

اثر عصاره هیدروالکلی میوه گیاه زرشک (*Berberis vulgaris*) بر روند ترمیم زخم باز در موش صحرائی

سامان آهنی^۱، فریبرز معیر^۲، نفیسه خسروی دهقی^۳

۱- دکترای دامپزشکی، گروه پاتوبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران.

۲- استادیار گروه پاتوبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران. نویسنده مسئول: Fariborz_moayer@yahoo.com

۳- استادیار گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.

۳- استادیار مرکز تحقیقات گیاه‌درمانی و طب مکمل مبتنی بر شواهد، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۰۲

چکیده

زمینه و هدف: عصاره میوه زرشک با داشتن خواص ضدالتهابی و توانایی تسریع فرآیندهای ترمیمی بافت پوششی به عنوان یک گزینه بالقوه برای جایگزینی داروهای موضعی صناعی در درمان زخم‌های پوستی محسوب می‌شود. در مطالعه حاضر تاثیر عصاره هیدروالکلی این میوه بر فاکتورهای موثر بر ترمیم زخم باز در موش‌های صحرائی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در ناحیه کمری دوازده رت نر برشی تحت بیهوشی ایجاد شد. سپس نمونه‌ها به تعداد مساوی و به طور تصادفی به دو گروه درمان و شاهد تقسیم شدند. به مدت بیست و یک روز، هر دوازده ساعت یکبار، در موضع زخم گروه درمان عصاره هیدروالکلی گیاه زرشک در روغن اوسرین و در گروه شاهد روغن اوسرین به کار برده شد. به منظور بررسی تغییرات ماکروسکوپی در تمام روزهای مطالعه از سطح زخم عکس‌برداری انجام گرفت. همچنین در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۲۱ از موضع نمونه بافتی تهیه شد و فراسنجه‌های موثر بر ترمیم زخم مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: مصرف موضعی ۱۵۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره هیدروالکلی میوه زرشک به فاصله هر دوازده ساعت یکبار به طور معناداری بر روند بهبود زخم رت‌ها تاثیر گذاشت. مصرف این دارو باعث کاهش قابل توجه مساحت زخم و فاصله بین دو لبه بافت پوششی و همچنین افزایش رگزایی، تولید جوانه گوشتی، ضخامت بافت اپیتلیوم، سلول‌های فیبروبلاست و کلاژن‌سازی شد. در نهایت جایگزینی کامل بافت ترمیمی توسط بافت طبیعی در گروه درمان مشاهده شد.

نتیجه گیری: استفاده از عصاره هیدروالکلی میوه گیاه زرشک تاثیر معنی‌داری بر تسریع روند بهبود زخم باز رت‌های نر دارد.

کلمات کلیدی: زخم، عصاره هیدروالکلی، زرشک، هیستوپاتولوژی

مقدمه

پوست به عنوان اولین و مهمترین سد دفاعی بدن همواره در معرض عوامل آسیب‌رسان از جمله زخم‌های باز می‌باشد (۱). این نوع از زخم‌ها با ایجاد اختلال در عملکرد پوست می‌توانند عوامل عفونی حاضر در محیط را به دستگاه‌ها و بافت‌های دیگر بدن مانند عضلات، اعصاب، استخوان و گردش خون عمومی بدن انتقال دهند و باعث ایجاد آسیب‌های متعاقب گردند؛ از همین روی درمان زخم‌ها همواره از اهمیت زیادی برخوردار بوده است (۲).

در حال حاضر برای درمان زخم‌های باز به طور معمول از داروهای موضعی سنتتیک استفاده می‌شود (۳). حال آن که این داروها معمولاً به دلیل داشتن ترکیبات کورتونی یا آنتی‌بیوتیکی با اثرات جانبی مختلفی مانند سرکوب سیستم ایمنی یا القای مقاومت آنتی‌بیوتیکی همراه هستند (۴). از همین روی با توجه به عوارض جانبی کمتر داروهای گیاهی این ترکیبات همواره به عنوان جایگزین داروهای صنعتی مورد توجه و آزمایش قرار گرفته‌اند (۵-۶).

یکی از داروهای گیاهی که تاکنون برای درمان انواعی از زخم‌ها (مانند زخم ناشی از سوختگی) مورد استفاده قرار گرفته است گیاه زرشک (*Berberis vulgaris*) می‌باشد (۷). میوه زرشک به عنوان یکی از گیاهان بومی ایران واجد موادی مانند بربرین، اوکسیاکانتین، مواد رزینی، موسیلاژی، بربامین، پالماتین، اسید تارتاریک، اسید سیتریک، اسید مالیک، اسید اسکوربیک و ترکیبات فنولی می‌باشد (۸-۹). با توجه به اینکه مواد یادشده دارای خصوصیات خون‌رسانی، آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدباکتریایی می‌باشند می‌توان انتظار داشت که ترکیبات دارویی حاصل از میوه گیاه زرشک نیز باعث تسریع فرایندهای ترمیمی بافت پوششی و در نتیجه

درمان زخم‌های باز شده و به عنوان یک گزینه بالقوه برای جایگزینی با انواع داروهای صنعتی مورد بررسی قرار گیرد (۱۰-۱۱-۱۲). به همین دلیل هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر میوه گیاه زرشک بر درمان زخم باز در موش صحرایی نژاد ویستار قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

تولید عصاره هیدروالکلی

برای تهیه عصاره هیدروالکلی ابتدا گیاه زرشک از استان مازندران جمع‌آوری و پس از تایید شدن شماره هرباریومی (۴۵۰۵) در دمای آزمایشگاه خشک شد. سپس میوه گیاه به همراه اتانول ۸۰٪ داخل ظرف پرکولاتور ریخته و عصاره‌گیری به روش پرکولاسیون در بازه زمانی ۳×۴۸ انجام شد. عصاره به دست آمده ابتدا توسط دستگاه روتاری و سپس با قرارگیری در فریزردرایر به مدت ۲۴ ساعت کاملاً خشک شد. جهت تبدیل پودر خشک بدست آمده به فرم قابل استفاده موضعی ابتدا مقدار ۱۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن رت از پودر توزین و سپس این میزان در ۱۰ سی سی آب مقطر در حمام اولتراسوند حل گردید. سپس به منظور غلظت‌بخشی و دارورسانی مناسب بر سطح پوست، محلول حاصله در ۱۰۰ گرم اوسرین استریل داروسازی (شرکت بهسء، ایران) بارگذاری و مخلوط گردید. ترکیب نهایی بدست آمده به منظور استفاده در مراحل بعدی در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد (۱۳).

در طول مطالعه در فواصل هر ۱۲ ساعت یکبار، مقدار ۰.۵ گرم از ترکیب به دست آمده در موضع جراحی دیده گروه درمان استعمال شد (۱۳). برای مقایسه اثر صرف عصاره

روش ایجاد زخم

پس از تایید سلامت، نمونه‌ها در روز صفر با دوز mg/kg ۵ زیلازین و ۳۵ mg/kg کتامین (Alfasan, Holland) از طریق تزریق عمیق داخل عضلانی بیهوش شدند (۱۳). بعد از اصلاح موهای ناحیه و ضدعفونی موضع با الکل ۷۰ درجه ابعاد ۱۵×۱۵ میلی‌متر از پوست قسمت کمری (Lumbar) به کمک شابلن استریل حذف گردید (شکل ۱) و نمونه‌ها به دو گروه تصادفی شاهد و درمان (هر گروه شامل ۶ سررت) تقسیم شدند.



شکل ۱ - برداشت پوست به ابعاد ۱۵×۱۵ میلی‌متر (راست) و مدل‌های در حال ریکاوری پس از جراحی (چپ)

هیدروالکلی میوه زرشک در گروه شاهد مقدار مشابهی از اوسرین خالص استفاده شد.

حیوانات و شرایط نگهداری

برای انجام این تحقیق - با کد ۱۱۵۱ - تعداد ۱۲ سررت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی 200 ± 50 گرم از موسسه پاستور استان البرز تهیه شد. نمونه‌ها در طول دوره مطالعه در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و در چرخه روشنایی/تاریکی دوازده ساعته، با دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس‌های جداگانه در بخش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد البرز نگهداری شدند.



بررسی هیستوپاتولوژیک

در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۲۱ به طور تصادفی از هر دو گروه درمان و شاهد یک رت انتخاب شد و پس از القای بیهوشی از زخم در حال ترمیم نمونه‌برداری انجام گرفت. سپس نمونه‌ها در فرمالین ۱۰٪ برای تهیه مقاطع بافت‌شناسی و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین (H&E) به آزمایشگاه پاتولوژی منتقل شدند.

بررسی آماری

در این مطالعه تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ و رسم نمودارها نیز با استفاده از نرم‌افزار

بررسی تغییرات زخم

به منظور مقایسه تغییرات ماکروسکوپی زخم‌ها، از جراحات در حال ترمیم به طور روزانه عکس‌برداری و مساحت آن بر حسب میلی‌متر توسط نرم‌افزار ImageJ ورژن 1.53t اندازه‌گیری شد. در پایان عکس‌ها و نتایج حاصله مورد مقایسه قرار گرفت و با استفاده از فرمول زیر درصد بهبود زخم محاسبه شد (شکل ۲ و نمودار ۱) (۱۴).

$100 \times (\text{مساحت زخم در روز اول} - \text{مساحت زخم در روز مورد نظر}) = \text{درصد زخم}$
 درصد زخم - ۱۰۰ = درصد بهبودی

(شکل شماره ۲ و نمودارهای شماره ۱ و شماره ۲) پس از گذشت هفت روز از ایجاد زخم، کاهش قابل توجه و معنی دار مساحت زخم در گروه درمان نسبت به گروه شاهد رویت شد ($p < 0.05$).

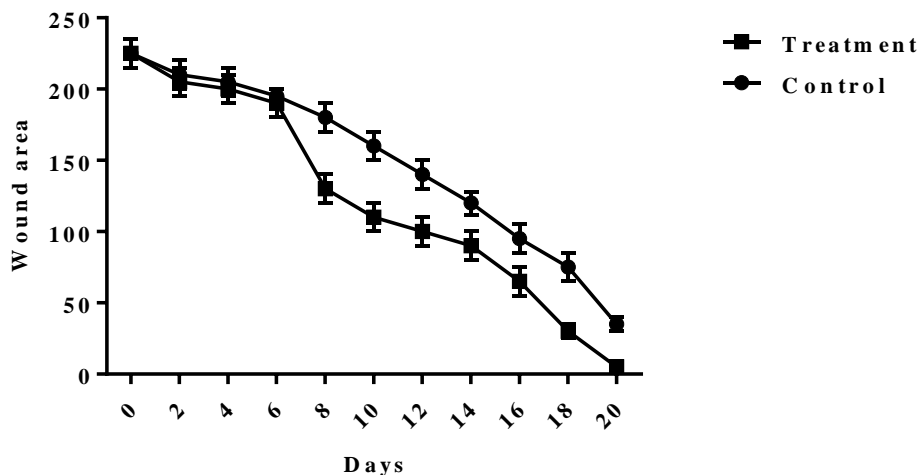
Excel نسخه ۲۳ صورت گرفت. لازم به ذکر است که سطح معنی داری در کلیه تجزیه و تحلیل ها ۹۵٪ در نظر گرفته شد.

نتایج

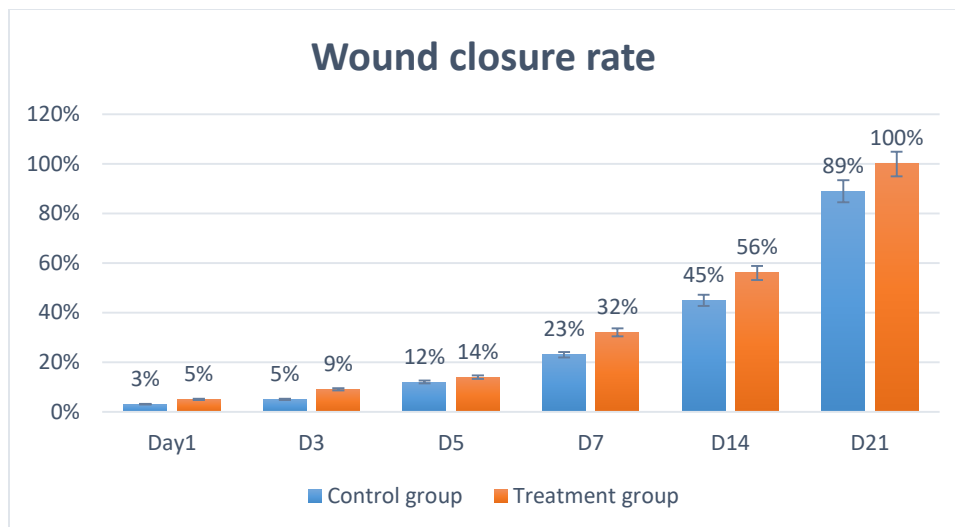
در این مطالعه تاثیر عصاره هیدروالکلی میوه گیاه زرشک بر زخم باز موش های صحرایی نر بررسی شد. طبق نتایج



شکل ۲- تصاویر سطح زخم در گروه درمان (راست) و شاهد (چپ) در روز هفت



نمودار ۱- میانگین مساحت زخم در طول زمان مطالعه بر حسب میلیمتر-روز

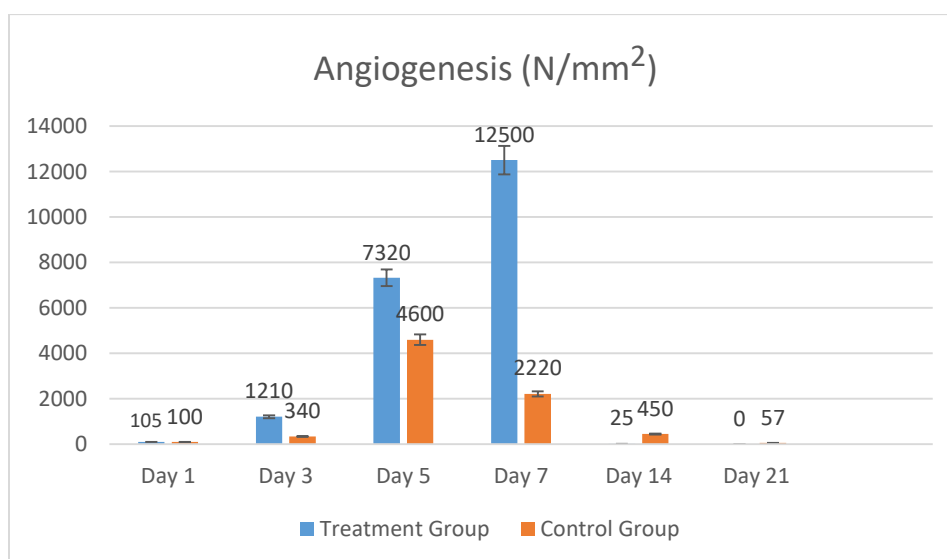


نمودار ۲ - مقایسه درصد بهبود مساحت زخم گروه‌های شاهد و درمان بر حسب درصد-روز

بررسی رگ‌زایی در بافت در حال ترمیم مشخص گردید که میزان این فاکتور در گروه درمان در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری داشت (نمودار شماره ۳ و شکل شماره ۳) ($p=0/001$).

تصاویر میکروسکوپی هیستوپاتولوژی

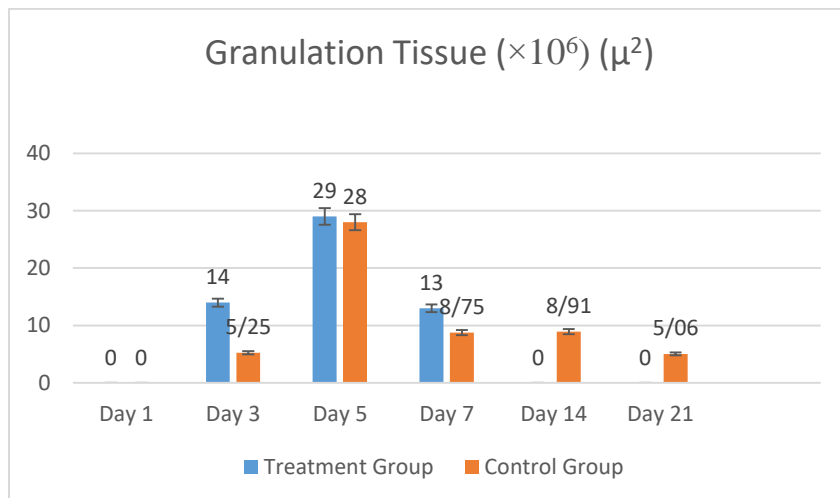
فرایند رگ‌زایی (Angiogenesis) تحت تاثیر فاکتورهای رشد و همچنین اختلاف درجه فشار اکسیژن بین دیواره و کف زخم ایجاد می‌شود و تغییرات آن به عنوان یکی از فاکتورهای موثر بر ترمیم زخم مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (۱۵). در



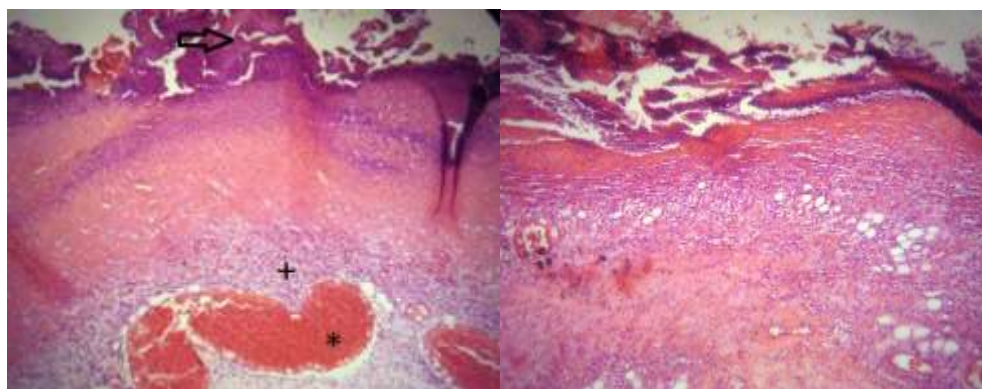
نمودار ۳ - مقایسه میزان رگ‌زایی در دو گروه شاهد و درمان در روزهای مورد مطالعه

اختلاف معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد ثابت کرد (۱۵) نمودار ۴) ($p=0/009$).

همچنین ایجاد بافت جوانه گوشتی (Granulation tissue) به عنوان یکی از مراحل ترمیم زخم در گروه درمان



نمودار ۴ - مقایسه بافت جوانه گوشتی در دو گروه شاهد و درمان در روزهای مورد مطالعه

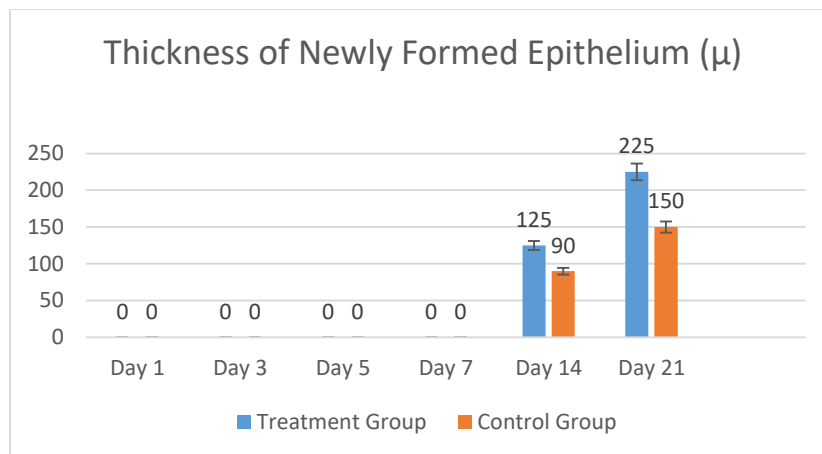


شکل ۳- نمای میکروسکوپی یک موضع زخم گروه درمان (راست) و شاهد (چپ) در روز سه ($\times 100$ H&E). حضور لخته فیبرینی بر سطح زخم هر دو گروه مشاهده می‌شود (نشانهگر پیکان). در گروه درمان زایش رگ‌های قطور و متعدد (نشانهگر ستاره) به همراه بافت گرانوله جوان (پرسلول و کم رشته) با نشانهگر بعلاوه دیده می‌شود.

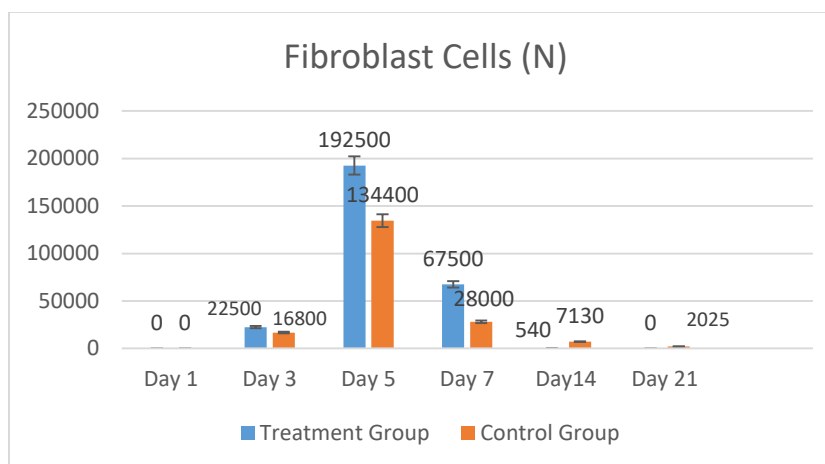
سنتز کلاژن با ایجاد انقباض در زخم نقش مهمی در درمان جراحات ایفا می‌کند و از آنجا که تولید کلاژن بر عهده فیبروبلاست‌ها می‌باشد، شمارش فیبروبلاست‌ها یکی از پارامترهای موثر در بررسی روند ترمیم زخم شناخته می‌شود

علاوه بر این بررسی فراسنجه ضخامت (Thickness) بافت اپیتلیوم تازه تشکیل شده به عنوان یکی از پارامترهای موثر بر ترمیم زخم در گروه درمان اختلاف معناداری با گروه شاهد را ثابت کرد (نمودار ۵) ($p=0/001$). در روند ترمیم،

(۱۶). این مطالعه نشان داد که تولید سلول‌های فیروبلاست در گروه درمان اختلاف معناداری با گروه شاهد داشت (نمودار ۶) ($p=0/007$).



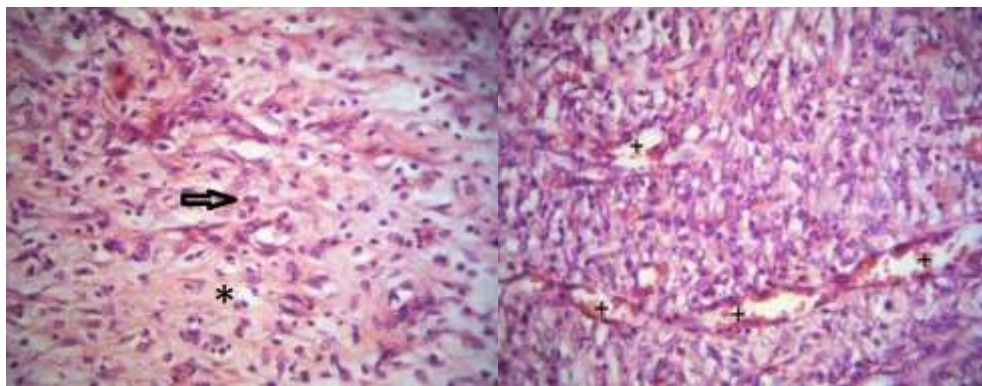
نمودار ۵ - مقایسه بافت اپیتلیوم تازه تشکیل شده در دو گروه شاهد و درمان در روزهای مورد مطالعه



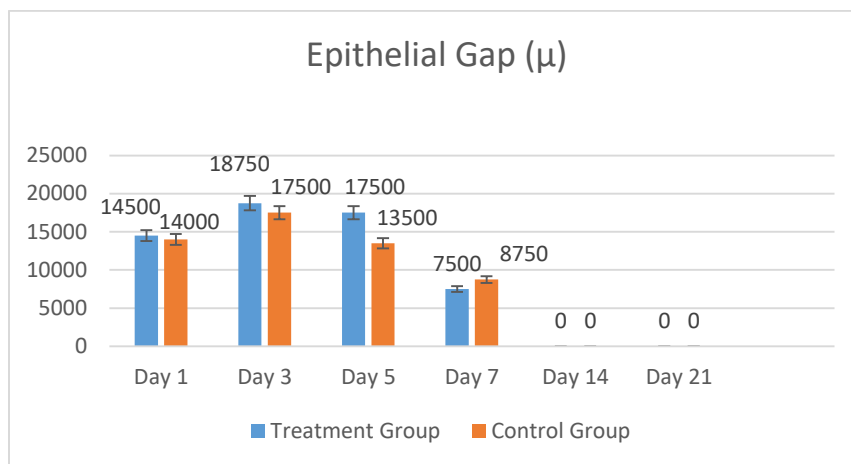
نمودار ۶ - مقایسه تعداد فیروبلاست در دو گروه شاهد و درمان در روزهای مورد مطالعه

پوششی به عنوان یکی دیگر از پارامترهای موثر بر سنجش روند ترمیم زخم مورد بررسی قرار گرفت و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه درمان و شاهد به اثبات رسید (۱۸) (نمودار ۷) ($p=0/004$).

در ادامه روند درمان - مطابق شکل ۴ - کلاژن‌های ساخته شده بصورت ساختارهای رشته‌مانند در بافت در حال ترمیم رویت شد. این یافته حاکی از پیشرفت روند ترمیم زخم می‌باشد (۱۷). همچنین در این مطالعه فاصله بین دو لبه بافت



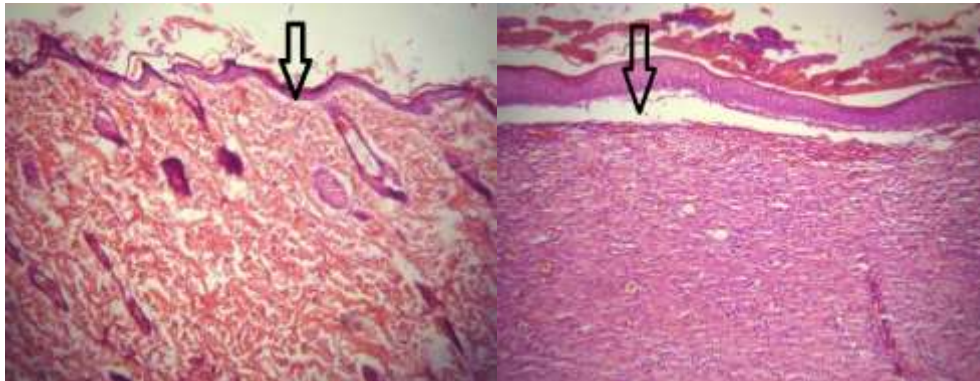
شکل ۴- نمای میکروسکوپییک موضع زخم گروه درمان (راست) و شاهد (چپ) در روز هفت (H&E ×400). در گروه درمان بافت گرانوله بالغ قابل رویت است. مشخصه بلوغ این بافت تعداد سلول‌های کم (نشانه پیکان) و دستجات کلاژن (نشانه ستاره) می باشد. در گروه شاهد حضور بافت جوانه گوشتی جوان (سلول‌های زیاد و رشته‌های کم) و همچنین تعداد بیشتری رگ (نشانه بعلاوه) دیده می‌شود.



نمودار ۷- فاصله بین دو لبه بافت پوششی در روزهای مورد مطالعه

می‌باشد (۱۸). همچنین طبق شکل ۵ پس از گذشت چهارده روز از مصرف دارو ضمامم طبیعی پوست در گروه درمان جایگزین بافت ترمیمی شد. در حالیکه در گروه شاهد به دلیل کندتر بودن روند درمان حضور گسترده بافت ترمیمی جوانه گوشتی رویت شد.

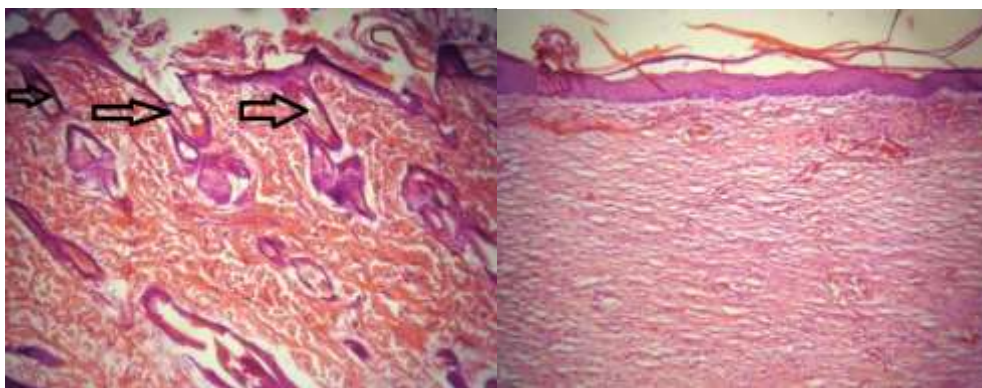
در ادامه روند التیام - در روز چهاردهم - پوشش سطح زخم توسط بافت اپیتلیال در هر دو گروه رویت شد. اما در گروه شاهد این بافت از ساختارهای زیرین خود واجد فاصله بود در حالیکه در گروه درمان این فاصله از بین رفته و اپیتلیوم کاملا به لایه‌های زیرین خود متصل شده بود (شکل ۵). این یافته حاکی از پیشرفته‌تر بودن روند ترمیم زخم در گروه درمان



شکل ۵- نمای میکروسکوپی یک موضع زخم گروه درمان (راست) و شاهد (چپ) در روز چهارده (H&E $\times 100$). محل تلاقی اپیتلیوم با ساختار زیرین خود با نشانگر پیکان مشخص شده است.

انفصال بین دو لایه پوست از بین رفته، لایه زیرین همچنان واجد بافت جوانه گوشتی بالغ بود و اثری از ضمائم طبیعی پوست در موضع دیده نشد.

مطابق شکل ۶ در روز بیست و یک ضمائم طبیعی پوست - مانند فولیکول مو - در گروه درمان نسبت به روز ۱۴ تعداد و پیشرفت بیشتری داشت. اما در گروه شاهد، با وجود اینکه



شکل ۶- نمای میکروسکوپی یک موضع زخم گروه درمان (راست) و شاهد (چپ) در روز بیست و یک (H&E $\times 100$). فولیکول‌های مو با نشانگر پیکان نمایش داده شده است.

جمله تسریع روند رگزایی، افزایش تولید و مهاجرت فیرو بلاست به موضع زخم، سنتز بیشتر کلاژن و رشد سریع تر بافت پوششی نسبت داده شده است (۱۹-۲۰).

بحث

تا امروز مطالعات متعددی اثربخشی عصاره گیاهان دارویی را بر روند ترمیم زخم پوستی گزارش کرده‌اند؛ تاثیر مثبت گیاهان دارویی بر این روند به مکانیسم‌های متفاوتی از

شد اما در مقایسه با روش کار مطالعه حاضر (دو بار در روز) اثربخشی بیشتری گزارش نشد.

از دیگر عوامل ایجادکننده زخم‌های پوستی آلودگی با انگل لیشمانیا ماژور می‌باشد (۲۶). کاظمی و همکاران در سال ۱۳۸۶ اثر پماد عصاره گیاه زرشک بر زخم حاصل از لیشمانیا ماژور را در موش‌ها بررسی و تاثیر معناداری بر ترمیم زخم را گزارش کردند که این نتایج با مطالعه حاضر مطابقت دارد (۲۶). نتایج فوق نشان داد استفاده موضعی از عصاره گیاه زرشک علاوه بر زخم باز ناشی از جراحی بر انواع دیگری از زخم‌ها نیز می‌تواند موثر باشد.

در پژوهشی توسط سیداحمدی و همکاران در سال ۲۰۱۹ تاثیر روغن اسانس دارچین بر زخم‌های پوستی موش‌های آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت؛ نتایج این تحقیق حاکی از تاثیر روغن اسانس دارچین بر میزان نوزایش عروقی، مهاجرت فیروبلاست‌ها، تولید بافت جوانه گوشتی و تسریع روند ترمیم زخم بود که این نتایج با مطالعه حاضر همسو می‌باشد (۲۷). لازم به ذکر است در مطالعه فوق گروه درمان در روز شانزدهم به بهبود کامل زخم دست یافت درحالیکه در مطالعه حاضر این مقدار از بهبودی در روز بیست و یک حاصل شد. با مقایسه پارامترهای بررسی شده در دو مطالعه این اختلاف را می‌توان به تاثیر بیشتر اسانس دارچین بر میزان رگرایی نسبت داد.

در دو مطالعه مختلف توسط دائمی و همکاران در سال ۲۰۱۹ تاثیر معنادار پماد عصاره هیدروآتانولی حنا (۲۸) و دارچین (۲۹) بر زخم پوستی در موش‌ها گزارش شد. اگرچه مکانیسم ترمیم زخم در هر دو مطالعه فوق با تحقیق حاضر همسو بود، عصاره گیاهان حنا و دارچین سرعت بیشتری را در آغاز روند ترمیم زخم گروه درمان نشان دادند. به این ترتیب

شیروی و همکاران در سال ۱۳۹۰ تاثیر عصاره برگ گیاه حنا را بر زخم پوستی رت‌های نژاد ویستار بررسی کردند؛ این محققین درصد بهبودی زخم گروه درمان شده با عصاره حنا را در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ به ترتیب ۲۹، ۵۵ و ۸۹ گزارش کردند (۲۱). درحالیکه گروه درمان شده با عصاره هیدروالکلی میوه گیاه زرشک در مطالعه حاضر درصدهای بهبود بیشتری (۳۲، ۵۶ و ۱۰۰ درصد) را در روزهای مشابه نشان داد.

نیونی و همکاران در سال ۱۳۹۳ اثر پماد عصاره ۱۰٪ میرتوس کامونیس (*Myrtus Communism*) در روغن پارافین را بررسی کردند؛ نتایج این آزمایش نشان داد ترمیم زخم در رت‌های درمان شده با این عصاره در روزهای مشابهی با مطالعه حاضر انجام شده است (۲۲).

Asif و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثر دو عصاره الکلی و آبی گیاه زرشک را در ترمیم زخم باز موش‌های صحرائی مقایسه کردند؛ این مقایسه حاکی از آن بود که نوع الکلی عصاره با سرعت بیشتری زخم‌های ایجاد شده را ترمیم می‌نماید. این اثربخشی بیشتر به سنتز مقادیر بالاتر کلاژن نسبت داده شده است (۲۳). کلاژن به عنوان پروتئین اصلی ماده زمینه‌ای خارج سلولی شناخته می‌شود و با افزایش انقباض زخم باعث تسریع روند ترمیم می‌شود (۲۴). همسو با این مطالعه، داروی مورد استفاده در تحقیق حاضر نیز از طریق افزایش فیروبلاست‌ها - که در ادامه منجر به تولید کلاژن می‌شود - روند ترمیم زخم را به طور معناداری تسریع کرد.

همچنین هم‌راستا با نتایج مطالعه انجام شده، مطالعه پاشایی و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان داد که عصاره زرشک باعث بهبود معنی دار التیام زخم پوستی متعاقب دیابت شیرین در موش‌ها می‌شود (۲۵). لازم به ذکر است در مطالعه پاشایی و همکاران عصاره به کار رفته به مقدار سه بار در روز استفاده

نبوده و از روز سوم مقادیر بیشتری از تولید و تراوش فیبروبلاست در گروه درمان مشاهده شد و این اختلاف تا روز هفتم ادامه پیدا کرد.

نتیجه گیری

بررسی حاضر نشان داد که مصرف موضعی عصاره هیدروالکلی میوه زرشک با دوز ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به فاصله هر دوازده ساعت یکبار تاثیر معناداری بر روند التیام زخم باز رت‌ها در گروه درمان داشت.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی در این تحقیق وجود ندارد.

فهرست منابع

1. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in wound healing. *Bioengineering*. 2021 May; 8(5):63-78
2. Hobiny A, Alzahrani F, Abbas I, Marin M. The effect of fractional time derivative of bioheat model in skin tissue induced to laser irradiation. *Symmetry*. 2020 Apr;12(4):602-615
3. Ciulla TA. Standards of medical care in diabetes. *American Diabetes Association*. 2009 Jan;32(1):13-61
4. Daghian SG, Farahpour MR, Jafarirad S. Investigation on acceleration of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* infected wound healing. *Materials Science and Engineering*. 2021 Jul;128(2):11-22
5. Houghton PJ, Woldemariam AI, Khan A, Burke N. Antiviral activity of natural and semi-synthetic chromone alkaloids. *Antiviral Research*. 1994 Dec;25(3):235-244
6. Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z, Fan C. Wound healing and the use of

که در مطالعات فوق بیشترین میزان اثربخشی عصاره دارچین و حنای بکار رفته بر مساحت زخم در هفته اول مطالعه مشاهده شد درحالیکه در تحقیق حاضر بیشترین اثربخشی عصاره گیاه زرشک بر کاهش اندازه زخم از ابتدای هفته دوم آغاز و مشاهده شد.

در مطالعه‌ای توسط مدرسی و همکاران در سال ۲۰۱۹ اثر عصاره نعنای فلفلی بر درمان زخم باز در موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت (۳۰). در این مطالعه میزان تولید فیبروبلاست‌ها تا روز هفتم در گروه شاهد و درمان تقریباً برابر بود. درحالیکه متعاقب استفاده از عصاره هیدروالکلی میوه گیاه زرشک مقادیر فیبروبلاست تولیدشده در گروه درمان با شاهد برابر

medicinal plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019 Sep;14(1):23-32

7. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review. *Phytotherapy Research*. 2019 Jan;33(3):504-523

8. Oguntibeju OO. Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. *Veterinary World Journal*. 2019 May;12(5):653-663

9. Firdous SM, Sautya D. Medicinal plants with wound healing potential. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 2018 Feb;13(1):41-52

10. Kalmarzi RN, Naleini SN, Ashtary-Larky D, Peluso I, Jouybari L, Rafi A, Kooti W. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of barberry (*Berberis vulgaris*) and its main compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019 Nov;14 (2):23-36

11. Behravan M, Panahi AH, Naghizadeh, A, Ziaee M, Mahdavi R, Mirzapour A. Facile green synthesis of silver nanoparticles using *Berberis vulgaris*

leaf and root aqueous extract and its antibacterial activity. International Journal of Biological Macromolecules. 2018 Nov;124(1):148-154

12. El-Zahar, KM, Al-Jamaan ME, Al-Mutairi FR, Al-Hudiab AM, Al-Einzi MS, Mohamed AAZ. Antioxidant, Antibacterial, and antifungal activities of the ethanolic extract obtained from *Berberis vulgaris* roots and leaves. Molecules Journal. 2022 Sep;27(18):14-37

13. Arefyar R, Miroliaei M, Talebi A, Zahmatkesh M. Histopathological evaluation of wound healing by extracts from *Glaucium corniculatum*. Iran Biology Journal. 2018 Sep.31(1):24-35

14. Walker H.L., Mason A.D. A standard for animal skin burn. Journal of Trauma. 1996 Jul;8(10):49-51

15. Li C, Li J. Histological observation of the healing course of superficial third degree burn wounds treated with MEBT-MEBO. Chinese journal of burns wound and surface ulcers. 2003 Sep;15(16):89-98

16. Mohebalı S, Nasri S, Kamalinejad M, Noori A. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Berberis vulgaris* root's hydroalcoholic extract and determination of its possible antinociceptive mechanism in male mice. Archives of Advances in Biosciences. 2011 Jan;2(4):83-92

17. Mousavi ZB, Meshki M, Hemmati, A, Veisi MS, Rafiei, R. Evaluation of the efficacy of Quince mucilage on wound healing. Iranian Journal of Dermatology. 2006 Jan;9(37):260-263

18. Mazumder PM, Saumya D, Das Sanjita, Das Manas Kumar, Champion RH, Burton JL, Breathnach SM. Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Science. Publishing; 1998.p.337-339

19. Mizuno K, Wachi H, Isogay Z, Yoneda M. Proteolytic release of latent transforming growth factor (TGF- β) binding

fragment in wound healing. Health science. 2009 Jun;55(3):468-472

20. Sewall GK, Robertson KM, Connor NP, Heisey DM, Hartig GK. Effect of topical mitomycin on skin wound contraction. Arch Facial Plast Surge. 2003 Jan;5(1):59-62

21. Shiravi N, Alebooyeh M, Hojati V, Akbari H. The effect of extract of Henna leaf (*Lawsonia inermis*) on skin wound healing in Wistar rats. Biology journal of Azad university of Damghan. 2011 Aug;3(4):107-116

22. Nabiuni M, Azarnia M, Mousavi R, Ramezani T. The effect of *Myrtus Communism* leaf extract cream on wound healing process in Wistar rats. Cmja. 2014 Nov;4(3):854-864

23. Asif A, Kakub G, Mehmood S, Khunum R, Gulfraz M. Wound healing activity of root extracts of *Berberis lyceum* royle in rats. Phytotherapy Research. 2007 Jun;21(6):589-591

24. Peraza S, Chai H, Shin Y, Santisuk T, Reutrakul V, Farnsworth N, Cordell G, Pezzuto J, Kinghorn A. Constituents of the leaves and twigs of *Ficus hispida*. Planta Med. 2002 Sep;68(2):186-188

25. Pashae M, Shiravi A, Hojati V. The effect of hydroalcoholic extract of *Berberis vulgaris* on wound healing of diabetic wistar rats. Chemical Health Risks. 2016 Jul;6(4):319-325

26. Kazemi A, Talari S, Hooshyar H. The effect of an alcoholic extract of *Berberis Vulgaris* on Cutaneous leishmaniasis (*L. major*) in BALB/c mice. School of public health and institute of public health research. 2007 Sep;5(3):35-42(Persian)

27. Seyed Ahmadi SG, Farahpour MR, Hamishehkar H. Topical application of *Cinnamon verum* essential oil accelerates infected wound healing process by increasing tissue antioxidant capacity and keratin biosynthesis. The Kaohsiung Journal

of Medical Sciences. 2019 Jul;35(11):686-694

28. Daemi A, Farahpour MR, Oryan A, Karimzadeh S, Tajer E. Topical administration of hydroethanolic extract of *Lawsonia inermis* (henna) accelerates excisional wound healing process by reducing tissue inflammation and amplifying glucose uptake. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2019 Jan;35(1):24-32

29. Daemi A, Lotfi M, Farahpour MR, Oryan A, Ghayour SJ, Sonboli A. Topical

application of Cinnamomum hydroethanolic extract improves wound healing by enhancing re-epithelialization and keratin biosynthesis in streptozotocin-induced diabetic mice. Pharmaceutical Biology. 2019 Dec;57(1):799-806

30. Modarresi M, Farahpour MR, Baradaran B. Topical application of *Mentha piperita* essential oil accelerates wound healing in infected mice model. Inflammopharmacology. 2019 Jun;27(3):531-537



Effect of hydro-alcoholic extract of barberries (*Berberis vulgaris*) on wound healing process in rats

Saman Ahani¹, **Fariborz Moayer**², Nafiseh Khosravi Dehaghi³

1-Doctor of Veterinary Medicine, Department of Pathobiology, Islamic Azad University Karaj Branch, Karaj, Iran

2- Assistant Professor, Department of Pathobiology, Islamic Azad University Karaj Branch, Karaj, Iran. Corresponding Author:

Fariborz_moayer@yahoo.com.

3- Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

3-Evidence-Based Phytotherapy and Complementary Medicine Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Received: 2023.01. 25

Accepted: 2023.03.17

Abstract

Introduction & Objective: Barberries are well known for their anti-inflammatory properties. The extract of this fruit may help accelerate epithelial tissue recovery. Therefore, it could be considered as a potential substitute for synthetic medications. The current study aims to examine the impact of barberries hydro-alcoholic extract on open wound healing pathologic parameters and macroscopic size.

Materials and methods: An incision was made in the lumbar region of twelve male rats under anesthesia. They were subsequently divided into treatment and control groups (n=6, each) and were treated with hydro-alcoholic extract of barberries, mixed with eucerin oil, and eucerin oil respectively for twenty-one days; i.e., once every 12 hours. In order to evaluate macroscopic changes in wounds, all rats were photographed daily. Furthermore, histologic samples were collected on the 1st, 3rd, 5th, 7th, 14th, and 21st days to investigate the parameters affecting wound healing.

Results: The findings show that applying 150 mg/kg hydro-alcoholic extract of barberries has a significant effect on open wound healing in rats. The extract boosted angiogenesis, granulation tissue, epithelial thickness, fibroblast cells, and collagen production in the treatment group while dramatically reducing the macroscopic scar size and epithelial gap. Eventually, the healing skin was thoroughly replaced by normal skin tissue.

Conclusion: Hydro-alcoholic extract of barberries (*Berberis vulgaris*) significantly accelerates the healing process of open wounds in male rats.

Keywords: Wound, Hydro-alcoholic Extract, Barberries, Histopathology