



التیام

شاپا الکترونیکی: ۲۷۸۳۳۲۹۱

eltiam.ivsa@yahoo.com

http://eltiamjournal.ir/

## ارزیابی تاثیر عصاره‌ی الکلی گیاه جعفری بر التیام زخم‌های جلدی عفونی و استرس اکسیداتیو در رت

ایمان صفاری<sup>۱</sup>، حسام الدین اسکافیان<sup>۲\*</sup>، حمیدرضا مسلمی<sup>۲</sup>، سحر غفاری خلیق<sup>۳</sup>، اشکان جبلی<sup>۴</sup>

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

۲. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

۳. گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

۴. گروه آموزشی بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

\*ha.eskafian@semnan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۰، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۴


<https://doi.org/10.61882/eltiamj.12.1.11>


کپی‌رایت © مجله التیام: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است، © نویسندگان. ناشر: انجمن جراحی دامپزشکی ایران.

### چکیده

**زمینه و نوع مطالعه:** ترمیم زخم‌های پوستی، به‌ویژه زخم‌های عفونی، از چالش‌های مهم پزشکی است و نیازمند درمان‌های مؤثر و کم‌عارضه می‌باشد. گیاهان دارویی به دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی و ضدالتهابی، به‌عنوان گزینه‌های امیدبخش مطرح شده‌اند.

**هدف:** این مطالعه با هدف بررسی اثرات ضدالتهابی و ضد میکروبی عصاره متانولی جعفری (*Petroselinum sativum*) بر ترمیم زخم‌های عفونی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) در موش صحرایی انجام شد. **روش کار:** در این مطالعه، ۶۰ موش صحرایی ماده بالغ به‌طور تصادفی به چهار گروه ۱۵ تایی شامل: گروه جعفری (پماد ۱۰٪ عصاره متانولی جعفری)، گروه نیتروفورازون (کنترل مثبت)، گروه اوسرین (پماد پایه) و گروه کنترل (بدون درمان) تقسیم شدند. پس از بیهوشی با کتامین-زایلازین، ناحیه پشتی تراشیده و برشی به قطر ۱/۵ سانتی‌متر تا لایه عضله ایجاد و با ۱ میلی‌لیتر از باکتری استافیلوکوکوس اورئوس عفونی شد. تیمار زخم‌ها به مدت ۲۱ روز انجام گردید. ارزیابی‌ها در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ شامل: آزمون ضدباکتریایی (MIC)، سنجش فعالیت آنتی‌اکسیدانی به روش DPPH و محاسبه IC<sub>50</sub>، سنجش استرس اکسیداتیو با اندازه‌گیری MDA سرم آزمون (TBARS)، بررسی هیستوپاتولوژیک (اپیتلیزاسیون، التهاب، بلوغ کلاژن، تعداد فیبروبلاست‌ها، آنژیوژنز)، و ارزیابی ماکروسکوپی درصد جمع‌شدگی زخم با عکسبرداری دیجیتال و نرم‌افزار ImageJ بود.

**نتایج:** حداقل غلظت مهارکنندگی رشد باکتری (MIC) عصاره جعفری ۱۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و غلظت مهار ۵۰ درصدی رادیکال‌های آزاد (IC<sub>50</sub>) آن ۳۷/۲۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود. آزمون تیوباربتوریک اسید (TBARS) نشان داد که سطح مالون‌دی‌آلدید در گروه جعفری به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های اوسرین و کنترل بود (به ترتیب ۱۲۸۹±۱۹۵۱۹ و ۱۸۹۵۹±۱۰۶۴ نانوگرم/میلی‌لیتر در برابر ۳۲۵۱±۸۰۷۶۹ در کنترل، ۲۰۷۱). ارزیابی هیستوپاتولوژیک حاکی از بیشترین درصد اپیتلیزاسیون، کمترین التهاب، بالاترین بلوغ رشته‌های کلاژن و افزایش معنی‌دار آنژیوژنز در روز چهاردهم در گروه جعفری نسبت به سایر گروه‌ها بود. نتایج ماکروسکوپی نیز حاکی از بالاترین درصد جمع‌شدگی زخم در گروه جعفری بود.

**نتیجه‌گیری:** عصاره متانولی جعفری با برخورداری از خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدباکتریایی، موجب تسریع بهبود زخم‌های عفونی و بهبود کیفیت ترمیم بافت در مدل حیوانی گردید و می‌تواند به‌عنوان گزینه‌ای طبیعی و کم‌عارضه در درمان این نوع زخم‌ها مطرح شود.

**کلمات کلیدی:** استرس اکسیداتیو، ترمیم زخم، جعفری (*Petroselinum sativum*)، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، هیستوپاتولوژی.

## مقدمه

زخم به‌عنوان پارگی یا گسیختگی در پوست، بافت اندام یا سطح مخاطی تعریف می‌شود که بر اثر آسیب‌های فیزیکی، حوادث یا بیماری‌های زمینه‌ای ایجاد می‌گردد (۱،۲). ترمیم زخم فرآیندی فیزیولوژیکی و پیچیده است که با تعاملات هماهنگ سلولی و مولکولی، شامل مراحل همچون هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی بافتی، انجام می‌شود (۳). نخستین پاسخ بدن، توقف خونریزی از طریق انقباض عروقی و تشکیل لخته فیبرینی است که به‌عنوان داربست برای مهاجرت سلول‌های التهابی عمل می‌کند. نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها با فعالیت ضدباکتریایی و ترشح فاکتورهای رشد، زمینه را برای رگ‌زایی، تکثیر فیبروبلاست‌ها و تشکیل بافت گرانوله فراهم می‌سازند (۴-۶). این فرایندها با هم‌پوشانی زمانی پیش می‌روند و هدف آن‌ها بازگرداندن یکپارچگی ساختاری و عملکردی بافت است (۷). در مواردی که زخم‌ها بر اثر آسیب‌های فیزیکی یا مداخلات جراحی ایجاد می‌شوند، تسریع روند ترمیم آن‌ها به‌منظور کاهش خطرات بالقوه، درد و ناراحتی از اهمیت بالایی برخوردار است (۸). این امر علاوه بر ارتقای سلامت جسمی و روانی بیمار، در بهبود ظاهر زخم نیز نقش مؤثری دارد. داروهای متداول از طریق کاهش التهاب، تحریک بازسازی بافت و پیشگیری از عفونت، فرآیند ترمیم را تسریع می‌کنند (۹)، اما مصرف این ترکیبات شیمیایی می‌تواند با عوارضی مانند تحریک پوستی، درد، واکنش‌های آلرژیک یا حتی سرکوب سیستم ایمنی همراه باشد (۱۰). در بسیاری از نقاط جهان، به‌ویژه در قاره‌های آسیا و آفریقا، استفاده از گیاهان دارویی در درمان زخم‌ها رایج است (۱۱). تمایل به بهره‌گیری از درمان‌های طبیعی و مقرون‌به‌صرفه موجب شده است گیاهان متعددی از نظر اثرات ترمیمی به‌صورت علمی مورد بررسی قرار گیرند (۷). مطالعات نشان داده‌اند که برخی ترکیبات طبیعی توانایی حمایت از مراحل مختلف ترمیم زخم را دارند (۱۲). از جمله گیاهانی که به‌طور علمی اثربخشی آن‌ها ارزیابی شده است می‌توان به آلوئه‌ورا (۱۳)، زردچوبه (۱۴)، بومادران (۱۵) و جوجوبا (۱۶) اشاره کرد. با این حال، بخش قابل توجهی از پتانسیل گیاهان مورد استفاده در طب سنتی هنوز به‌طور کامل در زمینه ترمیم زخم مورد ارزیابی قرار نگرفته است.

یکی از این گیاهان، جعفری (*Petroselinum sativum*) است که گیاهی دوساله و معطر از تیره چتریان بوده و حاوی فلاونوئیدها، ترکیبات فنولی (فورلنوکومارین‌ها، کاروتنوئیدها، پلی‌استیلین‌ها)، ویتامین‌های A، C و K، نیاسین و مجموعه‌ای از مواد معدنی ارزشمند است (۱۷). اساس این گیاه عمدتاً از ترکیبات فنیل‌پروپان و ترپن تشکیل شده و میزان این ترکیبات بسته به گونه، بخش مورد استفاده، شرایط اقلیمی و روش برداشت متغیر است (۱۸). یافته‌های حاصل از مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان می‌دهند که جعفری دارای خواص ضد میکروبی، ضدکم‌خونی، ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، استروژنی، محافظت‌کننده سلولی و کبدی است. گزارش‌ها حاکی از آن است که عصاره متانولی برگ جعفری می‌تواند با افزایش مهاجرت سلولی، فرآیند بهبود زخم و کاهش التهاب را در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانی تسریع کند (۱۹-۲۳). با توجه به افزایش مقاومت آنتی‌میکروبی باکتری‌های عامل عفونت‌های پوستی، بررسی گیاهان دارویی معطر به‌عنوان گزینه‌های درمانی ضد میکروبی اهمیت بیشتری یافته است، چراکه بسیاری از فیتوشیمیایی‌ها اثربخشی قابل توجهی در مقابله با پاتوژن‌ها دارند (۲۴). عفونت‌های زخم، که در اثر تخریب سد پوستی ایجاد می‌شوند، می‌توانند توسط باکتری‌های گرم‌مثبت، گرم‌منفی و همچنین قارچ‌ها ایجاد شوند (۲۵،۲۶). این عفونت‌ها معمولاً با تأخیر در روند ترمیم همراه هستند، از این‌رو کاهش حساسیت زخم به آلودگی‌های میکروبی اهمیت بالایی دارد (۲۷). با وجود شواهد متعدد پیرامون خواص درمانی جعفری، اثر آن بر ترمیم زخم‌های عفونی در مدل حیوانی به‌طور کامل مطالعه نشده است. پژوهش حاضر، برای نخستین بار در ایران، با هدف ارزیابی اثرات درمانی عصاره متانولی جعفری بر ترمیم زخم‌های جلدی عفونی ناشی از باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* در مدل موش صحرایی طراحی شده و بر ویژگی‌های ضدالتهابی، ضد میکروبی و توانایی این گیاه در تسریع بازسازی بافت و پیشگیری از تشکیل بیوفیلم تمرکز دارد.

**مواد و روش کار:****تهیه عصاره متانولی گیاه جعفری**

در این مطالعه، گیاه جعفری از مزارع منطقه سمنان جمع‌آوری شد و شماره هرباریوم آن از مرکز تحقیقات جهاد کشاورزی سمنان دریافت گردید. به منظور تهیه عصاره، گیاه در سایه خشک و سپس برگ‌های گیاه با استفاده از دستگاه خردکن آسیاب شد. سپس ۳۰۰ گرم از پودر برگ‌های خرد شده در ۲۱۰ میلی‌لیتر متانول ۹۸٪ قرار داده شد و محلول حاصل به مدت سه روز بر روی دستگاه شیکر با سرعت ۹۰ دور در دقیقه همگن شد. پس از اطمینان از همگن شدن محلول و تغییر رنگ آن به سبز، عصاره از کاغذ صافی عبور داده شد. سپس، با استفاده از دستگاه روتاری اوپراتور (HS-3001, South Korea)، حلال از عصاره جدا گردید. عصاره حاصل در دستگاه آون با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک شد. در نهایت، عصاره خشک‌شده جمع‌آوری شده و به منظور نگهداری به فالکون ۵۰ میلی‌لیتری منتقل گردید.

**ساخت پماد جعفری**

پس از استخراج عصاره متانولی گیاه جعفری، ۱۰ گرم از عصاره متانولی و ۹۰ گرم از پماد پایه اوسرین در داخل هاون و به طور کامل همگن شدند. پماد ۱۰ درصدی حاصل در یخچال با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

**تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC)**

برای تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی، مقدار ۰/۱ گرم از عصاره متانولی جعفری در ۱۰ میلی‌لیتر محیط کشت **Heart Infusion (BHI) Brain** دی‌متیل‌سولفوکسید حل و با استفاده از دستگاه ورتکس بخوبی همگن سازی شد، سپس محلول‌هایی با رقت‌های ۱۰۰۰۰، ۸۰۰۰، ۴۰۰۰، ۲۰۰۰، ۱۰۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰ بی‌پی‌ام از عصاره تهیه گردید. مقدار ۲۰۰ میکرولیتر از هر رقت بوسیله ی سمپلر به میکروپلیت‌های U شکل منتقل گردید. در ادامه، ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتری، که از پیش با استاندارد نیم مک‌فارلند ( $5 \times 10^6 \text{cfu/ml}$ ) آماده شده بود، به هر چاهک افزوده شد. چاهک‌های کنترل مثبت شامل محیط کشت و باکتری بدون عصاره بودند. پس از تلقیح، پلیت‌ها بر روی دستگاه شیکر قرار گرفته و به مدت ۲۴ ساعت در دمای مناسب انکوبه شدند. میزان جذب نوری چاهک‌ها در زمان صفر و پس از ۲۴

ساعت انکوباسیون در طول موج ۶۴۰ نانومتر با استفاده از دستگاه الیزا ریدر (مدل EIX800، ساخت آمریکا) اندازه‌گیری و در نرم‌افزار Excel ثبت گردید. اختلاف جذب نوری بین زمان صفر ( $OD_0$ ) و پس از ۲۴ ساعت محاسبه شد. کمترین غلظتی از عصاره که در آن اختلاف جذب نوری کمتر از ۰/۱ بوده  $[OD_{24} - OD_0 < 0.1]$  و هیچ رشد یا کدورت قابل توجهی مشاهده نشد، به عنوان حداقل غلظت مهارکنندگی گزارش گردید (۲۸).

**فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره**

فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره با استفاده از آزمون رادیکال آزاد ۲،۲-دی‌فنیل-۱-پیکریل‌هیدرازیل (DPPH) ارزیابی گردید. این روش بر اساس توانایی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در احیای رادیکال‌های آزاد DPPH و تغییر رنگ محلول از بنفش به زرد پایه‌گذاری شده است. کاهش جذب نوری در طول موج ۵۱۷ نانومتر نشان‌دهنده‌ی میزان مهار رادیکال‌های آزاد می‌باشد. برای انجام آزمایش، ابتدا غلظت‌های مختلف عصاره‌ی متانولی باریجه (۱۰۰۰، ۵۰۰۰، ۱۰۰۰۰، ۱۵۰۰۰، ۲۰۰۰۰، ۳۰۰۰۰ و ۴۰۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) آماده و به هر کدام از آن‌ها ۳ میلی‌لیتر ۱ محلول ۰/۰۰۴٪ DPPH در متانول افزوده شد. نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و در محیط تاریک انکوبه شدند. پس از گذشت زمان انکوباسیون، میزان جذب نوری محلول‌ها در طول موج ۵۱۷ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر (مدل CT-5601، تایوان) در برابر بلانک خوانده شد. درصد مهار رادیکال‌های آزاد DPPH با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

غلظت مهار ۵۰ درصد ( $IC_{50}$ ) فعالیت آنتی‌اکسیدانی گیاه جعفری با استفاده از نمودار محاسبه شد. هر چقدر  $IC_{50}$  کوچک‌تر باشد، قدرت مهارکنندگی رادیکال‌های آزاد بیشتر خواهد بود (۲۹).

$$100 \times [\text{جذب کنترل} - \text{جذب کنترل}] = \text{جذب}$$

$$\text{نمونه} = \text{درصد حذف رادیکال} (\%)$$

**ارزیابی میزان مالون‌دی‌آلدهید (MDA) سرم به****روش تیوباربتوریک اسید (TBARS)**

یکی از شاخص‌های کلیدی در تعیین شدت استرس اکسیداتیو و آسیب‌های سلولی ناشی از آن، سطح مالون‌دی‌آلدهید به‌عنوان محصول نهایی پراکسیداسیون

شرایط مقایسه‌ای منصفانه و علمی در مراحل بعدی پژوهش فراهم گردد.

### روش جراحی

به منظور ایجاد زخم عفونی در مدل حیوانی، ابتدا موش‌ها ابتدا با ترکیب دارویی کتامین هیدروکلراید ۵٪ (mg/kg) ۶۰ و زایلازین ۲٪ (mg/kg) ۵ (هر دو از شرکت آلفاسان، هلند) از طریق تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند. تمامی مراحل جراحی تحت شرایط آسپتیک انجام گرفت. پس از حصول بیهوشی کامل، موهای ناحیه پشتی بین دو کتف تراشیده و با محلول‌های ضد عفونی (بتادین و الکل ۷۰٪) استریل شدند. جهت ایجاد زخم، با استفاده از پنچ بیوپسی استریل، ناحیه‌ای به قطر ۱/۵ سانتی‌متر به صورت دایره‌ای برش داده شد. پوست و بافت‌های زیرجلدی تا رسیدن به لایه عضلانی به طور کامل حذف گردید. برای القای عفونت، یک میلی‌لیتر سوسپانسیون باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* با غلظت  $10^6$  cfu/ml (معادل ۵ تا ۶ قطره) بطور مستقیم بر روی زخم اعمال شد. پس از تلقیح باکتری، حیوانات به محل گرم منتقل شده تا مراحل بهبودی پس از بیهوشی را طی کنند و پس از بازگشت کامل هوشیاری، به قفس‌های خود بازگردانده شدند.

### گروه‌های مورد مطالعه

در این مطالعه، ۶۰ موش صحرایی ماده بالغ به صورت تصادفی به چهار گروه مساوی ( $n=15$ ) تقسیم شدند. هر گروه نیز به سه زیرگروه زمانی ( $n=5$ ) برای بررسی‌های بافت‌شناسی و تحلیل داده‌ها در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از ایجاد زخم تقسیم بندی گردید. گروه‌ها به شرح زیر تعریف شدند:

گروه اوسرین: درمان با پماد پایه اوسرین،

گروه نیتروفورازون: بعنوان گروه کنترل مثبت و درمان با پماد نیتروفورازون،

گروه جعفری: درمان با پماد تهیه شده از عصاره جعفری، گروه کنترل: به عنوان گروه کنترل منفی بدون هیچ‌گونه درمان بر روی زخم.

این تقسیم‌بندی به منظور مقایسه کارایی درمان‌های مختلف در تسریع ترمیم زخم‌های عفونی و ارزیابی اثرات عصاره گیاه جعفری طراحی شده است.

لیپیدها می‌باشد. در این مطالعه، جهت بررسی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم موش صحرایی، میزان مالون‌دی‌آلدهید با استفاده از روش تیوباربیتریک اسید مورد سنجش کمی قرار گرفت.

در این روش، ترکیب مالون‌دی‌آلدهید با تیوباربیتریک اسید واکنش داده و کمپلکس رنگی صورتی‌رنگ تولید می‌کند که شدت آن با میزان مالون‌دی‌آلدهید موجود در نمونه نسبت مستقیم دارد. برای انجام آزمایش، ۲۰۰ میکرولیتر نمونه سرم با ۲ میلی‌لیتر معرف TBARS و ۸۰۰ میکرولیتر آب مقطر مخلوط شد. سپس، مخلوط حاصل به مدت ۱۵ دقیقه در بن‌ماری با دمای جوش حرارت داده شد و پس از آن به مدت ۱۰ دقیقه در سانتریفیوژ با سرعت ۱۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ گردید.

در نهایت، میزان جذب نوری فاز فوقانی محلول در طول موج ۵۳۵ نانومتر (در مقابل بلانک) با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (CT-5601، ساخت تایوان) اندازه‌گیری شد. غلظت مالون‌دی‌آلدهید بر اساس منحنی استاندارد و با استفاده از رابطه زیر محاسبه گردید:

$$10^5 \times (1/56 \div \text{میزان جذب نوری}) = \text{غلظت مالون دی آلدهید (مولار)}$$

### مدل حیوانی

در این مطالعه، از ۶۰ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار (وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) که فاقد هرگونه علائم پاتولوژیک یا بیماری‌های زمینه‌ای بودند، استفاده شد. حیوانات از واحد پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان تأمین گردیدند. به منظور انطباق حیوانات با شرایط محیطی و کاهش استرس ناشی از انتقال، کلیه نمونه‌ها به مدت یک هفته در شرایط استاندارد شامل دمای مناسب، چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی، رطوبت نسبی کنترل شده و دسترسی آزاد به آب آشامیدنی و غذای استاندارد تجاری نگهداری شدند. تمامی مراحل آزمایش با رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی مصوب کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دانشگاه سمنان انجام شد (کد اخلاق: IR.SU.REC.1400.2). پس از ثبت وزن اولیه، حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه آزمایشی تقسیم شدند تا

## روش نمونه برداری

نمونه برداری بافتی در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از ایجاد زخم انجام شد. در هر نوبت، حیوانات متعلق به زیرگروه‌های زمانی مربوطه، با تزریق درون صفاقی بیهوش شدند. به منظور ارزیابی استرس اکسیداتیو، نمونه خون از ورید دمی جمع‌آوری گردید. سپس در ناحیه زخم، مقطعی به ابعاد ۱×۱ سانتی‌متر شامل مرکز زخم و لبه‌های اطراف آن برداشت گردید، به گونه‌ای که همزمان بخش‌های سالم و آسیب‌دیده پوست بطور همزمان در نمونه موجود باشد. پس از برداشت نمونه، محل زخم بخیه زده شد و حیوانات جهت بهبودی به اتاق گرم منتقل شده و سپس به محل نگهداری بازگردانده شدند. نمونه‌های بافتی در محلول فرمالین ۱۰٪ تثبیت شده و پس از گذشت ۲۴ ساعت،

محلول اولیه تخلیه و با فرمالین تازه جایگزین گردید. سپس نمونه‌ها جهت تهیه لام‌های بافت‌شناسی و انجام آنالیزهای هیستوپاتولوژیک به آزمایشگاه ارسال شدند.

## نحوه امتیازدهی به لام‌های هیستوپاتولوژی

جهت ارزیابی بافت‌شناسی نمونه‌های تهیه‌شده از محل زخم، پارامترهای مختلفی از جمله میزان اپی‌تلیال‌سازی، تراکم و تعداد سلول‌های التهابی، درجه آنژیوژنز، تعداد فیبروبلاست‌ها و سطح بلوغ رشته‌های کلاژن مورد بررسی قرار گرفتند. امتیازدهی به لام‌ها بر اساس یک روش نیمه کمی و مطابق با دستورالعمل Gal و همکاران (۳۰) انجام شد. هر پارامتر با استفاده از مقیاس استاندارد امتیازدهی گردید تا امکان مقایسه دقیق بین گروه‌های آزمایشی فراهم شود (جدول ۱).

جدول ۱. معیار امتیازدهی لام‌ها با روش نیمه کمی (۳۰)

اسکور	اپی‌تلیزاسیون	سلول التهابی	فیبروبلاست	آنژیوژنز	کلاژن
۰	ضخیم شدن لبه‌های برش	عدم حضور	عدم حضور	عدم حضور	عدم حضور
۱	مهاجرت سلول‌های پوششی کمتر از ۵۰٪	خفیف (اطراف بافت)	خفیف (اطراف بافت)	خفیف (اطراف بافت)	کمین (بافت گرانوله)
۲	مهاجرت سلول‌های پوششی بیشتر از ۵۰٪	خفیف (بافت گرانوله/ خط دماکاسیون)	خفیف (بافت گرانوله)	خفیف (بافت گرانوله)	خفیف (بافت گرانوله)
۳	پل زدن ناحیه برش	متوسط (بافت گرانوله/ خط دماکاسیون)	متوسط (بافت گرانوله)	متوسط (بافت گرانوله)	متوسط (بافت گرانوله)
۴	در حال شاخی شدن	برجسته (بافت گرانوله/ خط دماکاسیون)	برجسته (بافت گرانوله)	برجسته (بافت گرانوله)	برجسته (بافت گرانوله)

## کلاژن و فیبروبلاست:

حضور سلول‌های فیبروبلاست فراوان به همراه تعداد کمی فیبر کلاژن نازک (Absent)، حضور سلول‌های فیبروبلاست فراوان به همراه فیبرهای نازک کلاژن (Mild)، حضور سلول‌های فیبروبلاست فراوان به همراه فیبرهای ضخیم کلاژن (Moderate)، حضور تعداد کم سلول‌های فیبروبلاست به همراه تعداد فراوانی از فیبرهای ضخیم کلاژن (Marked).

## سلول‌های التهابی:

عدم وجود سلول التهابی (Absent)، وجود سلول‌های التهابی در دو شان میکروسکوپی (Mild)، وجود سلول‌های التهابی در سه الی پنج شان میکروسکوپی (Moderate)،

وجود سلول‌های التهابی در بیش از پنج شان میکروسکوپی (Marked).

## اپی‌تلیزاسیون:

ضخیم‌شدگی لبه‌های زخم (Thickness of cut edges)،

مهاجرت سلول‌های اپی‌تلیال به میزان کمتر از ۵۰ درصد (Migration of cells < 50%)،

مهاجرت سلول‌های اپی‌تلیال به میزان ۵۰ درصد و یا بیشتر (Migration of cells ≥ 50%)،

نزدیک شدن لبه‌های زخم به هم و تشکیل پل اپی‌تلیالی (Bridging the excision)،

تشکیل لایه‌ی کراتین (Keratinization).

## آنژیوژنز:

فقدان حضور عروق خونی (Absent)،

گردید و مقایسه‌های آماری با بهره‌گیری از نرم‌افزار سیگما پلات (نسخه ۸) انجام شد. سطح معناداری آماری برابر با  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد (۳۱).

داده‌های هیستوپاتولوژی با توجه به توزیع غیر نرمال در پارامترهای اپیتلیزاسیون، فیبروپلازی، عروق‌زایی و حضور کلاژن در گروه‌های مورد مطالعه توسط آزمون Kruskal-Wallis در فاکتورهای مختلف ترمیم بین روزهای ۷ تا ۲۱ پس از درمان با سطح معنی داری  $P > 0.05$  مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج آزمایش‌های میکروبی با توزیع نرمال با آزمون ANOVA در سطح معنی داری  $P > 0.05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

همچنین، تحلیل داده‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۹) انجام شد.

### نتایج

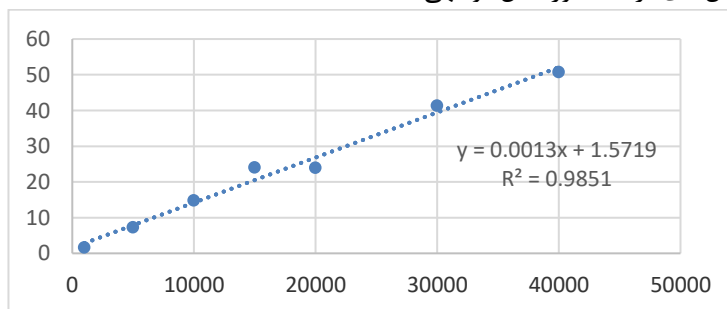
#### حداقل غلظت مهارکنندگی

حداقل غلظت مهارکننده رشد باکتری استافیلوکوکوس اورئوس (ATCC-29213) توسط عصاره گیاه جعفری معادل  $12 \text{ mg/ml}$  تعیین شد. (جدول ۲) میزان جذب نوری در زمان صفر، پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون و تفاوت میان این دو زمان را نمایش می‌دهد.

جدول ۲. تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی در ساعات ۰، ۲۴ و اختلاف آنها

غلظت ( $\mu\text{g/ml}$ )	۱۴۰۰۰	۱۲۰۰۰	۱۰۰۰۰	۸۰۰۰	۴۰۰۰	۲۰۰۰	۱۰۰۰	۵۰۰	۱۰۰	کنترل منفی
OD <sub>0</sub>	۴/۳۱۷	۳/۷۴۱	۳/۰۳۶	۲/۴۶۴	۱/۸۱۱	۰/۹۴۵	۰/۸۶۲	۰/۸۰۹	۰/۷۵۲	۰/۵۸۹
OD <sub>24</sub>	۴/۳۸۱	۳/۸۳۳	۳/۳۶۳	۲/۹۶۷	۲/۵	۱/۶۶۶	۱/۶۵۷	۱/۶۵۱	۱/۶۳۳	۱/۵۶۸
OD <sub>24</sub> -OD <sub>0</sub>	۰/۰۶۴	۰/۰۹۲	۰/۳۲۷	۰/۵۰۳	۰/۶۸۹	۰/۷۲۱	۰/۷۹۵	۰/۸۴۳	۰/۸۸۱	۰/۹۷۹

افزایش می‌یابد. غلظتی از عصاره که منجر به مهار ۵۰ درصدی رادیکال‌ها شد (IC<sub>50</sub>)، برابر با  $37/25 \text{ mg/ml}$  به‌دست آمد. شکل ۱ درصد مهار رادیکال‌های آزاد را در غلظت‌های مختلف عصاره نشان می‌دهد (نمودار ۱).



نمودار ۱. درصد مهارکنندگی رادیکال‌های آزاد

حضور صفر الی دو عروق خونی (Mild)، حضور سه الی چهار عروق خونی (Moderate)، حضور بیش از چهار عروق خونی (Marked)

#### آزمون ماکروسکوپی

جهت بررسی روند بهبود زخم‌ها، از دوربین دیجیتال برای ثبت تصاویر در روزهای صفر، ۷، ۱۴ و ۲۱ استفاده شد. تصاویر به‌دست‌آمده سپس با بهره‌گیری از نرم‌افزار Image لبرای ارزیابی تغییرات در مساحت زخم تحلیل گردیدند. در هر بازه زمانی، میزان جمع‌شدگی زخم‌ها محاسبه و با یکدیگر مقایسه شدند. درصد جمع‌شدگی زخم با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$100 \times \text{[سطح زخم در روز اول]} \div \text{[سطح زخم در روز تصویربرداری-سطح زخم در روز اول]} = \text{درصد بهبودی}$

این روش، امکان ارزیابی دقیق تغییرات در ابعاد زخم و سرعت بهبودی آن را فراهم می‌آورد و می‌تواند به‌عنوان یک ابزار موثر برای مقایسه تأثیر درمان‌های مختلف بر روند ترمیم زخم در مدل‌های حیوانی مورد استفاده قرار گیرد.

#### تجزیه و تحلیل داده‌ها

مقادیر حداقل غلظت مهارکنندگی با استفاده از تحلیل رگرسیون خطی محاسبه شدند. تحلیل داده‌های TBARS با استفاده از نرم‌افزار گراف پد پریسم (نسخه ۱۴) تحلیل

#### نتایج بررسی خاصیت آنتی‌اکسیدانی به روش

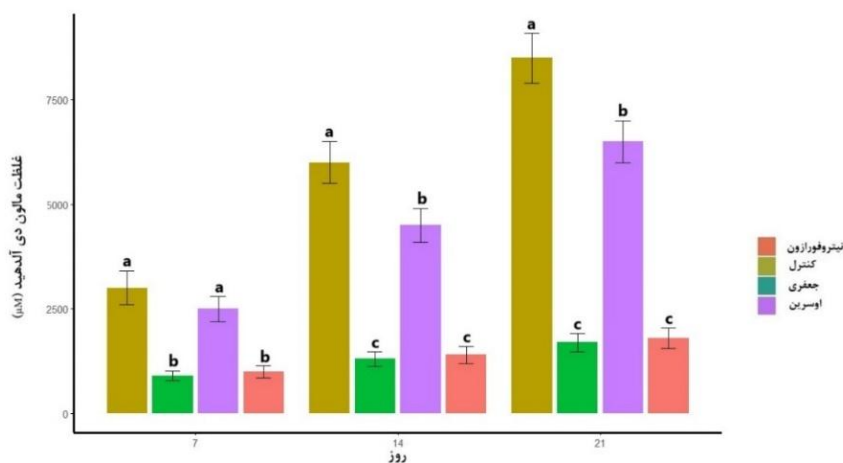
#### DPPH

نتایج نشان داد که با افزایش غلظت عصاره متانولی گیاه جعفری، میزان مهار رادیکال‌های آزاد به‌طور قابل توجهی

## نتایج بررسی آزمون تیوباربیتوریک اسید (TBARS)

تمامی گروه‌ها در طول مدت آزمایش به صورت معنی‌دار ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل، میزان TBARS کمتری نشان دادند در این رابطه، گروه تیمار شده با پماد جعفری نسبت به گروه اوسرین، استرس اکسیداتیو را به طور موثرتری مهار کرد. بهترین عملکرد در کاهش استرس اکسیداتیو متعلق به گروه تیمار شده با نیتروفورازون بود.

بیشترین میزان مالون دی آلدئید در گروه کنترل ( $80769 \pm 3251$ )، و کمترین میزان آن در گروه های جعفری ( $1289 \pm 19519$ ) و نیتروفورازون ( $18959 \pm 1064$ ) مشاهده شد. اختلاف آماری معنی داری بین گروه های درمانی نیتروفورازون و جعفری با گروه های اوسرین و کنترل وجود داشت، اما اختلاف معنی داری بین دو گروه درمانی نیتروفورازون و جعفری مشاهده نشد (شکل ۲).



نمودار ۲. غلظت مالون دآلدئید در گروه های مختلف آزمایشی در روزهای مورد مطالعه. حروف غیر همسان دارای اختلاف معنی دار در سطح  $p < 0.05$  می باشند

## نتایج هیستوپاتولوژی

### مقایسه اثر تیمارهای آزمایشی بر بهبود زخم در روزهای مختلف آزمایش

در بررسی هیستوپاتولوژی (شکل ۵)، روند التیام و ترمیم زخم به روش «Gal و همکاران، ۲۰۰۸» در گروه های مختلف آزمایش، مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، فاکتورهای میزان فیبروپلازی، آنژیوژنز، میزان سلول های التهابی، اپیتلیزاسیون و تراکم و بلوغ رشته های کلاژن بررسی شد. نتایج به دست آمده بر اساس میانه محاسبه شد و تغییرات در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ در جدول (۳) قابل مشاهده است. فاکتورها با سطح معناداری  $P > 0.05$  مورد بررسی قرار گرفتند. بررسی تغییرات بافتی در پارامترهای اپیتلیزاسیون، فیبروبلاست، آنژیوژنز، رسوب کلاژن و التهاب نشان داد که تیمار با عصاره جعفری اثرات بارزی بر روند ترمیم زخم داشت. بیشترین میزان اپیتلیزاسیون در روزهای ۱۴ و ۲۱ در گروه جعفری مشاهده شد که نسبت به گروه کنترل و اوسرین اختلاف معنی داری داشت، هرچند با گروه نیتروفورازون تفاوت قابل توجهی نشان نداد. در بررسی میانه

داده ها، در روز هفتم، امتیاز فیبروبلاست ها بین تمامی گروه ها مشابه بود و اختلاف معنی داری مشاهده نشد. در روز چهاردهم نیز هیچ اختلاف معنی داری بین گروه ها دیده نشد، شمار فیبروبلاست ها در گروه جعفری در روز ۲۱ به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود، که بیانگر عبور سریع تر این گروه از فاز تکثیر و ورود به فاز بازسازی محسوب می شود. نتایج ارزیابی تشکیل عروق جدید نشان داد که در روز هفتم، تمامی گروه ها (کنترل، اوسرین، نیتروفورازون و جعفری) امتیاز مشابه داشتند و اختلاف معنی داری مشاهده نشد. بررسی میانه با سطح معناداری  $P > 0.05$ ، در روز ۱۴ از نظر میزان آنژیوژنز در گروه جعفری نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت، اگرچه در روز ۲۱ این شاخص در تمامی گروه ها کاهش یافت. ارزیابی رسوب کلاژن نشان داد که بیشترین میزان در روز ۲۱ و در گروه جعفری ثبت شد که اختلاف معنی داری با گروه کنترل و اوسرین داشت. در بررسی میانه داده ها، از نظر میزان التهاب، بیشترین التهاب در روز هفتم و در گروه کنترل دیده شد، هرچند اختلاف آماری معنی داری بین گروه های

التهاب، افزایش اپیتلیزاسیون، تحریک آنژیوژنز در فاز میانی ترمیم و تقویت رسوب کلاژن، کیفیت و سرعت بهبود زخم را بهبود بخشید و عملکردی مشابه یا حتی بهتر از نیتروفورازون در برخی شاخص‌ها نشان داد (جدول ۳).

مختلف از نظر شدت التهاب مشاهده نشد. در حالی که گروه جعفری از روز ۱۴ به بعد کاهش چشمگیری در التهاب نشان داد و در روز ۲۱ کمترین میزان سلول‌های التهابی در این گروه ثبت شد. به طور کلی، عصاره جعفری با کاهش

**جدول ۳.** میانه داده‌های بدست آمده در روند تغییرات هیستوپاتولوژی بر اساس روش آماری Kruskal-Wallis در چهار گروه مورد بررسی در پارامترهای مورد بحث حروف غیرهمسان دارای اختلاف معنادار در سطح  $p < 0.05$  می‌باشند.

اپیتلیزاسیون			فیبروبلاست			آنژیوژنز			کلاژن			التهاب			پارامترهای هیستوپاتولوژیک
۲۱	۱۴	۷	۲۱	۱۴	۷	۲۱	۱۴	۷	۲۱	۱۴	۷	۲۱	۱۴	۷	روزهای مطالعه
a <sub>۳</sub>	a <sub>۱</sub>	a <sub>۱</sub>	a <sub>۲.۵</sub> b	a <sub>۴</sub>	a <sub>۴</sub>	a <sub>۲.۵</sub> a	a <sub>۲</sub>	a <sub>۴</sub>	a <sub>۲</sub>	a <sub>۱</sub>	a <sub>۰</sub>	a <sub>۲</sub>	a <sub>۴</sub>	a <sub>۴</sub>	گروه کنترل
ab <sub>۲.۵</sub>	ab <sub>۰.۵</sub>	a <sub>۰</sub>	ab <sub>۲</sub>	a <sub>۳</sub>	a <sub>۴</sub>	ab <sub>۲</sub>	ab <sub>۳</sub>	a <sub>۴</sub>	a <sub>۲</sub>	ab <sub>۲</sub>	a <sub>۰.۵</sub> a	ab <sub>۱.۵</sub>	ab <sub>۲</sub>	a <sub>۳.۵</sub>	گروه اوسرین
b <sub>۴</sub>	b <sub>۴</sub>	a <sub>۰</sub>	a <sub>۳</sub>	a <sub>۳.۵</sub>	a <sub>۴</sub>	ab <sub>۲</sub>	a <sub>۲</sub>	a <sub>۴</sub>	ab <sub>۲.۵</sub>	ab <sub>۲</sub>	a <sub>۱</sub>	ab <sub>۱.۵</sub>	ab <sub>۲</sub>	a <sub>۳.۵</sub>	گروه نیتروفورازون
b <sub>۴</sub>	b <sub>۴</sub>	a <sub>۰.۵</sub>	b <sub>۱</sub>	a <sub>۳</sub>	a <sub>۳</sub>	b <sub>۱</sub>	b <sub>۴</sub>	a <sub>۴</sub>	b <sub>۴</sub>	b <sub>۳</sub>	a <sub>۱</sub>	b <sub>۰</sub>	b <sub>۱</sub>	a <sub>۳</sub>	گروه جعفری

مربوط به گروه درمان‌شده با عصاره جعفری بود و پس از آن، گروه نیتروفورازون در رتبه بعدی قرار گرفت (شکل ۶، جدول ۴).

### بررسی ماکروسکوپی زخم

مساحت زخم در روزهای ۰، ۷، ۱۴ و ۲۱ با استفاده از نرم‌افزار ImageJ در گروه‌های مختلف اندازه‌گیری شد. بیشترین میزان جمع‌شدگی زخم در تمام روزهای مطالعه

**جدول ۴.** میانگین درصد جمع‌شدگی زخم در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ در گروه‌های مختلف

کنترل	اوسرین	نیتروفورازون	جعفری	
۴۹/۸۰۶	۵۲/۹۰۴	۶۰/۰۱۹	۶۸/۴۴۱۴	روز هفت
۷۵/۷۰۱	۷۶/۲۳۴	۷۶/۵۲۴	۷۷/۴۴۴۳	روز چهارده
۸۳/۳۹۷	۹۰/۷۵۵	۹۱/۳۳۵	۹۴/۹۱۷۷	روز بیست و یک

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر عصاره الکلی گیاه جعفری بر ترمیم زخم‌های پوستی عفونی در موش صحرایی انجام شده است و اهمیت آن به دلیل ارزیابی جامع خواص ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی و هیستوپاتولوژیکی این گیاه می‌باشد. جعفری، به عنوان یک گیاه دارویی مورد استفاده در طب سنتی برای درمان بیماری‌هایی نظیر التهاب، دیابت، سرطان، اختلالات گوارشی و سنگ کلیه شناخته شده است (۱۹)، اما بسیاری از این کاربردها هنوز به اثبات علمی نرسیده‌اند. این مطالعه احتمالاً نخستین پژوهش در ایران است که به طور سیستماتیک اثر ترمیم زخم عصاره جعفری را با استفاده از مدل حیوانی بررسی می‌کند.

### بحث

فرآیند ترمیم زخم شامل مراحل التهاب، بازسازی اپیتلیال، تشکیل بافت گرانوله، رگ‌زایی و انقباض زخم است. پس از آسیب، تجمع نوتروفیل‌ها در محل زخم منجر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن و پروتئازها می‌شود که در صورت افزایش بیش از حد، می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال و پوست آسیب زده و با مهار آزادسازی فاکتورهای رشد و رگ‌زایی، ترمیم پوست را کند کنند. فرمولاسیون‌های گیاهی حاوی ترکیبات فیتوشیمیایی با خواص ضد میکروبی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قادر به تحریک کلاژن‌سازی و رگ‌زایی بوده و بهبود فرآیند ترمیم زخم را تسهیل می‌کنند (۳۲).

طریق تحریک فعالیت فیبروبلاست‌ها و افزایش بیان ژن‌های مسئول سنتز کلاژن، منجر به رسوب بیشتر ماتریکس خارج سلولی شده‌اند (۱۵). علاوه بر این، خاصیت آنتی‌اکسیدانی جعفری که موجب کاهش تخریب کلاژن توسط رادیکال‌های آزاد می‌شود، می‌تواند در تقویت کیفیت و کمیت این فیبرها نقش داشته باشد (۳). کاهش سطح کلاژن در گروه‌های کنترل و اوسرین در روز ۲۱ نسبت به گروه جعفری، بیانگر آن است که در انتهای فاز بازسازی، درمان دارویی گیاهی (جعفری) به یک سطح بهینه از رسوب کلاژن رسیده‌است، که از نظر کمی بالاتر از گروه‌های فاقد ترکیبات فعال اختصاصی بوده است. این همگرایی عملکردی در روز ۲۱ ممکن است ناشی از رسیدن فرآیند ترمیم به مرحله پایداری بافت باشد که در آن سرعت سنتز و تخریب کلاژن متعادل می‌گردد (۱۵). به طور کلی، عملکرد برتر جعفری در روز ۲۱ و ۱۴ نسبت به کنترل، نشان می‌دهد که این گیاه می‌تواند با تسریع شروع و افزایش شدت کلاژن‌سازی، فرآیند ترمیم را پیش ببرد. این اثرات احتمالاً از طریق ترکیب مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و تحریک مستقیم سنتز پروتئین‌های ساختاری اعمال می‌شوند.

یافته‌های مربوط به فیبروبلاست‌ها در این مطالعه نشان می‌دهد که در روز هفتم پس از ایجاد زخم، اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد. این نتیجه با روند طبیعی فاز تکثیر بافت گرانوله هم‌خوانی دارد، زیرا در هفته اول، فیبروبلاست‌ها هنوز در مراحل اولیه فعال‌سازی و مهاجرت به بستر زخم هستند و تغییرات کمی در تعداد آن‌ها بین گروه‌ها دیده می‌شود (۱۳). عدم اختلاف معنی‌دار در روز چهاردهم بین گروه‌ها نشان می‌دهد تا این مرحله، فاکتورهای محرک رشد فیبروبلاست مانند  $TGF-\beta$  و  $PDGF$  به سطحی رسیده‌اند که در همه گروه‌ها تقریباً مشابه عمل می‌کنند. این همگونی آماری بیانگر آن است که در میانه فاز تکثیر، حضور فیبروبلاست‌ها بیشتر تحت تأثیر مسیرهای عمومی ترمیم بوده تا مداخلات درمانی (۱۴). تفاوت در میزان فیبروبلاست بین گروه نیتروفورازون و جعفری در روز بیست‌ویکم می‌تواند بیانگر مرحله متفاوت سازمان‌یابی ماتریکس خارج سلولی و ورود زخم به فاز بازسازی نهایی باشد. در گروه جعفری که تعداد فیبروبلاست کمتر بوده، احتمالاً فرآیند جایگزینی بافت گرانوله با بافت اسکار و بازآرایی کلاژن سریع‌تر انجام شده است (۱۵). در

در این مطالعه، استفاده موضعی از پمادهای حاوی عصاره هیدروآلکلی جعفری موجب تسریع قابل توجه در ترمیم زخم نسبت به گروه کنترل شد. این اثر به واسطه ترکیبات زیست‌فعال موجود در عصاره، که با مهار التهاب و حمایت از فرآیند بازسازی سلولی در بافت‌های آسیب‌دیده، بهبود ترمیم را تسهیل می‌کنند، ایجاد شده است (۲۳). ترکیباتی مانند پلی‌ساکاریدها، آلکالوئیدها و ساپونین‌ها نقش کلیدی در خواص ترمیم زخم گیاهان دارویی دارند (۳۳). به‌عنوان مثال، تری‌ترین‌های جداسده از گیاه *Centella asiatica* باعث تحریک سنتز گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و بهبود بازسازی کلاژن شده‌اند (۳۴). همچنین، مادکاسوزید موجود در این گیاه زمانی که به‌صورت خوراکی تجویز می‌شود، به‌طور چشمگیری سنتز کلاژن و آنژیوژنز را بهبود می‌بخشد (۳۵). علاوه بر این، مولکول‌هایی نظیر آپیتین نیز به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مؤثر در فرآیند ترمیم زخم شناخته شده‌اند (۳۶). از آنجایی که مواد مغذی در ترمیم زخم نقش مهمی دارند، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که کمبود مواد مغذی می‌تواند با تاخیر در بهبودی زخم‌ها مرتبط باشد. گزارش شده است که ویتامین K در مرحله اول ترمیم (هموستاز) ضروری است و کمبود آن باعث اختلال در ترمیم زخم، خونریزی و عفونت می‌شود. جعفری یکی از سبزی‌های برگ‌داری است که به داشتن مقدار بالایی از ویتامین K معروف است (۳۷). مطالعه‌ای نشان داده است که اجزای حاوی مقادیر بالای اسید مالیک از برگ‌های *Sempervivum tectorum L.* می‌توانند موجب افزایش تکثیر و مهاجرت سلولی شوند (۳۸). بنابراین، وجود احتمالی این ترکیب در جعفری می‌تواند یکی از عوامل دخیل در اثرات ترمیمی آن باشد، هرچند بررسی دقیق‌تر این موضوع نیازمند تحلیل‌های اختصاصی‌تر است.

یافته‌های مربوط به رسوب کلاژن در این مطالعه نشان می‌دهد که در روز هفتم پس از ایجاد زخم، اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد. نتایج این مطالعه با روند طبیعی ترمیم زخم مطابقت دارد، زیرا در مراحل اولیه، فعال‌سازی فیبروبلاست‌ها و آغاز سنتز کلاژن هنوز در سطح پایین بوده و ساختارهای کلاژنی تازه تشکیل، بسیار سازمان‌نیافته‌اند (۳۳).

افزایش معنی‌داری در امتیاز کلاژن گروه جعفری در روز ۱۴، حاکی از آن است که ترکیبات زیست‌فعال موجود در جعفری، مانند فلاونوئیدها و ترکیبات فنولی، احتمالاً از

فیبروبلاست، سنتز کلاژن و بازسازی ساختار بافتی فراهم سازد و به عنوان یک گزینه طبیعی و کم‌عارضه در مدیریت زخم‌های عفونی مطرح شود.

در بررسی‌های مختلف، عصاره‌های گیاهان مانند د/رچین و آلونئورا، افزایش در بسته شدن زخم، تعداد فیبروبلاست‌ها، ضخامت اپی‌تلیوم، سطح TAC و SOD را نشان داده‌اند (۴۰). در مطالعه‌ای مروری نیز گزارش شده که ترکیبات فعال گونه‌های باریجه باعث کاهش مالون‌دی‌آلدئید، گونه‌های فعال اکسیژن، نیتریک‌اکسید، آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز، آنزیم کاتالاز و گلوکوتایون احیاشده می‌شوند و در کاهش التهاب نقش دارند (۱۵). مطالعه حاضر نیز کاهش قابل توجه سلول‌های التهابی در گروه درمان شده با عصاره جعفری را نشان داد که بیانگر فعالیت ضدالتهابی قوی این گیاه بوده و به محتوای بالای ترکیبات فنلی آن نسبت داده می‌شود.

نتایج ارزیابی تشکیل عروق جدید نشان داد که در روز هفتم، تمامی گروه‌ها (کنترل، اوسرین، نیتروفورازون و جعفری) امتیاز مشابه داشتند و اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. این هم‌ترازی بیانگر آن است که در فاز ابتدایی تکثیر، آغاز فرآیند رگ‌زایی به صورت طبیعی و با شدت مشابه بین گروه‌ها اتفاق افتاده است، زیرا مهاجرت و تقسیم سلول‌های اندوتلیال معمولاً از روز ۳ آغاز شده و تا حدود یک هفته به نقطه حداکثری اولیه خود می‌رسد (۵). در روز چهاردهم، گروه جعفری به طور معنی‌داری آنژیوژنز بیشتری نسبت به گروه‌های نیتروفورازون و کنترل نشان داد. این برتری می‌تواند ناشی از تحریک مسیرهای مولکولی مرتبط با رگ‌زایی مانند افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) یا فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt باشد که هر دو برای تشکیل شبکه‌های مویرگی پایدار ضروری‌اند (۴۱). علاوه بر این، ترکیبات فنولی موجود در جعفری از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی می‌توانند بقای سلول‌های اندوتلیال را حفظ کنند و مانع از آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو شوند (۱۲). در روز بیست‌ویکم، تنها اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و جعفری مشاهده شد، به‌گونه‌ای که جعفری بالاترین سطح آنژیوژنز را داشت. این استمرار حضور عروق جدید در گروه جعفری احتمالاً به بهبود اکسیژن‌رسانی و تغذیه بافتی در مرحله پایانی ترمیم کمک کرده و زمینه را برای بازسازی کامل ماتریکس خارج‌سلولی فراهم نموده است. در مقابل، در گروه کنترل

مقابل، گروه نیتروفورازون ممکن است هنوز در بخشی از فاز تکثیر باقی مانده باشد، که می‌تواند نشانگر روند ترمیم کندتر در این مرحله پایانی باشد (۱۶). به‌طور کلی، یافته‌ها تأیید می‌کنند که تفاوت اصلی بین تیمارها در خصوص فیبروبلاست، تنها در فاز انتهایی ترمیم بروز می‌کند، و مداخله درمانی در مراحل اولیه و میانی اثر چشمگیری بر این شاخص ندارد. در مطالعه‌ای، پماد حاوی عصاره متانولی گزنه سفید (*Lamium album L.*) اثر قابل توجهی در افزایش بلوغ فیبروبلاست و رسوب کلاژن نسبت به گروه کنترل نشان داد که با نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا است. همچنین، میزان ترمیم زخم در گروه درمانی گیاهی مشابه گروه فنی توئین بود. آنالیز اسپکتروفتومتری نشان داد عصاره شامل ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی است (۳۹).

در مطالعه‌ی حاضر در روز هفتم پس از ایجاد زخم، اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مختلف از نظر شدت التهاب مشاهده نشد. این الگو با مراحل اولیه ترمیم زخم همخوانی دارد که طی آن پاسخ التهابی حاد شامل مهاجرت نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به محل ضایعه رخ می‌دهد و عمدتاً تحت کنترل فرآیندهای طبیعی ایمنی ذاتی بوده و کمتر تحت تأثیر درمان‌های موضعی در بازه زمانی کوتاه قرار می‌گیرد (۴ و ۶). کاهش التهاب در روز چهاردهم در گروه جعفری می‌تواند ناشی از وجود ترکیبات فنولی، فلاونوئیدها، و فوروکومارین‌های موجود در عصاره جعفری باشد که مهارکننده مسیرهای التهابی وابسته به سیکلواکسیژناز (COX) و لپوکسیژناز (LOX) بوده و کاهش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی نظیر TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  را به همراه دارند. همچنین، خواص آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات با خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) مانع از تشدید آسیب بافتی و تداوم التهاب می‌شوند (۲۳). حفظ روند کاهش التهاب در روز بیست‌ویکم در گروه جعفری، بیانگر پایداری اثر ضدالتهابی این گیاه در مراحل پایانی ترمیم زخم است. این یافته با گزارش‌های پیشین در زمینه اثرات التیام‌بخش جعفری همخوانی دارد که نشان داده‌اند کاربرد موضعی عصاره متانولی برگ جعفری موجب تسریع گذار از فاز التهابی به فاز تکثیر و بازسازی بافتی می‌شود (۱۵). به‌طور کلی، نتایج مطالعه حاضر تأیید می‌کند که عصاره متانولی جعفری با تعدیل فاز التهابی پس از روز هفتم و کاهش پایداری شدت التهاب تا روز بیست‌ویکم، می‌تواند شرایط مناسبی را برای تکثیر سلول‌های

در این تحقیق، فعالیت آنتی‌اکسیدانی گیاه جعفری ارزیابی شد و بر اساس شواهد پیشین، این خاصیت به حضور ترکیبات زیست‌فعال، به‌ویژه فلاونوئیدها و پلی‌فنول‌ها، نسبت داده می‌شود که در مهار فرآیندهای اکسیداسیونی نقش دارند (۵۰، ۵۱). اسانس جعفری به دلیل غلظت بالای ترکیبات فنلی، توان مهار رادیکال‌های آزاد و بروز فعالیت آنتی‌اکسیدانی قابل‌توجهی دارد (۵۲). همچنین، مقایسه میزان ترکیبات فنلی در برگ جعفری با گیاهانی مانند نعناع و گشنیز نشان داد که جعفری از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری برخوردار است (۵۰).

در مطالعه‌ای، اثر مهارکنندگی اسانس جعفری بر رادیکال‌های آزاد ارزیابی شد و نتایج نشان داد که این عصاره به‌طور قابل‌توجهی توان مهار رادیکال‌ها را افزایش می‌دهد؛ به‌طوری‌که با افزایش غلظت عصاره، خاصیت ضد رادیکالی آن نیز بیشتر گردید (۵۳). در پژوهش حاضر نیز اثر عصاره متانولی جعفری بر مهار استرس اکسیداتیو، با آزمون TBARS بر روی سرم موش صحرائی بررسی شد. گروه‌های درمان‌شده با پماد جعفری نسبت به گروه کنترل و اوسرین، مهار استرس اکسیداتیو بهتری نشان دادند که با نتایج پیشین همخوانی داشت. جعفری به دلیل دارا بودن ترکیباتی چون فلاونوئیدها (مانند آپی‌ژنین) و اسیدهای فنولیک، از خواص آنتی‌اکسیدانی قوی برخوردار است (۵۴). این ترکیبات با کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و جلوگیری از کاهش گلوکوتاتیون سلولی، از بدن در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند (۵۵). در این میان، آپی‌ژنین با کاهش التهاب، مهار سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تقویت دفاع طبیعی بدن، نقش مهمی در پیشگیری از آسیب اکسیداتیو ایفا می‌کند (۵۶).

در یک مطالعه، اثرات ضدباکتری و ضدقارچی جعفری بر ۷ نوع باکتری و ۸ نوع قارچ ارزیابی شد. نتایج نشان داد که این گیاه دارای خاصیت باکتریواستاتیک علیه تمامی باکتری‌های آزمون‌شده، به‌ویژه استافیلوکوکوس اورئوس، لیستریا مونوسیتوژنز و سالمونلا انتریکا است و همچنین فعالیت ضدقارچی قابل‌توجهی علیه گونه‌هایی مانند پنسیلیوم اکروکلرون و تریکودرما ویریده دارد (۵۷). در مطالعه‌ای دیگر، آزمون حداقل غلظت ممانعت‌کننده رشد (MIC) برای ۵ نوع باکتری، از جمله استافیلوکوکوس اورئوس، نشان داد که عصاره جعفری با MIC حدود ۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر علیه این باکتری مؤثر است (۵۸).

کاهش نسبی رگ‌زایی ممکن است ناشی از کندی پیشرفت فاز بازسازی و کاهش تحریک بیوشیمیایی فرآیند آنژیوژنز بوده باشد (۱۱، ۴۲، ۴۳). عصاره شیرین‌بیان با تحریک و فعال‌سازی ماکروفازها و فیبروبلاست‌ها، موجب تقویت رگ‌زایی و افزایش رسوب کلاژن شده و در بهبود فرآیند ترمیم زخم نقش مهمی دارد (۴۴). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که گیاه جعفری از طریق افزایش رگ‌زایی، نقش مفیدی در ترمیم زخم ایفا می‌کند. همچنین، در پژوهشی دیگر، اثر مثبت روغن گیاه *Blumea balsamifera* بر رگ‌زایی، تشکیل بافت گرانوله، اپی‌تلیال‌سازی و تسریع بسته‌شدن زخم گزارش شده است (۴۵).

ترمیم زخم معمولاً به تشکیل بافت اسکار منجر می‌شود که حاوی فیبروبلاست‌های پراکنده در ماتریکس غنی از کلاژن بوده و از نظر ساختار و عملکرد بیومکانیکی ضعیف‌تر از بافت اصلی است (۴۶). در زخم‌های آلوده به *Staphylococcus aureus*، تیمار با عصاره گیاه باریجه موجب افزایش آنژیوژنز، فیبروبلاست‌ها، رسوب کلاژن و اپی‌تلیال‌سازی مجدد شد (۹). همچنین، ژن TNF با کاهش آپوپتوز و افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها، روند ترمیم را تسریع می‌کند (۴۷). در مطالعه‌ای بر روی *Lilium longiflorum Thunb* نیز گزارش شد که فیبروبلاست‌ها در تمام مراحل ترمیم فعال بوده و  $TGF-\beta$  علاوه بر تکثیر آن‌ها، در مرحله پس از التهاب ترشح کلاژن و فیبرونکتین را تحریک می‌کند (۴۸). در مطالعه حاضر، کاهش تعداد فیبروبلاست‌ها در گروه تیمار شده با عصاره جعفری نشان داد که این گیاه با تسریع تمایز فیبروبلاست‌ها به فیبروسیت‌ها، فاز تکثیر را کوتاه‌تر کرده و موجب افزایش بلوغ و تراکم فیبرهای کلاژن نسبت به گروه کنترل شده است. این روند بیانگر تسریع ترمیم و بازسازی بافت در مدت‌زمان کمتر است. نتایج ماکروسکوپی نیز ظرفیت بالای انقباض زخم در این گروه را تأیید کرد. به طور مشابه، در مطالعه‌ای با مصرف خوراکی آلونه‌ورا در موش‌های دیابتی نوع ۲، افزایش نفوذ سلول‌های التهابی، رگ‌زایی، رسوب ماتریکس خارج‌سلولی و اپی‌تلیال‌سازی گزارش شد (۴۴). همچنین، پماد *Ferula persica* در مدل حیوانی موجب ترمیم ماکروسکوپی زخم طی ۱۷ روز همراه با اثرات ضدالتهابی، اپی‌تلیال‌سازی مجدد، رگ‌زایی، تکثیر سلولی و بازسازی ماتریکس خارج‌سلولی گردید (۴۹).

به‌طور کلی، ترکیبات فیتوشیمیایی جعفری با مهار رشد باکتری، کاهش بیوفیلم و جلوگیری از تولید سموم، می‌توانند به‌عنوان عوامل ضدباکتری طبیعی عمل کنند. حضور فنول‌ها، مونوترپن‌ها، آلدئیدها و کتون‌ها نیز در این اثرات نقش دارد؛ این ترکیبات به‌دلیل ماهیت آب‌گریز خود، در غشای سلولی تجمع یافته و با آسیب به آنزیم‌های حیاتی، موجب نشت محتویات داخل سلولی و مرگ میکروارگانیسم می‌شوند (۶۱). بر این اساس، جعفری می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی طبیعی برای کنترل عفونت‌های باکتریایی و قارچی زخم‌ها مطرح شود.

### نتیجه‌گیری

عصاره متانولی جعفری با برخورداری از خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد میکروبی، موجب تسریع بهبود زخم‌های عفونی و بهبود کیفیت بازسازی بافت در مدل حیوانی شد. ترکیبات زیست‌فعال آن با کاهش استرس اکسیداتیو و تحریک بازسازی بافت، نقش مؤثری در این فرآیند ایفا کردند. با توجه به نتایج امیدوارکننده، بررسی سمیت بافتی در غلظت‌های بالاتر و ارزیابی اثر بر سایر میکروارگانیسم‌های مرتبط با زخم، به‌ویژه سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، توصیه می‌شود.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را در این پژوهش شناسایی نکردند.

همچنین، بررسی اسانس برگ جعفری بر باکتری‌هایی مانند آلکالیژنز فکالیس، سراتیا مارسنس و استافیلوکوکوس اورئوس نشان داد که MIC برای استافیلوکوکوس اورئوس حدود ۱۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر است. این فعالیت‌ها به وجود ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی نظیر فوروکومارین‌ها و فورائوکومارین‌ها نسبت داده شده است (۵۲). در مطالعه حاضر نیز، MIC عصاره الکلی جعفری برای استافیلوکوکوس اورئوس حدود ۱۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تعیین شد که با نتایج پیشین مطابقت دارد. اختلاف مقادیر MIC گزارش شده در مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت در ترکیب شیمیایی عصاره، زمان برداشت گیاه، روش استخراج و سویه‌های باکتریایی مورد استفاده باشد. در یک بررسی، اثر عصاره‌های آبی و اتانولی جعفری بر رشد باکتری *Pseudomonas aeruginosa* ارزیابی شد. نتایج نشان داد که در غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، رشد این باکتری به ترتیب ۷۲٪ و ۷۵٪ توسط عصاره‌های آبی و اتانولی مهار گردید. هر دو عصاره توانایی کاهش تشکیل بیوفیلم را داشتند و عصاره اتانولی در غلظت‌های پایین‌تر (۱۲/۵ و ۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) به ترتیب موجب ۵۷٪ و ۸۰٪ کاهش بیوفیلم شد (۵۹). این اثرات عمدتاً به ترکیباتی نظیر کوئرستین نسبت داده می‌شود که با مهار بیان ژن‌های وابسته به سیستم کوئروم‌سنسینگ، فعالیت میکروبی را کاهش می‌دهند (۶۰). همچنین ترکیبات موجود در جعفری قادرند تولید پایوسیانین، متابولیت سمی *P. aeruginosa*، را مهار کرده و با کاهش بیماری‌زایی باکتری، به ترمیم زخم کمک کنند.

### منابع

- Gupta A. Classification of wounds and the physiology of wound healing. In: Wound Healing Research: Current Trends and Future Directions. 2021. p. 3–53. [https://doi.org/10.1007/978-981-16-2677-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-16-2677-7_1)
- Chhabra S, Chhabra N, Kaur A, Gupta N. Wound healing concepts in clinical practice of OMFS. J Maxillofac Oral Surg. 2017;16(4):403–423. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0880-z>
- Yang F, Bai X, Dai X, Li Y. The biological processes during wound healing. Regen Med. 2021;16(4):373–390. <https://doi.org/10.2217/rme-2020-0066>
- Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 2020;10(9):200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
- Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. Physiol Rev. 2019;99(1):665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. Surgery (Oxford). 2017 Sep 1;35(9):473–7. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>

7. Chinko BC, Precious-Abraham AD. Wound healing activity of hydromethanolic *Dioscorea bulbifera* extract on male wistar rat excision wound models. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*. 2024 Jun 1;11:100425. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2024.100425>
8. Hsu A, Mustoe TA. The principles of wound healing. In: *Plastic Surgery Secrets Plus*. 2nd ed. 2010. p. 3–7.
9. Kalami S, Jooyan N, Ghodsian S, Ghanbarpour O, Daemi A, Fardin M, et al. *Ferula gummosa* a good candidate to promote cutaneous wound healing infected with *Staphylococcus aureus*. *Regen Eng Transl Med*. 2023;9:547–557. <https://doi.org/10.1007/s40883-023-00301-5>
10. Oliveira A, Simoes S, Ascenso A, Reis CP. Therapeutic advances in wound healing. *J Dermatol Treat*. 2022;33(1):2–22. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1730296>
11. Albahri G, Badran A, Hijazi A, Daou A, Baydoun E, Nasser M, Merah O. The therapeutic wound healing bioactivities of various medicinal plants. *Life*. 2023;13(2):317. <https://doi.org/10.3390/life13020317>
12. Yazarlu O, Iranshahi M, Kashani HRK, Reshadat S, Habtemariam S, Iranshahi M, Hasanpour M. Perspective on the application of medicinal plants and natural products in wound healing: a mechanistic review. *Pharmacol Res*. 2021;174:105841. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105841>
13. Movaffagh J, Bazzaz BSF, Taherzadeh Z, Hashemi M, Moghaddam AS, Tabatabaee SA, et al. Evaluation of wound-healing efficiency of a functional chitosan/Aloe vera hydrogel on the improvement of re-epithelialization in full-thickness wound model of rat. *J Tissue Viability*. 2022;31(4):649–656. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2022.07.009>
14. Irham WH, Hardiyanti R. Wound healing bioactivity of *Curcuma longa* Linn. *Rasayan J Chem*. 2021;14(4):2386–2391. <http://doi.org/10.31788/RJC.2021.1446345>
15. Ghasemi MR, Ranjbar A, Tamri P, Pourmoslemi S, Nourian A, Dastan D. In vitro antibacterial activity and wound healing effects of *Achillea millefolium* essential oil in rat. *J Pharmacopuncture*. 2023;26(2):167. <http://doi.org/10.3831/KPI.2023.26.2.167>
16. El Sherif F, AlDayel M, Ismail MB, Alrajeh HS, Younis NS, Khattab S. Biostimulant for improving *Simmondsia chinensis* secondary metabolite production, as well as antimicrobial activity and wound healing abilities. *Plants*. 2023;12(18):3311. <http://doi.org/10.3390/plants12183311>
17. Charles DJ. Parsley. In: Peter KV, editor. *Handbook of Herbs and Spices*. 2nd ed. Woodhead Publishing; 2012. p. 430–451.
18. Mahdi I, Bakrim WB, Bitchagno GTM, Annaz H, Mahmoud MF, Sobeh M. Unraveling the phytochemistry, traditional uses, and biological and pharmacological activities of *Thymus algeriensis* Boiss. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022:6487430. <http://doi.org/10.1155/2022/6487430>
19. Farzaei MH, Abbasabadi Z, Ardekani MRS, Rahimi R, Farzaei F. Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. *J Tradit Chin Med*. 2013;33:815–826. doi:10.1016/S0254-6272(14)60018-2.
20. Thangavelu S, Balasubramanian B, Palanisamy S, Shanmugam V, Natchiappan S, Kalibulla SI, Rathinasamy B, Arumugam VA. Characterization and phytoconstituents of *Petroselinum crispum* (Mill) and *Coriandrum sativum* (Linn) and their impacts on inflammation—An in vitro analysis against human adenocarcinoma cells with molecular docking. *S Afr J Bot*. 2022;146:776–788 <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.12.024>
21. AbdelKhalek AS, Youssef HA, Ali MF, Ali MM, Abdel-Hakiem MAH, Mahmoud HFF. An assessment of clinical, biometric, cosmetic and microscopic outcomes of four suture techniques for cutaneous closure of laparotomy wounds: An experimental study in rabbits. *J Dairy Vet*

- Anim Res. 2019;8:42–53. <http://doi.org/10.15406/jdvar.2019.08.00241>
22. Esther TLH. Investigation of the antioxidant, anticancer, wound healing, immunomodulatory and DNA protective activities of *Coriandrum sativum* and *Petroselinum crispum* [PhD thesis]. Kuala Lumpur: University of Malaya; 2014.
  23. Slighoua M, Mahdi I, Amrati F, Di Cristo F, Amaghnoije A, Grafov A, et al. Assessment of in vivo estrogenic and anti-inflammatory activities of the hydro-ethanolic extract and polyphenolic fraction of parsley (*Petroselinum sativum* Hoffm.). *J Ethnopharmacol.* 2021;265:113290. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113290>
  24. Annaz H, Sane Y, Bitchagno GTM, Ben Bakrim W, Drissi B, Mahdi I, et al. *Caper* (*Capparis spinosa* L.): An updated review on its phytochemistry, nutritional value, traditional uses, and therapeutic potential. *Front Pharmacol.* 2022;13. <http://doi.org/10.3389/fphar.2022.878749>
  25. Terekhov RP, Selivanova IA, Anurova MN, Zhevlakova AK, Nikitin ID, Cong Z, Ma S, Yang F, Dong Z, Liao Y. Comparative study of wound-healing activity of dihydroquercetin pseudopolymorphic modifications. *Bull Exp Biol Med.* 2021;170:444–447. <http://doi.org/10.1007/s10517-021-05083-w>
  26. Dahm H. Silver nanoparticles in wound infections: present status and future prospects. In: Rai M, editor. *Nanotechnology in Skin, Soft Tissue, and Bone Infections*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 151–168. [http://doi.org/10.1007/978-3-030-35147-2\\_9](http://doi.org/10.1007/978-3-030-35147-2_9)
  27. Slighoua M, Mahdi I, Moussaid FZ, Kamaly OA, Amrati FEZ, Conte R, et al. LC-MS/MS and GC/MS profiling of *Petroselinum sativum* Hoffm. and its topical application on burn wound healing and related analgesic potential in rats. *Metabolites.* 2023;13(2):260. <http://doi.org/10.3390/metabo13020260>
  28. Fayaz F, Roodsari SR, Gachkar L, Pourkaveh B, Safaei HG. The antimicrobial activity of *Ferula gummosa* on bacterial strains isolated from patients with gastroenteritis. *Arch Clin Infect Dis.* 2011;6(Suppl):2
  29. Soheili M, Khandan MA, Salami M. Evaluation of anti-oxidant activity of *Lavandula angustifolia* using DPPH method. *J Arak Univ Med Sci.* 2017;19(12):70–77.
  30. Gal P, Kilik R, Mokry M, Vidinsky B, Vasilenko T, Mozes S, Bobrov N, Tomori Z, Bober J, Lenhardt L. Simple method of open skin wound healing model in corticosteroid-treated and diabetic rats: standardization of semi-quantitative and quantitative histological assessments. *Vet Med.* 2008 Dec 31;53(12):652-9. <http://doi.org/10.17221/1973-VETMED>
  31. Webb CB, Twedt DC, Fettman MJ, Mason G. S-adenosylmethionine (SAMe) in a feline acetaminophen model of oxidative injury. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 2003 Apr;5(2):69-75. [http://doi.org/10.1016/S1098-612X\(02\)00017-7](http://doi.org/10.1016/S1098-612X(02)00017-7)
  32. Haney EF, Mansour SC, Hancock RE. Antimicrobial peptides: an introduction. *Antimicrob Pept.* 2017;3–22. [http://doi.org/10.1007/978-1-4939-6737-7\\_1](http://doi.org/10.1007/978-1-4939-6737-7_1)
  33. Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z, Fan C. Wound healing and the use of medicinal plants. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:1–10. <http://doi.org/10.1155/2019/2684108>
  34. Babu MK, Prasad OS, Murthy TE. Comparison of the dermal wound healing of *Centella asiatica* extract impregnated collagen and cross-linked collagen scaffolds. *J Chem Pharm Res.* 2011;3:353–362.
  35. Ramnath V, Sekar S, Sankar S, Sastry TP, Mandal AB. In vivo evaluation of composite wound dressing material containing soya protein and sago starch. *Int J Pharm Sci.* 2012;4:414–419. <http://doi.org/10.1007/s10856-012-4765-5>
  36. Motealleh B, Zahedi P, Rezaeian I, Moghimi M, Abdolghaffari AH, Zarandi MA. Morphology, drug release, antibacterial, cell proliferation, and histology studies of chamomile-loaded wound dressing mats based on electrospun nanofibrous poly(e-

- caprolactone)/polystyrene blends. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2014;102:977–987. <http://doi.org/10.1002/jbm.b.33078>
37. Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and wound healing. *Clin Dermatol.* 2010;28:432–439 <http://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.028>
38. Jeanbat-Mimaud V, Barbaud C, Caruelle JP, Barritault D, Cammas-Marion S, Guérin P. Functionalized polymers of malic acid stimulate tissue repair presumably by regulating heparin growth factors bioavailability. In: *Biomedical Polymers and Polymer Therapeutics.* Berlin/Heidelberg: Springer; 2002. p. 243–251.
39. Amiri, F.T., Mirzaee, F., Hasanzadeh, S.N., Enayatifard, R. and Shahani, S., 2020. Therapeutic potential of ointment containing methanol extract of *Lamium album L.* on cutaneous wound healing in rats. <http://doi.org/10.52547/jmp.20.79.72>
40. Arbab J, Farahpour MR, Roohollahi-Masoumi AH. The effect of co-administration of Aloe vera gel and Cinnamon zeylanicum hydroethanolic extract on wound healing process in diabetic mice. *Iran J Vet Surg.* 2018;13:40–48. <http://doi.org/10.22034/ivsa.2018.141439.1154>
41. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2000;5(1):40–46. <http://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00014.x>
42. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech.* 2003;60(1):107–114. <http://doi.org/10.1002/jemt.10249>
43. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):514–525. <http://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>
44. Assar DH, Elhabashi N, Mokhbatly AAA, Ragab AE, Elbially ZI, Rizk SA, et al. Wound healing potential of licorice extract in rat model: Antioxidants, histopathological, immunohistochemical and gene expression evidences. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112151. PMID: 34507115. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112151>
45. Pang Y, Wang D, Hu X, Wang H, Fu W, Fan Z, et al. Effect of volatile oil from *Blumea balsamifera (L.) DC.* leaves on wound healing in mice. *J Tradit Chin Med.* 2014;34:716–724. PMID: 25618977. [http://doi.org/10.1016/s0254-6272\(15\)30087-x](http://doi.org/10.1016/s0254-6272(15)30087-x)
46. McDougall S, Dallon J, Sherratt J, Maini P. Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2006;364:1385–1405. <http://doi.org/10.1098/rsta.2006.1773>
47. Siqueira MF, Li J, Chehab L, Desta T, Chino T, Krothpali N, et al. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF- $\alpha$  dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1). *Diabetologia.* 2010;53:378–388. <http://doi.org/10.1007/s00125-009-1529-y>
48. Esposito D, Munafò JP Jr, Lucibello T, Baldeon M, Komarnytsky S, Gianfagna TJ. Steroidal glycosides from the bulbs of Easter lily (*Lilium longiflorum* Thunb.) promote dermal fibroblast migration in vitro. *J Ethnopharmacol.* 2013;148:433–440. PMID: 23644411. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.032>
49. Huang L, Wang M, Ebrahimzadeh MA, Jafari A, Jiang K. Stereological and molecular studies on the effects of *Ferula persica* extract on wound healing in rats. *Vet Med Sci.* 2022;8:318–327. PMID: 34628729. PMID: PMC8788958. doi:10.1002/vms3.640 <http://doi.org/10.1002/vms3.640>
50. Al-Juhaimi F, Ghafoor K. Total phenols and antioxidant activities of leaf and stem extracts from coriander, mint and parsley grown in Saudi Arabia. *Pak J Bot.* 2011;43:2235–2237.
51. Herken EN, Guzel S. Total antioxidant capacity and total phenol contents of

- selected commercial fruit juices in Turkey. *Int J Food Prop.* 2010;13:1373–1379. <https://doi.org/10.1080/10942912.2010.499039>
52. Sharafati CR, Rafieian KM, Sharafati CA, Salehi E. Evaluation of the antioxidant and antibacterial effects of *Apium petroselinum* essential oil on food spoilage and pathogenic. 2014, 9-15.
53. Zhang H, Chen F, Wang X, Yao HY. Evaluation of antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil and identification of its antioxidant constituents. *Food Res Int.* 2006;39(8):833–839. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2006.03.007>
54. Güven L, Erturk A, Miloğlu FD, Alwasel S, Gulcin İ. Screening of antiglaucoma, antidiabetic, anti-Alzheimer, and antioxidant activities of *Astragalus alopecurus* Pall—analysis of phenolics profiles by LC-MS/MS. *Pharmaceuticals.* 2023;16:659. doi:10.3390/ph16050659. <http://doi.org/10.3390/ph16050659>
55. Petruk G, Raiola A, Del Giudice R, Barone A, Frusciante L, Rigano MM, et al. An ascorbic acid-enriched tomato genotype to fight UVA-induced oxidative stress in normal human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* 2016;163:284–289. <http://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.08.047>
56. Majma Sanaye P, Mojaveri MR, Ahmadian R, Sabet Jahromi M, Bahramsoltani R. Apigenin and its dermatological applications: a comprehensive review. *Phytochemistry.* 2022;203:113390. <http://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113390>
57. Linde GA, Gazim ZC, Cardoso BK, Jorge LF, Tešević V, Glamočlija J, et al. Antifungal and antibacterial activities of *Petroselinum crispum* essential oil. *Genet Mol Res.* 2016;15(3). <http://doi.org/10.4238/gmr.15038538>
58. dos Santos Franciscato LM, Mendes SS, Frederico C, Goncalves JE, Faria MG, Gazim ZC, et al. Parsley (*Petroselinum crispum*): chemical composition and antibacterial activity of essential oil from organic against foodborne pathogens. *Aust J Crop Sci.* 2022;16(5):605–611. <http://doi.org/10.21475/ajcs.22.16.05.p3585>
59. Serra R, Grande R, Butrico L, Rossi A, Settimio UF, Caroleo B, et al. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:605–613. <http://doi.org/10.1586/14787210.2015.1023291>
60. Ouyang J, Sun F, Feng W, Sun Y, Qiu X, Xiong L, et al. Quercetin is an effective inhibitor of quorum sensing, biofilm formation and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Microbiol.* 2016;120:966–974. <http://doi.org/10.1111/jam.13073>
61. Mostafa I, Abbas HA, Ashour ML, Yasri A, El-Shazly AM, Wink M, Sobeh M. Polyphenols from *Salix tetrasperma* impair virulence and inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules.* 2020 Mar 16;25(6):1341. <http://doi.org/10.3390/molecules25061341>

## Abstracts in English

**Assessment of the Effects of Parsley (*Petroselinum sativum*) Ethanolic Extract on the Healing of Infected Skin Wounds and Oxidative Stress in Rats****Iman safaraee<sup>1</sup>, Hesamedin Eskafian<sup>2\*</sup>, Hamidreza Moslemi<sup>2</sup>, Sahar Ghaffarikhali<sup>3</sup>, Ashkan Jebelli Javan<sup>4</sup>**

1. Doctor of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

2. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

3. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

4. Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, Semnan University, Semnan, Iran.

ha.eskafian@semnan.ac.ir\*

**Background:** Skin wound healing, particularly of infected wounds, is a significant medical challenge that requires effective and low-complication treatments. Medicinal plants have been proposed as promising options due to their antioxidant, antibacterial, and anti-inflammatory properties.

**Objective:** This study aimed to investigate the anti-inflammatory and antimicrobial effects of methanolic parsley extract on the healing of infected wounds caused by *Staphylococcus aureus* in rats.

**Methods:** In this study, 60 adult female rats were randomly divided into four groups of 15: the parsley (10% methanolic parsley extract ointment), the nitrofurazone (positive control), the Eucerin (base ointment), and the control group (no treatment). After anesthesia with ketamine-xylazine, the dorsal area was shaved, and a 1.5 cm diameter incision was made down to the muscle layer, followed by infection with 1 ml of *Staphylococcus aureus*. Wound treatments were administered for 21 days. Evaluations on days 7, 14, and 21 included: antibacterial testing (MIC), measurement of antioxidant activity using the DPPH method and calculation of IC<sub>50</sub>, assessment of OS by measuring serum MDA using the TBARS test, histopathological examination (epithelialization, inflammation, collagen maturation, fibroblast count, angiogenesis), and macroscopic evaluation of wound contraction percentage using digital photography and ImageJ software.

**Results:** The MIC of parsley extract for bacterial growth was 12 mg/mL, and its IC<sub>50</sub> for free radicals was 37.25 mg/mL. The TBARS assay demonstrated that the MDA levels in the parsley group were significantly lower than those in the eserine and control groups (1289 ± 19519 and 1064 ± 18959 ng/mL, respectively, versus 3251 ± 80769 ng/mL in the control, p = 2.71). Histopathological evaluation revealed the highest percentage of epithelialization, the lowest inflammation, the greatest maturation of collagen fibers, and a significant increase in angiogenesis on day 14 in the parsley group compared to the other groups. Macroscopic findings also indicated the highest percentage of wound contraction in the parsley group.

**Conclusion:** Methanolic parsley extract, with its antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial properties, accelerated the healing of infectious wounds and improved tissue repair quality in the animal model, suggesting it is a natural and low-side-effect option for treating this type of wound.

**Keywords:** Antioxidant activity, Histopathology, Oxidative stress, Parsley (*Petroselinum sativum*), Wound healing.