

## بررسی اثرات ترمیمی نانوالیاف عصاره میخک در مقایسه با نانوالیاف پلی-

### کاپرولاکتون در زخم تجربی پوست

محمد علی اشجع زاده<sup>۱</sup>، علیرضا جهاندیده<sup>۲\*</sup>، غلامرضا عابدی چم<sup>۱</sup>، ابوالفضل اکبرزاده<sup>۲</sup>، سعید حصارکی<sup>۳</sup>

#### چکیده

تا به امروز اثرات ضد التهابی و ضد میکروبی عصاره میخک به اثبات رسیده است که آن را در بین درمان های قابل استفاده در ترمیم زخم قرار می دهد. مقایسه اثرات ترمیمی آن در مقابل دیگر مواد کمک کننده به ترمیم، باعث مشخص شدن جایگاه عصاره میخک در بین ترمیم کننده های زخم می شود. در این مطالعه بررسی هیستوپاتولوژی نانو الیاف عصاره میخک (اوزنول) در مقایسه با نانو الیاف پلی کاپرولاکتون در زخم های تمام ضخامت تجربی ایجاد شده در پوست موش صحرایی انجام شد. در ۴۵ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار یک زخم سطح پشتی ایجاد گردید. سپس به طور تصادفی به سه گروه ۱۵ تایی (گروه شاهد، نانو الیاف اوزنول و پلی کاپرولاکتون) دسته بندی شدند، سپس هر کدام خود به سه زیر گروه ۵ تایی (گروه های نمونه برداری در روزهای هفت، ۱۴ و ۲۱) تقسیم شده و شاخص های رگزایی، کلاژن، ضخامت اپیتلیوم، اسکار، لوکوسیت ها، ادم و خونریزی حاد به علاوه تست کشش، ارزیابی شد. در گروه درمان با اوزنول تمامی شاخص های ذکر شده از روز هفت تا ۲۱ به طور معنی دار ( $P < 0.05$ ) بالاتر از دو گروه دیگر بود. براساس نتایج به دست آمده به نظر می رسد که نانو الیاف گل میخک در تسریع روند ترمیم در زخم های پوستی عملکرد بهتری نسبت به پلی کاپرولاکتون و گروه کنترل داشت.

واژگان کلیدی: نانو الیاف، گل میخک، ترمیم، پلی کاپرولاکتون

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۳/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۴

#### مقدمه

ترمیم زخم به دنبال کمپلکس های پیچیده سلولی و مولکولی رخ می دهد که پس از آسیب به پوست و بافت های نرم صورت می گیرد و شامل وقایعی همچون: التهاب، مهاجرت سلولی، رگزایی، بازسازی ماتریکس و اپتلیوم سازی مجدد می باشد. این فرآیندها نیازمند مشارکت هماهنگ بین انواعی از سلول های مختلف مانند کراتینوسیت، فیبروبلاست، اندوتلیال، ماکروفاژها و سلول های التهابی می باشد. التهابی

زخم باز پوستی به دو قسمت اصلی بازسازی اپیدرم و درم تقسیم می شود. التیام زخم در واقع مجموعه ای حاصل از تداخل بین سلول های التهابی و مدیاتورها است و تمام زخم ها جهت برقراری مجدد یکپارچگی بافت، نیازمند گذر از این وقایع سلولی و بیوشیمیایی که مشخص کننده التیام زخم هستند میباشند (۱). در زخم های حاد و یا گسترده بدن نمی تواند به طور کامل از نظر عملکرد و زیبایی زخم را بهبود ببخشد. در این مواقع بکار گیری درمان های کمک کننده به پروسه ترمیم می تواند بسیار مفید باشد.

میخک سرشار از مواد معدنی مانند کلسیم، اسید هیدروکلریک، آهن، فسفر، سدیم، پتاسیم، و ویتامین A و ویتامین C است (۲). فواید روغن میخک را می توان به خواص آنتی باکتریالی، ضد قارچی، ضد عفونی کننده، نسبت داد (۳، ۴). اسانس میخک دارای اوزنول، کاربوفلین، الکل، بنزیلیک، بنزوات دموتیل، فورفول و اتیلن می باشد. اوزنول که ماده اصلی میخک می باشد، آرام کننده و ضد عفونی کننده بوده و از آن در دندان پزشکی برای آرام کردن درد دندان استفاده می شود. روغن های ضروری استخراج شده از جوانه های گل خشک شده میخک، یوجینا کاریو فیلاتتا به عنوان یک درمان موضعی برای تسکین درد و تسریع در بهبودی و همچنین در صنایع عطر و طعم دهنده ها استفاده می شود (۲). اجزای اصلی تشکیل دهنده اسانس روغن فینل مانند کارواکرول، تیمول، اوزنول و سینامالدهید می باشد. فعالیت زیستی و جینا کاریو فیلاتتا بر روی میکروارگانیسم ها و انگل ها، از جمله باکتری های بیماری-زا، تب خال بررسی شده است. علاوه بر ضد میکروبی، آنتی

۱- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (jahandideh@gmail.com)

۲- گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- گروه باتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

الکتروریسی محلول به نانو میخک یا نانو اوژنول بر روی الیاف یکسان و آرایش یافته توسط الکل اتیلیک آماده گردید. پلی‌کاپرولاکتون از شرکت باریج سیگما تهیه شد. به حیوانات مورد مطالعه شش ساعت قبل از جراحی پرهیز غذایی داده شد. القاء بیهوشی با ترکیب زایلازین هیدروکلراید ۲٪ به مقدار پنج mg/kg و کتامین هیدروکلراید ۱۰٪ به مقدار mg/kg ۵۰ به صورت داخل صفاقی انجام شد. ابتدا موش‌ها به صورت شکمی بر روی میز جراحی قرار داده شدند، سپس سطح پشتی موش‌ها از ناحیه کتف تا ایلئوم آماده‌سازی و اسکراب شد و یک زخم دایره‌ای شکل به قطر هفت میلی‌متر با استفاده از پانچ بیوپسی استریل هفت میلی‌متر ایجاد شد. با ایجاد زخم به روش Excisional wounding (حذف تمام لایه‌های پوست) لایه‌های اپیدرم، درم، هایپودرم و پنیکولوس به طور کامل برداشته شد. پس از ایجاد تروما، موش‌ها به صورت زیر تقسیم‌بندی گردید ابتدا ۴۵ موش به طور تصادفی به سه گروه ۱۵ تایی (گروه شاهد، گروه نانو الیاف اوژنول و گروه آخر پلی‌کاپرولاکتون) دسته بندی شدند، سپس هر کدام از خود به سه زیر گروه پنج تایی (گروه‌های نمونه برداری در روزهای هفت، ۱۴ و ۲۱) تقسیم شدند. در پشت این موش‌ها بعد از قرار دادن نانو الیاف پانسمان شد و هر ۲۴ h این پانسمان عوض شده که در پایان روزهای هفت، ۱۴ و ۲۱ به منظور بررسی هیستوپاتولوژیک توسط پانچ مخصوص بیوپسی، نمونه‌ای جهت انجام آزمایشات مربوطه اخذ شده و شاخص‌های کلاژن، ضخامت اپیتلیوم، نفوذ لوکوسیت‌ها، ادم، رگ‌زایی، خونریزی حاد و ضخامت اسکار پس از رنگ آمیزی H&E بر طبق معیارهای زیر درجه بندی شد:

- نمره‌دهی ادم و خونریزی: بدون ادم و خونریزی = صفر، افزایش ملایم = یک، افزایش متوسط = دو، افزایش مشخص = سه

اکسیدانی، ضد قارچی و فعالیت ضد ویروسی آن، اسانس گل میخک دارای خواص ضد التهاب، سیتوتوکسیک نیز می‌باشد (۵). به علاوه ترکیب شیمیایی و اثرات بیولوژیکی اسانس میخک نشان دهنده فعالیت ضد باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* است که از باکتری‌های مهم در عفونت زخم‌های پوستی شمرده می‌شود (۶، ۷). پلی‌کاپرولاکتون پلیمری است که از واحدهای هگزا نوات تشکیل شده است و در گروه پلی‌استرهای الیفاتیک قرار دارد. این ماده به دلیل برخورداری از خواص مکانیکی مخصوص و زیست تخریب پذیری مناسب، به عنوان ماده مناسب جهت استفاده در داربست‌های ترمیمی مورد مطالعه قرار گرفته است.

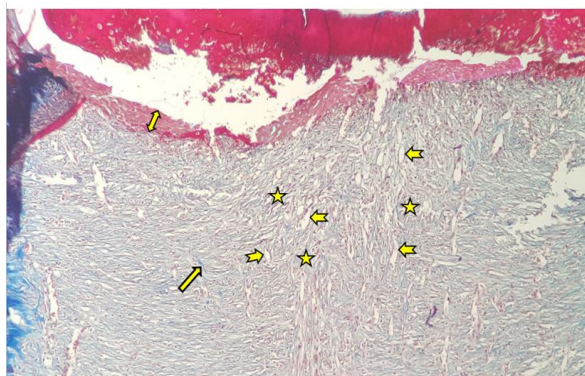
#### مواد و روش کار

در این مطالعه از ۴۵ موش صحرایی نژاد ویستار، نر و بالغ با محدوده وزنی ۲۱۰ g که بر اساس معاینات بالینی در سلامت کامل به سر می‌بردند استفاده شد. موش‌ها از بخش تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی موسسه چاوش تدبیر زاگرس تهیه و به محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی پلی‌کلینیک تخصصی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران منتقل و داخل قفس‌های مخصوص نگهداری حیوانات آزمایشگاهی قرار داده شدند. به منظور پرهیز از استرس و سازگار شدن حیوانات با محیط جدید، به مدت یک هفته هیچ‌گونه آزمایشی روی آن‌ها صورت نگرفت و تمامی حیوانات تحت شرایط استاندارد شامل تغذیه با پلیت مخصوص و آب تازه، شرایط ۱۲ h روشنایی و ۱۲ h تاریکی، رطوبت نسبی ۶۰٪ و دمای ۲۳ C نگهداری شدند.

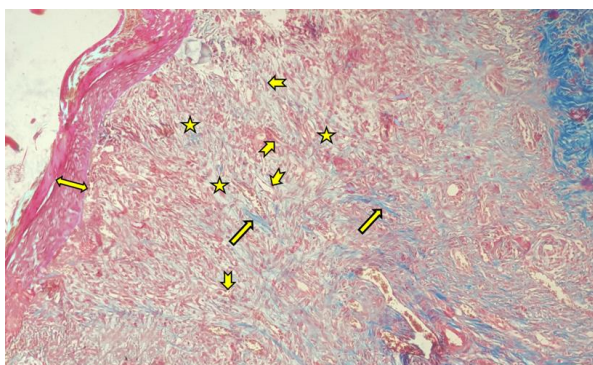
در این تحقیق ابتدا عصاره گیاه میخک از شرکت باریج اسانس (به صورت سفارشی) خریداری شد و تحت شرایط خاص در دانشکده علوم نوین پزشکی تبریز از طریق

نمره‌دهی و ارزیابی شاخص‌های کلاژن، ضخامت اپیتلیوم، نفوذ لوکوسیت‌ها، ادم، خونریزی حاد و ضخامت اسکار در سه گروه شاهد، درمان با نانوالیاف عصاره میخک و گروه درمان با نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون در روزهای هفت، ۱۴ و ۲۱ پس از ایجاد زخم جمع آوری و با استفاده از نرم افزار SPSS 22 محاسبه و تجزیه و تحلیل شدند. به علاوه مقادیر معنادار و سایر سنجه های آماری متناسب با این مطالعه در جداول مربوط به گروه‌های مختلف جمع آوری شد.

### نتایج



نگاره ۲- برش عرضی پوست رت های گروه کنترل پس از هفت روز. ادم زیاد، تولید کم کلاژن (ستاره) و رگ زایی فراوان (نوک پیکان) را در بافت گرانوله نشان میدهد. اپیتلیوم نازک (پیکان دوطرفه) در تلاش برای گسترش دیده می‌شود (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی ۱۰۰x).



نگاره ۳- برش عرضی پوست رت های گروه پلی کاپرولاکتون پس از هفت روز. ادم زیاد، (ستاره) تولید کم کلاژن (پیکان) و رگ زایی فراوان (نوک پیکان) را در بافت گرانوله نشان میدهد. اپیتلیوم متوسط و در حد طبیعی روی زخم را پوشانده (پیکان دوطرفه) است (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی ۲۰۰x).

- نمره‌دهی تشکیل کلاژن: کمترین مقدار = صفر، افزایش ملایم = یک، افزایش متوسط = دو، افزایش مشخص = سه
- نمره‌دهی نفوذ لوکوسیت‌ها (5HPV per section): صفر تا ۱۰ سلول = صفر، ۱۰ تا ۲۵ سلول = یک، ۲۵ تا ۴۰ سلول = دو، بیش از ۴۰ سلول = سه
- نمره‌دهی رگ‌زایی (5HPV per section): صفر تا سه رگ جدید = صفر، چهار تا شش رگ جدید = هفت تا ۹ رگ جدید = دو، بیش از ده رگ جدید = سه
- نمره دهی ضخامت اپیتلیوم به صورت شمارش لایه های اپیتلیوم و مقایسه آن با ضخامت لایه اپی‌درم گروه کنترل انجام شد: ضخامت اپیتلیوم برابر با اپیتلیوم کنترل = ۰، افزایش ملایم ضخامت اپیتلیوم = ۱، افزایش متوسط ضخامت اپیتلیوم = ۲، افزایش مشخص ضخامت اپیتلیوم = ۳
- نمره دهی اسکار با بررسی کلاژن ها در محل اسکار و مقایسه آنها با بافت نرمال انجام شد: باندل های کلاژن نرمال = ۰، باندل های کلاژن کاملا نامنظم = ۱، باندل های کلاژن منظم = ۲، باندل های کلاژن کاملا منظم = ۳



نگاره ۱- ایجاد زخم تجربی توسط پانچ بیوپسی

جدول ۱. آماره‌های توصیفی (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) شاخص خونریزی

روز	گروه	۳	۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل		۰ $\pm$ ۰	۰,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۰,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۱ $\pm$ ۰	۱,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷
پلی-کاپرولاکتون		۰,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۱,۴۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۸۰ $\pm$ ۰,۸۳۶	۲,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷
عصاره میخک		۱,۴۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۲ $\pm$ ۰,۷۰۷	۲,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۲,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷

جدول ۲. آماره‌های توصیفی (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) شاخص ادم

روز	گروه	۳	۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل		۰ $\pm$ ۰	۰,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۰,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۱ $\pm$ ۰	۱,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷
پلی-کاپرولاکتون		۰,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۱,۴۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۸۰ $\pm$ ۰,۸۳۶	۲,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷
عصاره میخک		۱,۴۰ $\pm$ ۰,۸۹۴	۱,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۲ $\pm$ ۰	۲,۴۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۲,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷

جدول ۳. آماره‌های توصیفی (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) شاخص رگزایی

روز	گروه	۳	۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل		۰ $\pm$ ۰	۰,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۰,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱ $\pm$ ۰	۱,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷
پلی-کاپرولاکتون		۰,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۱ $\pm$ ۰	۱,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۱,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۲,۴۰ $\pm$ ۰,۵۴۷
عصاره میخک		۱,۴۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۲ $\pm$ ۰,۷۰۷	۲,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷

جدول ۴. آماره‌های توصیفی (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) شاخص نفوذ لوکوسیت

روز	گروه	۳	۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل		۰ $\pm$ ۰	۰,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۰,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۱ $\pm$ ۰	۱,۴۰ $\pm$ ۰,۵۴۷
پلی-کاپرولاکتون		۰,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱ $\pm$ ۰	۱,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۱,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷
عصاره میخک		۱,۴۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۱,۶۰ $\pm$ ۰,۵۴۷	۲ $\pm$ ۰,۷۰۷	۲,۲۰ $\pm$ ۰,۴۴۷	۲,۸۰ $\pm$ ۰,۴۴۷

جدول ۵. آماره‌های توصیفی (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) شاخص کلاژن

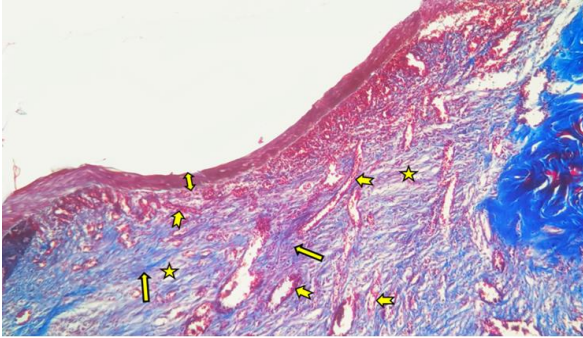
روز	گروه	۳	۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل		$0 \pm 0$	$0,60 \pm 0,0547$	$0,80 \pm 0,447$	$1 \pm 0$	$1,20 \pm 0,447$
پلی-کاپرولاکتون		$1 \pm 1$	$1,40 \pm 0,0547$	$1,60 \pm 0,0547$	$1,80 \pm 0,836$	$2,40 \pm 0,894$
عصاره میخک		$1,60 \pm 0,0547$	$1,80 \pm 0,447$	$2 \pm 0$	$2,40 \pm 0,0547$	$3 \pm 0$

جدول ۶. جدول آماره‌های توصیفی (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) شاخص ضخامت اپیتلیوم

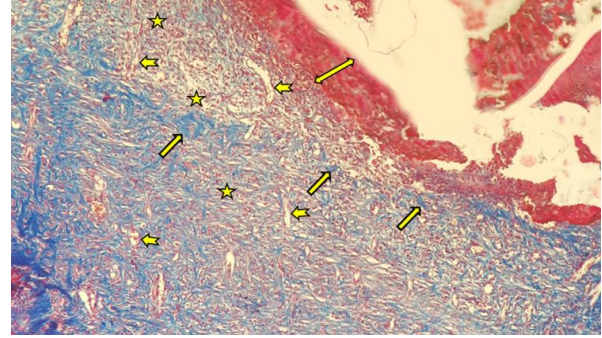
روز	گروه	۳	۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل		$0 \pm 0$	$0,60 \pm 0,0547$	$0,80 \pm 0,447$	$1 \pm 0$	$1,40 \pm 0,0547$
پلی-کاپرولاکتون		$0,60 \pm 0,0547$	$1,20 \pm 0,447$	$1,40 \pm 0,0547$	$2 \pm 0,707$	$2,20 \pm 0,836$
عصاره میخک		$1,20 \pm 0,447$	$1,60 \pm 0,0547$	$1,80 \pm 0,447$	$2,40 \pm 0,0547$	$3 \pm 0$

جدول ۷. جدول آماره‌های توصیفی (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) شاخص اسکار

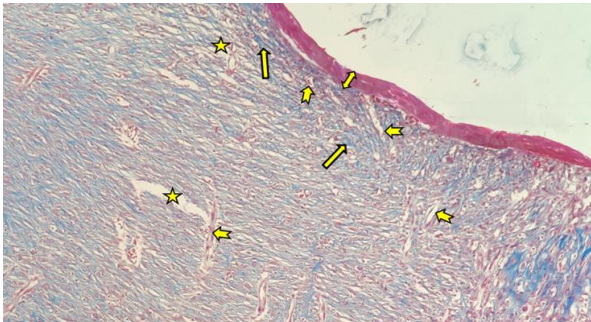
روز	گروه	۳	۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل		$0 \pm 0$	$0,60 \pm 0,0547$	$0,80 \pm 0,447$	$1 \pm 0$	$1,20 \pm 0,447$
پلی-کاپرولاکتون		$0,80 \pm 0,447$	$1,40 \pm 0,0547$	$1,60 \pm 0,0547$	$2 \pm 0$	$2,60 \pm 0,0547$
عصاره میخک		$1,20 \pm 0,836$	$1,80 \pm 0,447$	$2 \pm 0,707$	$2,40 \pm 0,0547$	$2,80 \pm 0,0547$



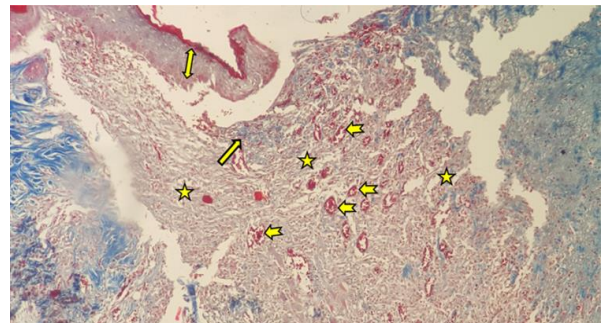
نگاره ۷- برش عرضی پوست رت های گروه عصاره میخک پس از چهارده روز. ادم (ستاره)، تولید بسیار خوب کلاژن (پیکان) و رگ زایی فراوان (نوک پیکان) را در بافت گرانوله نشان می‌دهد. اپیتلیوم (پیکان دوطرفه) خوب تشکیل شده است (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی  $\times 200$ ).



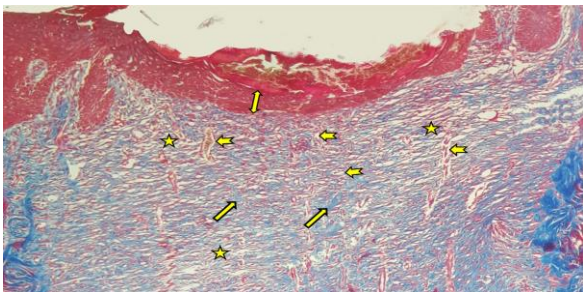
نگاره ۴- برش عرضی پوست رت های گروه عصاره میخک پس از هفت روز. ادم زیاد (ستاره)، تولید بسیار خوب کلاژن (پیکان) و رگ زایی فراوان (نوک پیکان) را در بافت گرانوله نشان می‌دهد. اپیتلیوم (پیکان دوطرفه) بیشتر از دو گروه دیگر و خوب تشکیل شده است (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی  $\times 200$ ).



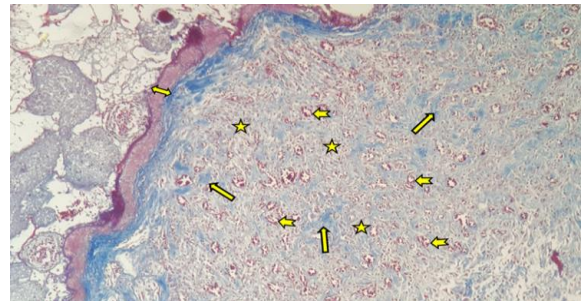
نگاره ۸- برش عرضی پوست رت های گروه کنترل پس از بیست و یک روز. ادم (ستاره) زیادتر از حد انتظار، تولید کمتر از حد انتظار کلاژن (پیکان) و رگ زایی فراوان (نوک پیکان) را در بافت همبند ترمیمی نشان می‌دهد. ضخامت اپیتلیوم طبیعی است (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی  $\times 100$ ).



نگاره ۵- برش عرضی پوست رت های گروه کنترل پس از چهارده روز. ادم زیاد (ستاره)، تولید کم کلاژن (پیکان) و رگ زایی فراوان (نوک پیکان) را در بافت گرانوله نشان می‌دهد. ضخامت اپیتلیوم طبیعی است (پیکان دو طرفه) (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی  $\times 100$ ).



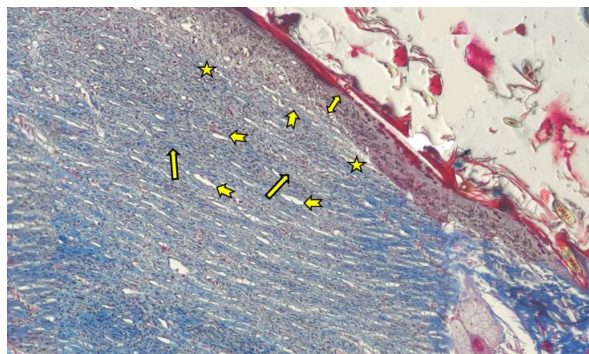
نگاره ۹- برش عرضی پوست رت های گروه پلی کاپرولاکتون پس از بیست و یک روز. ادم (ستاره)، تولید خوب کلاژن (پیکان) و رگ زایی (نوک پیکان) کم شده را در بافت همبند ترمیمی نشان می‌دهد. اپیتلیوم (پیکان دوطرفه) خوب و در حد طبیعی روی زخم را پوشانده است (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی  $\times 200$ ).



نگاره ۶- برش عرضی پوست رت های گروه پلی کاپرولاکتون پس از چهارده روز. ادم زیاد (ستاره)، تولید متوسط کلاژن (پیکان) و رگ زایی فراوان (نوک پیکان) را در بافت گرانوله نشان می‌دهد. اپیتلیوم (پیکان دوطرفه) خوب و در حد طبیعی روی زخم را پوشانده است (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی  $\times 100$ ).

درمانی بیشتر از گروه شاهد گزارش شد که احتمالاً به علت کاهش مهار سایتوکاین‌های التهابی شرکت کننده در رگزایی توسط پلی کاپرولاکتون و عصاره میخک در طول پروسه ترمیم باشد. در رابطه با مقایسه رگزایی بین گروه‌های درمانی، در گروه درمان با نانوالیاف پلی کاپرولاکتون رگزایی بیشتری نسبت به گروه درمان با نانوالیاف عصاره میخک دیده شده که میتوان به علت تفاوت در عملکرد آنها در کنترل واکنش‌هایی ایمنی باشد، به این ترتیب که نانوالیاف پلی کاپرولاکتون، همانطور که در مطالعه پاپادیمیتریا (۲۰۱۷) نشان داده شد، در تغییر جمعیت ماکروفاژها از M1 به M2 اثرگذار بوده و در نتیجه افزایش ترشح سایتوکاین‌های تحریک کننده رگ زایی از ماکروفاژهای M2، باعث افزایش شاخص رگزایی می‌شود، ولی در رابطه با عصاره میخک، تاکنون چنین اثری گزارش نشده است (۴).

نفوذ لوکوسیت‌ها در گروه درمان با پلی کاپرولاکتون نسبت به گروه شاهد و گروه درمان با عصاره میخک کمتر گزارش شد که میتوان علت را جلوگیری بهتر نانوالیاف پلی کاپرولاکتون از ورود عوامل عفونی و محرک سیستم دفاعی به محل زخم نسبت به دو گروه دیگر دانست. در رابطه تشکیل رشته‌های کلاژن و اپیتلیوم پوششی، گروه درمان با نانوالیاف عصاره میخک عملکرد بسیار بهتری را نسبت به دو گروه دیگر نشان داده و شاخص‌های تشکیل اپیتلیوم و کلاژن در انتهای روزهای نمونه برداری از دو گروه دیگر بالاتر گزارش شده است، که این اتفاق با تاثیر مستقیم بر پروسه ترمیم و بسته شدن زخم، سبب کوتاه تر شدن پروسه ترمیم در گروه درمان با نانوالیاف عصاره میخک نسبت به گروه شاهد و گروه درمان با نانوالیاف پلی کاپرولاکتون شده است. شاخص اسکار در گروه شاهد کمتر از گروه‌های درمانی گزارش شد. علت این اتفاق می‌تواند تحریک بیشتر از حد طبیعی سایتوکاین‌های ضد التهابی توسط نانوالیاف پلی کاپرولاکتون و نانوالیاف عصاره میخک باشد که در نتیجه آن افزایش



نگاره ۱۰\_ برش عرضی پوست رت های گروه عصاره میخک پس از بیست و یک روز. ادم (ستاره) کم، تولید بسیار خوب کلاژن (پیکان) و رگ زایی (نوک پیکان) کم را در بافت همبند ترمیمی نشان میدهد. اپیتلیوم (پیکان دوطرفه) خوب و در حد طبیعی روی زخم را پوشانده است (رنگ امیزی تری کروم و بزرگنمایی ۱۰۰x).

## بحث

به دلیل اثرات ضد التهابی نانوالیاف عصاره میخک و پلی کاپرولاکتون، مقدار ادم و خونریزی در روزهای هفت و ۱۴ در گروه‌های درمانی کمتر از گروه شاهد گزارش شد که اثر بخشی سریع این مواد را بر روی زخم نشان می‌دهد که هم راستا با نتایج تحقیق باچیگا (۲۰۱۲) است (۲). در روز ۲۱، مقدار ادم و خونریزی در گروه شاهد کمتر از گروه‌های درمانی بود. میتوان نامناسب بودن مقدار مورد استفاده از مواد ترمیم کننده، و یا عدم استفاده دوباره از این مواد در روزهای دیگر پروسه ترمیم را علت کاهش در اثربخشی آنها دانست. در این مطالعه تفاوت اندکی در کنترل ادم و خونریزی بین گروه‌ها درمان با نانوالیاف عصاره میخک و گروه درمان با نانوالیاف پلی کاپرولاکتون مشاهده شد که سرعت در کاهش و کنترل ادم و خونریزی در گروه درمان با نانوالیاف میخک بالاتر از گروه شاهد گزارش شد.

در رابطه با رگزایی، گروه‌های درمانی رگزایی بیشتری را نسبت به گروه شاهد در طول آزمایش نشان دادند که می‌تواند نشان‌دهنده عملکرد بهتر عصاره میخک و فراهم نمودن بستر مناسب جهت رگزایی و در نهایت کمک به پروسه ترمیم باشد (۸). در روز ۲۱ مقدار رگزایی در گروه‌های

نشان می‌دهد (۱۴). به این ترتیب در ترمیم زخم عملکرد متفاوتی بین نانوالیاف عصاره میخک و پلی‌کاپرولاکتون وجود دارد که در این آزمایش این تفاوت با جزئیات آشکار شد. در نهایت با نتیجه‌گیری از نتایج ارائه شده، نشان داده شد که نانو الیاف عصاره میخک و زمان بهبودی زخم را در قیاس با سایر گروه‌ها در روزهای مختلف آزمایش شده به حداقل می‌رساند و در عوض در انتهای دوره ترمیم بافت فیروز و اسکار بیشتری به جای می‌گذارد که باعث ایجاد محدودیت در استفاده از آن در ترمیم برخی از زخم‌های بافت پوششی، مثل اندومتر رحم و یا قرنیه، که وقوع فیروز اثر نامتناسبی خواهد داشت، می‌شود.

### فهرست منابع

1. Wynn, T. A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nature reviews Immunology*. 2004; 4(8): 583-594.
2. Bachiega, T. F., J. P. de Sousa, J. K. Bastos and J. M. Sforcin. Clove and eugenol in noncytotoxic concentrations exert immunomodulatory/anti-inflammatory action on cytokine production by murine macrophages. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2012; 64(4): 610-616..
3. Burt, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods--a review. *International journal of food microbiology*. 2004; 94(3): 223-253.
4. Ogston A . On Abscesses. *Classics in Infectious Diseases. Journal of reviews of infectious diseases* .1984; 6 (1): 122-28.
5. Chang, H. Y., J. B. Sneddon, A. A. Alizadeh, R. Sood, R. B. West, K. Montgomery, J. T. Chi, M. van de Rijn, D. Botstein and P. O. Brown. Gene expression signature of fibroblast serum response predicts human

مهاجرت فیروبلاست‌ها به محل زخم، بیشتر از حالت طبیعی، و در نتیجه وقوع فیروز در محل زخم است، باشد (۹). با استفاده از خصوصیات ضد میکروبی ثابت شده عصاره میخک و همچنین استفاده از خواص فیزیکی و شیمیایی نانوالیاف الکترورسی شده پلی‌کاپرولاکتون که به ماتریکس خارج سلولی شباهت مناسبی دارد (۱۰)، می‌تواند از آن در جلوگیری از نفوذ مسموم‌کننده‌های عفونی در زخم‌های پوستی و سطحی، که از مهم‌ترین عوامل مزمن و طولانی‌تر شدن فاز التهابی و به تعویق افتادن فاز ترمیمی و وقوع فیروز می‌باشد، استفاده کرد (۱۱). به علاوه خواص ترمیمی دیگری به آن در تحقیقات پیشین نسبت داده شده که می‌توان به کلاژن‌سازی، ضد التهابی، بازسازی اپیتلیوم اشاره کرد (۱۲). تحقیقات گذشته عموماً اثرات محلول‌های کلوییدی حاوی عصاره میخک را مطالعه کرده‌اند. امروزه با گسترش علوم در زمینه نانو تکنولوژی و کاربردی شدن آن در زمینه‌های مختلف می‌توان از آن در بهبود درمان‌های مختلف استفاده کرد. مخترمان و همکارانش (۲۰۲۰) اثرات نانو الیاف عصاره میخک را بر روند التیام بررسی کردند و ثابت شد که نانوالیاف عصاره میخک مهارکننده سیکلواکسیژناز-۲ است و از این طریق اثرات التهاب را کاهش می‌دهد (۱۳). در رابطه با نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون، اثرات ضد میکروبی ثابت شده اما سازوکار اثرات ضد التهابی آن متفاوت با عصاره گل میخک است، به این صورت که بیشتر اثرات ضد التهابی آن مربوط به مهار کردن NO در مسیرهای التهابی و تحریک تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی و همچنین تاثیر بر ماکروفازها است (۱۴،۸) در حالی عصاره میخک علاوه بر اوژنول که خاصیت آنتی‌اکسیدانی و سرکوب‌کننده مسیر سیکلواکسیژناز را دارد، حاوی ماده دیگری به نام بتاکاریوفیلین بوده که اثرات ضد دردی و تحریک آزاد سازی اپیوئیدها را دارد و به همین علت اثرات ضد دردی هم در درد مزمن و هم در درد حاد را از خود



- cancer progression: similarities between tumors and wounds. *PLoS biology*. 2004; 2: (7).
6. Clauditz, A., A. Resch, K.-P. Wieland, A. Peschel and F. Götz. Staphyloxanthin plays a role in the fitness of *Staphylococcus aureus* and its ability to cope with oxidative stress. *Infection and Immunity*. 2006; 74(8): 4950-4953.
  7. Li, J., J. Yang, Y. Lu, W.S. Wu, M. R. Wang, and J. Zhu. M. A study on in vitro bacteriostatic action of eugenol. *Journal alternative complementary medicine*. 2008; 29(9):122-4.
  8. Bui, H. T., O. H. Chung, J. Dela Cruz and J. S. Park. Fabrication and characterization of electrospun curcumin-loaded polycaprolactone-polyethylene glycol nanofibers for enhanced wound healing. *Macromolecular Research*. 2014; 22(12): 1288-1296.
  9. Sharifi Ferdoey, F., S. Irani, M. Zandi and M. Soleimani. Synthesis and Surface Modification of Polycaprolactone Nanofibers for Tissue Engineering. *Arumsj*. 2014; 14(3): 217-228.
  10. Daroogari, S., R. Parandin, N. Yousofvand and D. Shakibaie. The Analgesic Effect of Topical Clove Oil Using Formalin Test in Male Mice. *Arumsj*. 2017; 17(2): 252-260.
  11. Kurian R., DK. Arulmozhi, A. Veeranjanyulu. Effect of eugenol on animal models of nociception. *Indian Journal of Pharmacology*. 2006; 38(5):341-5.
  12. Banerjee, K., H. Madhyastha, V. R. Sandur, T. M. N, T. N and P. Thiagarajan. Anti-inflammatory and wound healing potential of a clove oil emulsion. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2020; 193(111102).
  13. Aman, R. M., I. I. Abu Hashim and M. M. Meshali. Novel Clove Essential Oil Nanoemulgel Tailored by Taguchi's Model and Scaffold-Based Nanofibers: Phytopharmaceuticals with Promising Potential as Cyclooxygenase-2 Inhibitors in External Inflammation. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15: 2171-2195.
  14. Papadimitriou, L., M. Kaliva, M. Vamvakaki and M. Chatzinikolaidou. Immunomodulatory Potential of Chitosan-graft-poly( $\epsilon$ -caprolactone) Copolymers toward the Polarization of Bone-Marrow-Derived Macrophages. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2017; 3(7):1341-1349.

