتی مترمربع کم تر بود. در روز هفتم مساحت زخم در گروه کامیل کرم نسبت به گروه کنترل به اندازه $0/22 \pm 0/67$ سانتی متر کم تر بود. بیست و یک روز بعد از مداخله زخم گروه کاندیت-ای بهبودی ۱۰۰ درصد و کامیل کرم ۹۷ درصد بهبود یافت، ولی در دو گروه اوسرین $0/23 \pm 0/6$ و گروه بدون درمان $0/33 \pm 0/7$ سانتی مترمربع مساحت زخم وجود داشت.

عصاره بابونه حاوی ۱۲۰ نوع ترکیب شیمیایی است که شامل کامازولین ها، فلاونوئیدها و کومارین ها می باشد و از مهم ترین اجزای فعال موجود در آن کامازولین، آپی ژنین و بیزابولول را می توان نام برد (۲۳). بابونه به دلیل اثرات ضد التهابی، ضد باکتریایی و فعالیت آنتی اکسیدانتی کاندید مناسبی برای التیام زخم به حساب می آید (۲۵-۲۳). در مطالعه ای که جراحی و همکاران با هدف بررسی اثر موضعی عصاره بابونه بر ترمیم زخم برشی در موش صحرایی انجام دادند، موش ها به سه گروه کنترل کاذب، کنترل (روغن زیتون به عنوان حامل دارو) و درمان (عصاره بابونه در روغن زیتون) تقسیم شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که در روزهای ۵، ۸، ۱۱ و ۱۴ پس از مداخله، عصاره بابونه به طور معناداری مساحت سطح زخم را در گروه درمان نسبت به گروه کنترل کاهش می دهد (۲۶)، این یافته با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد. در مطالعه حاضر مساحت زخم گروه دریافت کننده کامیل کرم در روز هفتم نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان داد به گونه ای که مساحت زخم در گروه کامیل کرم نسبت به گروه کنترل به اندازه $0/22 \pm 0/67$ سانتی مترمربع کم تر بود. در روز ۲۱ ام نیز میانگین مساحت زخم در گروه

جدول شماره ۴: مقایسه شاخص های هیستوپاتولوژی در گروه های

مختلف تیماری در روز بیست و یکم

شاخص	گروه	میانگین	انحراف معیار	نتیجه آزمون *
بازسازی سلول های پوششی	کنترل	۳/۶۷	۵۸	$P=0/029$
	اوسرین	۳/۶۷	۵۸	
	کامیل کرم	۵/۳۳	۵۸	
	کاندیت ای	۵/۶۷	۵۸	
گسترده گی واکنش فیروپیک	کنترل	۳/۶۷	۵۸۷	$P=0/023$
	اوسرین	۲/۳۳	۵۸	
	کامیل کرم	۴/۶۷	۵۸	
	کاندیت ای	۵/۰۰	۰۰	
ارزیابی خونریزی	کنترل	۴/۰۰	۰	$P=0/039$
	اوسرین	۴/۳۳	۵۸	
	کامیل کرم	۵/۳۳	۵۸	
	کاندیت ای	۵/۶۷	۵۸	
روند فیروپلازی در فضای زخم	کنترل	۵/۰۰	۱/۰۰	$P=0/033$
	اوسرین	۴/۶۷	۵۸	
	کامیل کرم	۶/۳۳	۵۸	
	کاندیت ای	۷/۰۰	۰۰	
میزان ادم و آماس	کنترل	۵/۰۰	۱/۰۰	$P=0/044$
	اوسرین	۴/۳۳	۵۸	
	کامیل کرم	۶/۳۳	۵۸	
	کاندیت ای	۷/۰۰	۱/۰۰	

*: آزمون کروסקال والیس

جدول شماره ۵: نتایج آزمون تعقیبی Dunn برای مقایسه امتیاز پنج شاخص هیستوپاتولوژی بین گروه ها را در روز بیست و یکم نشان می دهد. مقادیر کم تر از ۰/۰۵ گویای تفاوت معنی دار بین گروه هاست.

جدول شماره ۵: مقایسه های دو به دویی شاخص های هیستوپاتولوژی در گروه های مختلف تیماری در روز بیست و یکم

شاخص	کنترل	اوسرین	کامیل کرم	کاندیت ای
بازسازی سلول های پوششی	کنترل $P>0/999$	اوسرین $P=0/053$	کامیل کرم $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$
	اوسرین $P=0/022$	کامیل کرم $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$
	کامیل کرم $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$
	کاندیت ای $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$	کاندیت ای $P=0/022$
گسترده گی واکنش فیروپیک	کنترل $P=0/285$	اوسرین $P=0/021$	کامیل کرم $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$
	اوسرین $P=0/021$	کامیل کرم $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$
	کامیل کرم $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$
	کاندیت ای $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$	کاندیت ای $P=0/021$
ارزیابی خونریزی	کنترل $P=0/587$	اوسرین $P=0/040$	کامیل کرم $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$
	اوسرین $P=0/040$	کامیل کرم $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$
	کامیل کرم $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$
	کاندیت ای $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$	کاندیت ای $P=0/013$
روند فیروپلازی در فضای زخم	کنترل $P=0/052$	اوسرین $P=0/009$	کامیل کرم $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$
	اوسرین $P=0/009$	کامیل کرم $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$
	کامیل کرم $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$
	کاندیت ای $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$	کاندیت ای $P=0/010$
میزان ادم و آماس	کنترل $P=0/522$	اوسرین $P=0/048$	کامیل کرم $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$
	اوسرین $P=0/048$	کامیل کرم $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$
	کامیل کرم $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$
	کاندیت ای $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$	کاندیت ای $P=0/012$

کامیل کرم نسبت به گروه کنترل و اوسرین تفاوت معنی داری داشت به طوری که مساحت زخم در گروه کامیل کرم نسبت به گروه کنترل به اندازه $0/45 \pm 0/28$ سانتی مترمربع و اوسرین $0/49 \pm 0/25$ سانتی مترمربع کم تر بود. در مطالعه دیگری که با هدف بررسی تاثیر بابونه بر روند التیام زخم دهانی در موش صحرایی انجام شد، حیوانات تحت درمان با پماد بابونه بهترین نتیجه را از نظر اپی تلیزاسیون مجدد و درصد فیبرهای کلاژن بعد از ۱۰ روز را نشان دادند (۲۷)، این یافته همسو با یافته مطالعه حاضر بود. در مطالعه حاضر روز هفتم بعد از مداخله، گروه کامیل کرم در بازسازی سلول های پوششی و ارزیابی خونریزی تاثیر معنی داری داشت. در روز بیست و یکم اما تاثیر کامیل کرم بر گستردگی واکنش فیروتیک، ارزیابی خونریزی و میزان ادم و آماس معنی داری بود. ولی در عین حال در بعضی از مطالعات اثر مثبتی از کرم بابونه گزارش نشده است (۲۸) که احتمال می رود به خاطر نوع عصاره گیری، دوزهای مختلف، نوع زخم و یا نوع حیوان باشد. بابونه دارای ماده ای به نام آزولن (Azulene) می باشد که یک عامل ضد التهابی است (۲۹).

در مطالعه حاضر از کرم کالندیت - ای که ترکیب عصاره سرخارگل و گل همیشه بهار است، استفاده شده است هم چنین در برخی از مطالعات به اثر سینرژیک سرخارگل و گل همیشه بهار اشاره شده است (۳۰). در مطالعه ای که با هدف بررسی تاثیر گل همیشه بهار بر روی التیام زخم موش های صحرایی ماده ویستار انجام شد، در گروه تیمار شده با عصاره، درصد بسته شدن زخم ۹۰ درصد بود. در حالی که گروه شاهد تنها ۵۱/۱ درصد بسته شدن زخم را در روز هشتم نشان داد (۳۱). این یافته همسو با نتایج مطالعه ما بود که مساحت زخم در گروه کالندیت - ای نسبت به گروه کنترل در روز هفتم به اندازه $0/88 \pm 0/24$ سانتی مترمربع کم تر بود. هم چنین مساحت زخم در گروه کالندیت - ای نسبت به گروه اوسرین به طور معنی داری به اندازه $0/90 \pm 0/30$

سانتی مترمربع کم تر بود. هم چنین بیست و یک روز بعد از مداخله مساحت زخم در گروه کالندیت - ای نسبت به گروه کنترل به اندازه $0/48 \pm 0/26$ سانتی مترمربع و اوسرین $0/49 \pm 0/25$ سانتی مترمربع کم تر بود. در مطالعه دیگری که با هدف ارزیابی اثربخشی و ایمنی پماد با عصاره گل همیشه بهار در بهبود و کاهش اندازه زخم انجام شد، نتایج این مطالعه نشان داد که پماد به طور موثری باعث بهبود زخم های وریدی پا می شود. در این مطالعه پماد گل همیشه بهار به طور قابل توجهی اندازه زخم را کاهش داد، تشکیل بافت گرانولاسیون را بهبود بخشید و روند بهبودی را تسریع کرد (۳۲). هم چنین در مطالعه دیگری که بر روی موش های نژاد ویستار انجام گرفت، عصاره گل همیشه بهار در حال رشد در برزیل فعالیت های ضد التهابی و ضد باکتریایی و هم چنین توانایی تحریک فیروپلازی و رگ زایی را ارائه داد. بنابراین، عصاره گل همیشه بهار به شکل مثبت در مراحل التهابی و تکثیر روند بهبود زخم های پوستی عمل می کند. از طرفی نیز در مطالعه ای که رضایی و همکاران، نکرور پوستی ناشی از آرسنیک را در مدل تجربی موش نشان دادند، مشخص شد که عصاره هیدروالکلی سرخارگل پتانسیل التیام بالایی دارد و اثرات آرسنیک را به میزان قابل توجهی محدود کرده است (۳۳) و در مطالعه ای که در مصرف موضعی گوش ملتهب شده موش صحرایی، گیاه سرخارگل با روغن کروتون مقایسه شده است، خاصیت ضد التهابی سرخارگل مشاهده شد (۲۵). نتایج مطالعه مدرسی و اسدی نیز گواه این بود که عصاره سرخارگل احتمالاً می تواند با افزایش در تعداد سلول های سفید خون باعث تقویت سیستم ایمنی شده و با افزایش در تعداد سلول های قرمز خون بر خونرسانی موثر باشد (۳۴). رفیعی و همکاران در مطالعه ای مشابه نشان دادند که فراورده ریشه گیاه ابوخلسا به شکل پماد، موجب تسریع فرایند ترمیم و بهبود زخم جراحی در پوست رت می شود (۳۵). هرچند در این تحقیق اشاره ای به تغییرات

هیستوپاتولوژیک نشده است ولی گزارش اثرات مثبت التیامی زخم بوسیله فراورده‌های طبیعی گیاهی مشابه نتایج مطالعه حاضر نشان از ظرفیت‌های بالقوه گیاهان دارویی دارد که به کارگیری آن‌ها مفید و بدون عارضه می‌باشد. علاوه بر فراورده‌های طبیعی گیاهی، مطالعاتی نشان می‌دهد که فراورده‌های طبیعی انسانی هم برای التیام انواع زخم‌ها مثل زخم‌های دیابتیک اثربخش می‌باشد. مهدی نژاد و همکاران در مطالعه خود نشان دادند ماتریکس پرده آمیون انسان با تعدیل واکنش‌های التهابی از طریق اثر بر تعداد ماست سل‌های موجود دریافت گرانوله و به دنبال آن بهبود شاخص درصد بسته شدن زخم دیابتی ایسکمیک تمام ضخامت پوستی موش صحرایی موثر و مفید می‌باشد و در فرایند بهبودی زخم تسریع ایجاد می‌کند (۳۶). تفاوت‌ها و هزینه‌های احتمالی تهیه عصاره‌های طبیعی گیاهی و پرده آمیون انسانی با اهمیت است ولی از نتایج این پژوهش و مطالعه حاضر، می‌توان پی به ظرفیت‌های بالای فراورده‌های طبیعی برای درمان و التیام انواع زخم‌ها برد و استفاده از آن‌ها به دلیل عدم وجود گزارشی مبنی بر بروز عارضه، در مقابل روش‌های استفاده از داروهای شیمیایی و یا روش‌های جراحی برای بهبودی زخم قابل تامل بوده و با گسترش بکارگیری این روش‌های طبیعی و در صورت تولید شواهد علمی مناسب‌تر می‌توان به عنوان جایگزین‌های مناسبی روش‌های رایج درمان زخم باشد. به طور کلی، مطالعات فوق نتایج تحقیق حاضر را تایید نمودند. طبق نتایج مطالعه حاضر از نظر شاخص‌های هیستوپاتولوژی در روز هفتم، گروه کالندیت-ای در بازسازی سلول‌های پوششی و ارزیابی خونریزی تاثیر معنی‌داری داشت. در روز بیست و یکم کالندیت-ای در بازسازی سلول‌های پوششی و روند فیروپلازی در فضای زخم، گسترده‌گی واکنش فیروتیک، ارزیابی خونریزی و میزان ادم و آماس، تاثیر معنی‌داری داشت. که این نتایج همسو با یافته‌های مطالعات پیشین بود.

با توجه به متغیرهای این مطالعه، کالندیت-ای و کامیل کرم بر روی فاکتورهای التیامی زخم اثرات مثبتی داشتند و عنایت به در دسترس و ارزان بودن آن، به عنوان فراورده گیاهی بدون عارضه و مناسب، برای بهبود زخم پیشنهاد می‌شود. برحسب یافته‌های این تحقیق، اثر ترکیبی دو فراورده ترکیبی کرم همیشه بهار و سرخارگل (کالندیت-ای) نسبت به کرم بابونه برای التیام زخم جراحی مناسب‌تر می‌باشد.

محدودیت‌های مطالعه

عدم وجود گروه درمانی استاندارد بدلیل نبود کرم استاندارد تایید شده در التیام زخم جراحی تعیین قدرت اثربخشی را با محدودیت روبرو می‌کند، عدم انجام مطالعه بالینی در این تحقیق ضرورت مطالعه بالینی موثر را ایجاد می‌کند. برای استفاده در زخم‌های جراحی انسان، باید به تفاوت گونه‌های حیوان و انسان و پاسخ‌های متفاوت احتمالی توجه کرد. در این مطالعه عارضه خاصی با این دو فراورده گیاهی مشاهده نشده است.

تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌کنند هیچ گونه تعارض منافع وجود ندارد.

سپاسگزاری

این مقاله از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم آیدا کشاورز دانشجوی اتاق عمل استخراج گردید. بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و همکاران مرکز تحقیقات حیوانی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر حمایت و تصویب طرح تشکر می‌کنیم. این مقاله در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران مطرح و با کد اخلاق: IR.MAZUMS.4.REC.1401.14458 تصویب گردید.

References

1. Zulkefli N, Che Zahari CNM, Sayuti NH, Kamarudin AA, Saad N, Hamezah HS, et al. Flavonoids as potential wound-healing molecules: Emphasis on pathways perspective. *Int J Mol Sci* 2023; 24(5): 4607.
2. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev* 2019; 99(1): 665-706.
3. Ashjzadeh M, Jahandideh A, Abedi G, Akbarzadeh A, Hesarak S. Histopathology and histomorphological study of wound healing using Clove extract nanofibers (eugenol) compared to zinc oxide nanofibers on the skin of rats. *Arch Razi Inst* 2019; 74(3): 267-277.
4. Sami DG, Heiba HH, Abdellatif A. Wound healing models: a systematic review of animal and non-animal models. *Wound Medicine* 2019; 24(1): 8-17.
5. Zaid W, Williams T, Dang R, Salama A. Complications Related to Skin Incisions, Design, and Skin Flaps. *Complications in Neck Dissection: A Comprehensive, Illustrated Guide*. 2021: 23-47.
6. Kim HS, Sun X, Lee JH, Kim HW, Fu X, Leong KW. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* 2019; 146: 209-239.
7. Jiang Y, Trotsyuk AA, Niu S, Henn D, Chen K, Shih C-C, et al. Wireless, closed-loop, smart bandage with integrated sensors and stimulators for advanced wound care and accelerated healing. *Nat Biotechnol* 2023; 41(5): 652-662.
8. Mansouri M, Barzi SM, Zafari M, Chiani M, Chehraz M, Nosrati H, et al. Electrospayed cefazolin-loaded niosomes onto electrospun chitosan nanofibrous membrane for wound healing applications. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2022; 110(8): 1814-1826.
9. Nasiri E, Hosseinimehr SJ, Azadbakht M, Akbari J, Enayati-Fard R, Azizi S. Effect of *Malva sylvestris* cream on burn injury and wounds in rats. *Avicenna J Phytomed* 2015; 5(4): 341-354.
10. Noumi E, Snoussi M, Hajlaoui H, Valentin E, Bakhrouf A. Antifungal properties of *Salvadora persica* and *Juglans regia* L. extracts against oral *Candida* strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(1): 81-88.
11. Cvetanović Kljakić A, Radosavljević M, Zengin G, Yan L, Gašić U, Kojić P, et al. New Biological and Chemical Insights into Optimization of Chamomile Extracts by Using Artificial Neural Network (ANN) Model. *Plants* 2023; 12(6): 1211.
12. Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, Sadeghi M. Effect of ginger and chamomile on nausea and vomiting caused by chemotherapy in Iranian women with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(8): 4125-4129.
13. Zadak RS, Khalili G, Motamedi M, Bakhtiari S. The effect of chamomile on flatulence after the laparoscopic cholecystectomy: A randomized triple-blind placebo-controlled clinical trial. *J Ayurveda Integr Med* 2023; 14(3): 100735.
14. Serim E, Ceylan B, Kepekci Tekkeli SE. Determination of Apigenin in Cosmetics Containing Chamomile by High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection (HPLC-UV). *Analytical Letters* 2023; 56(13): 2113-2122.
15. Schneider C. Traumeel - an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in

- the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med* 2011; 4: 225-234.
16. Arora D, Rani A, Sharma A. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. *Pharmacogn Rev* 2013; 7(14): 179-187.
 17. Rego CMA, Francisco AF, Boeno CN, Paloschi MV, Lopes JA, Silva MDS, et al. Inflammasome NLRP3 activation induced by Convulxin, a C-type lectin-like isolated from *Crotalus durissus terrificus* snake venom. *Sci Rep* 2022; 12(1): 4706.
 18. Ercetin T, Senol FS, Erdogan Orhan I, Toker G. Comparative assessment of antioxidant and cholinesterase inhibitory properties of the marigold extracts from *Calendula arvensis* L. and *Calendula officinalis* L. *Industrial Crops and Products* 2012; 36(1): 203-208.
 19. Goncalves AC, Castro S, Paiva J, Santos C, Silveira P. Taxonomic revision of the genus *Calendula* (Asteraceae) in the Iberian Peninsula and the Balearic Islands. *Phytotaxa* 2018; 352(1): 1-91.
 20. Centner AM, Khalili L, Ukhanov V, Kadyan S, Nagpal R, Salazar G. The Role of Phytochemicals and Gut Microbiome in Atherosclerosis in Preclinical Mouse Models. *Nutrients* 2023; 15(5): 1212.
 21. Dhingra G, Dhakad P, Tanwar S. Review on phytochemical constituents and pharmacological activities of plant *Calendula officinalis* Linn. *Biological Sciences* 2022; 2(2): 216-228.
 22. Pezeshki B, Pouredalati M, Zolala S, Moeindarbary S, Kazemi K, Rakhsha M, et al. Comparison of the effect of aloe vera extract, breast milk, calendit-E, curcumin, lanolin, olive oil, and Purslane on healing of breast fissure in lactating mothers: a systematic review. *International Journal of Pediatrics* 2020; 8(2): 10853-10863.
 23. Salamon I. *Chamomile: A Medicinal Plant. The Herb, Spice, and Medicinal Plant Digest*. 1992; 10: 1-4.
 24. Aggag ME, Yousef RT. Study of antimicrobial activity of chamomile oil. *Planta Med* 1972; 22(2): 140-144.
 25. Tubaro A, Tragni E, Del Negro P, Galli C, Loggia RD. Anti-inflammatory activity of a polysaccharidic fraction of *Echinacea angustifolia*. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39(7): 567-569.
 26. Jarahi M, Zahedi Khorasani M, Taherian Aa, Miladi H, Safakhah Ha. Evaluation Of Topical *Matricaria Chamomilla* L. Oil Extract Activity On Linear Incisional Wound Healing In Albino Rats. *J Med Plants* 2009; 8(29): 94-99.
 27. Duarte CME, Quirino MRS, Patrocinio MC, Anbinder AL. Effects of *Chamomilla recutita* (L.) on oral wound healing in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16(6): e716-e721.
 28. Maiche A, Grohn P, Maki-Hokkonen H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. *Acta Oncol* 1991; 30(3): 395-396.
 29. Kazemipour Y, Rezaei M, Keivany Y. Qualitative comparison of effects of garlic and mallow and motherwort extracts in healing of superficial wounds in the common carp (*Cyprinus carpio*). *Pajouhesh & Sazandegi* 2005: 93-97.
 30. Yalgi VS, Bhat KG. Evaluation of anti-inflammatory properties of homoeopathic gel preparations of *Calendula officinalis*, *Arnica montana*, *Echinacea angustifolia* and *Hypericum perforatum* by zymography—an in vitro study. *Int J Hum Sci* 2020; 4(1): 38-42.
 31. Preethi KC, Kuttan R. Wound healing activity of flower extract of *Calendula officinalis*. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2009; 20(1): 73-80.

32. Duran V, Matic M, Jovanović M, Mimica N, Gajinov Z, Poljacki M, et al. Results of the clinical examination of an ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue React* 2005; 27(3): 101-106.
33. Rezaie A, Najafzadeh H, Pourmahdi Borujeni M, Mohammadian B, Heidari M. Effects Of *Echinacea Purpurea* On Wound Healing After Arsenic Induced Skin Necrosis. *Zahedan Journal Of Research In Medical Sciences* 2013; 15(11): 19.
34. Modaresi M, Asadi S. The effect of *Echinacea Purpura* hydroalcoholic extract on the blood parameters in mice. *Yafte* 2012; 14(2): 43-49.
35. Rafiei MH, Jafarzadeh H, Mollaei A, Nasiri E. Effect of *Arnebia Euchroma* Root Ointment on Surgical Wound Healing in Wistar Rats. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 30(187): 28-37 (Persian).
36. Mehdinezhad Roshan M, Moharrami Kasmaie F, Kazemi Ashtiani M, AbdollahiFar M A, Erfanian S, Zarkesh I, et al. Human Amniotic Membrane Extracellular Matrix-Derived Scaffold Modulates the Number of Mast Cells in the Granulation Tissue and Accelerates Skin Wound Healing in Diabetic Rats. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2023; 33(1): 11-24 (Persian).