

بررسی اثر قطع عصب بر پاسخ زخم سوختگی به پماد گیاهی فاندربول در موش صحرائی

مهدی شریعتی^۱ (M.Sc.)، محمد خاکساری*^۲ (Ph.D.)، غلامعلی جورسرای^۳ (Ph.D.)
حمیدرضا جعفری نوه^۳ (M.Sc.)

- ۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان، گروه علوم تشریح
- ۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی
- ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی یابل، گروه علوم تشریح

خلاصه

سابقه و هدف: مطالعات اخیر تأیید نموده‌اند که پماد گیاهی فاندربول در درمان زخم‌های سوختگی مؤثر است. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر این پماد بر روند التیام زخم سوختگی در موش صحرائی با قطع عصب و مقایسه آن با اثر این پماد در حیوان با عصب سالم است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی روی شش گروه موش صحرائی نر بالغ انجام شد. پس از بیهوش کردن موش‌ها با استفاده از یک صفحه فلزی گرم یک سوختگی درجه دو عمقی، به مساحت ۴ سانتیمتر مربع روی ساق پا ایجاد شد. در گروه‌های قطع عصب، قبل از القاء سوختگی، ابتدا حیوان بیهوش شده و سپس در شرایط استریل اعصاب سیاتیک و فمورال قطع و حدود ۳ میلیمتر از آن برداشته شد. ۲۴ ساعت بعد از سوختگی، پماد گیاهی فاندربول و کرم سولفادیازین نقره ۱ درصد به صورت موضعی مصرف گردید. سطح زخم، درصد زخم، رشد و افزایش عروق خونی و رشد فولیکول‌های مو در روزهای مختلف بعد از ایجاد سوختگی تا روز سی‌ام اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد که درصد بهبودی زخم در گروه قطع عصب و گروه کنترل در همه روزهای بعد از القاء سوختگی مشابه است. درصد بهبودی زخم در گروه قطع عصب تحت درمان با فاندربول در روزهای دوازدهم، پانزدهم، هجدهم، بیست و یکم، بیست و چهارم، بیست و هفتم و سی‌ام بیشتر از گروه قطع عصب بود ($P < 0/001$). درصد بهبودی زخم در گروه قطع عصب تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره نیز از روز نهم سوختگی تا بهبودی کامل زخم بیشتر از گروه قطع عصب بود ($P < 0/001$). اختلاف بین گروه قطع عصب تحت درمان با پماد فاندربول و گروه قطع عصب تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره معنی‌دار نیست. میزان عروق خونی و رشد فولیکول‌های مو در روز بیست و هشتم در گروه قطع عصب تحت درمان با فاندربول بیشتر از گروه قطع عصب تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس این نتایج پیشنهاد می‌شود، پماد گیاهی فاندربول ترمیم زخم سوختگی پوستی را در موش صحرائی که عصب آن قطع شده است، همانند حیوان با عصب سالم تسریع می‌کند. این اثر قابل مقایسه با اثر کرم سولفادیازین نقره است.

واژه‌های کلیدی: سوختگی، پماد فاندربول، سولفادیازین نقره، قطع عصب

مقدمه

شیوع سوختگی و میزان مرگ و میر ناشی از آن یکی از مشکلات کشورهای جهان سوم می باشد، هم چنین شدت آسیب ها در این کشورها معمولاً خیلی بزرگ تر از کشورهای اروپایی است [۱۰، ۱۲، ۱۶]. با توجه به بیان فوق و اهمیت شیوع سوختگی و شدت جراحات ناشی از آن، کوشش های فراوانی در جهت تسریع بهبود زخم در بیماران سوخته انجام شده و بدین منظور داروهای نیز به بازار معرفی شده اند، ولی هر کدام از این داروها، دارای مزیت ها و مضرات مخصوص به خود می باشد [۱۵، ۲۱]، بنابراین معرفی داروی جدیدی که زخم سوخته را کنترل و در نهایت بهبودی زخم را تسریع نماید و مرگ و میر را در این بیماران کاهش دهد، یکی از اولویت های پژوهشی است.

سه ناحیه عملکردی مجزا در زخم ناشی از سوختگی قابل تشخیص است: ناحیه اول ناحیه انعقادی، ناحیه دوم ناحیه توقف و ناحیه سوم ناحیه پر خونی است. ناحیه انعقادی (مرکزی) معمولاً در مرکز زخم قرار دارد و قطع کامل جریان خون وریدی و شریانی در این ناحیه وجود دارد. ناحیه توقف، که بافت آن از نظر تغذیه و اکسیژن ضعیف است، ناحیه انعقادی را در بر می گیرد. اگر ناحیه توقف با تأمین خون رسانی از گزند عفونت در امان بماند، در نهایت زخم التیام می یابد. ناحیه پر خون، دیگر نواحی را احاطه کرده و دارای درگیری سلولی بسیار ضعیفی می باشد [۲۵]. بنابراین میزان رگ زایی و توسعه عروق خونی در واقع یکی از مؤثرترین عوامل ترمیم زخم است که به عمق و علت ضایعه بستگی دارد، هر عامل که بتواند در زمان مناسب تشکیل عروق خونی جدید را مضاعف یا تشدید نماید و خون رسانی به منطقه را افزایش دهد، می توان گفت که این عامل، روند ترمیم زخم را به سوی موفقیت پیش می برد و از عمیق شدن زخم جلوگیری می نماید، به عنوان مثال روغن ماهی از طریق گشاد کردن عروق و افزایش خون رسانی و اکسیژن رسانی به محل زخم، تسریع در التیام زخم را موجب می شود [۱۸] و هم چنین تحریک الکتریکی از

طریق افزایش جریان خون موضعی سبب تسریع ترمیم زخم می شود [۱۷]. علاوه بر این، یکی از مکانیسم های احتمالی افزایش جریان خون، از طریق تغییر در قطر عروق توسط اعصاب می باشد به طوری که درمان با آنتاگونیست های آلفا آدرنژیک یا سمپاتوکتومی بهبود جریان خون را موجب می شود [۱۱].

با توجه به بیان مطالب مذکور و اهمیت معرفی داروی جدید برای درمان زخم سوختگی، اخیراً پماد گیاهی جدیدی به نام فاندرومول در یکی از مراکز پژوهشی ایران ساخته شد، این پماد ماده مؤثره آن لائوسون (lawson)، ۲- هیدروکسی، ۱ و ۴ نفتوکینون است که از گیاه حنا به دست می آید، علاوه بر این ماده، ماده دیگری مثل کورکومین نیز جزء ترکیبات این پماد است. در پژوهش های آزمایشگاهی نشان داده شده است که این پماد یک داروی مؤثر در درمان زخم سوختگی می باشد به طوری که اثر درمانی آن قابل مقایسه با اثر کرم سولفادیازین نقره یک درصد می باشد [۲]، هم چنین نشان داده شده است که این پماد تحریک رگ زایی در منطقه آسیب دیده سوختگی، تحریک اپی تلیزاسیون (تراکم منطقه ای اپیدرم) و افزایش قدرت کشش پذیری بافت سوخته در حال ترمیم را موجب می شود [۵] علاوه بر این گزارش شده است که این پماد احتمالاً از طریق کاهش خیز (التهاب)، یا تورم سوختگی اثرات ترمیمی خود را اعمال می کند [۳] و یا اینکه شاید از طریق جلوگیری از گسترش عفونت در زخم های سوختگی آلوده به پseudomonas آئروژیناز، اثرات ترمیمی، خود را اعمال نموده است [۱].

اگر چه یکی سری از احتمالات برای سازوکار عمل فاندرومول در مطالب فوق بیان شد، ولی این بدین مفهوم نیست که سازوکارهای دیگری در ایجاد اثرات ناشی از این پماد نباشد. زیرا در فرآیند بهبودی زخم عوامل مختلفی دخیل هستند، بنابراین در پژوهش حاضر با ایجاد یک مدل سوختگی آزمایشگاهی در موش صحرائی، این احتمال برای سازوکار این پماد بررسی شد که اگر این پماد از طریق افزایش خون رسانی به

پس از کنار زدن عضلات این ناحیه عصب سیاتیک نیز قطع و حدود ۳ میلی متر آن برداشته شد.

روش سنجش بهبودی زخم. برای ارزیابی اثرات ترمیمی داروهای مصرفی در این مطالعه، یک سری اندازه گیری هایی که از روز اول بعد از سوختگی شروع و هر سه روز یک مرتبه تکرار شد و تا بهبودی کامل زخم ادامه داشت، انجام گرفت. ایجاد زخم و اندازه گیری سطح آن در ساعات معین و توسط فرد مشخصی انجام شد.

۱- مساحت سطح زخم اندازه گیری گردید، سپس با استفاده از فرمول زیر، میزان درصد زخم و درصد بهبودی زخم ارزیابی شد [۲].

$$100 \times \frac{\text{سطح زخم در روز } X}{\text{سطح زخم در روز اول}} = \text{درصد زخم}$$

درصد زخم - ۱۰۰ = درصد بهبودی

X، روزی است که مساحت زخم اندازه گیری گردید.

۲- در روز اول بعد از سوختگی و در روزهای سوم، دهم، هفدهم و بیست و سوم جهت بررسی رشد عروق، فولیکول های مو و میزان کلاژن نمونه هایی از پوست حیوان برداشته شد و بعد از ثابت کردن در فرمالین ۱۰٪ و بلوک گیری، برش های ۵ میکرونی تهیه و با H&E و تری کروم ماسون رنگ آمیزی شدند. [۱۴].

گروه های آزمایشی. موش ها به طور تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۲۰ سر حیوان وجود داشت، گروه ها عبارتند از:

گروه I: «گروه کنترل یا درمان نشده»، حیوان های این گروه، با روشی که بیان شد، سوزانده شده و بعد از بهوش آمدن تحت هیچ روش درمانی قرار نگرفتند و در روزهای مختلف بهبودی زخم در آنها اندازه گیری شد.

گروه II: «گروه کنترل با فلج عصبی»، این گروه با گروه I مشابه است، فقط با این تفاوت با روشی که بیان شد قطع عصب در آنها ایجاد شد و سه هفته بعد از قطع عصب در آنها سوختگی ایجاد شد.

گروه های III، IV: «گروه های سوخته تحت درمان

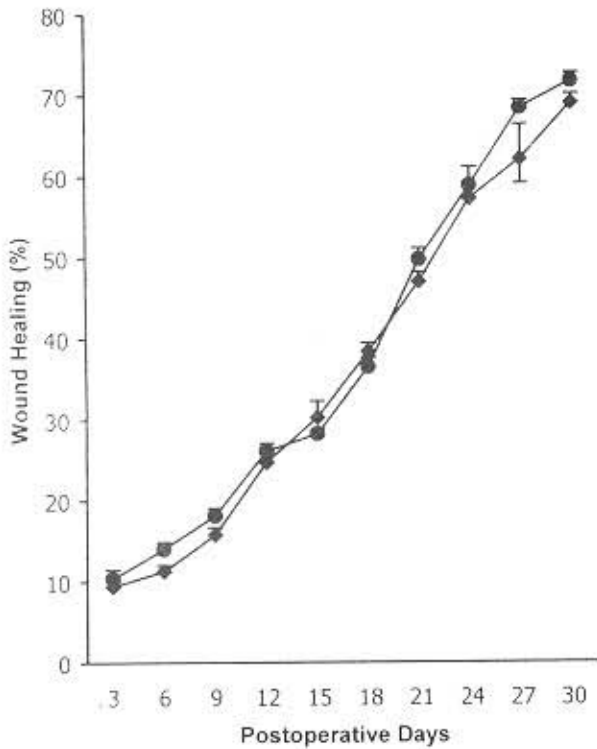
منطقه آسیب دیده سوختگی اثرات ترمیمی خود را اعمال نموده است آیا اعصاب در این روند نقش دارند یا خیر؟ بدین منظور اثرات ترمیمی پماد فاندرومول روی زخم سوختگی در حیوان سالم و حیوان قطع عصب بررسی و این اثرات با اثر کرم سولفادیازین نقره یک درصد مقایسه شد.

مواد و روش ها

حیوان ها. این مطالعه مداخله ای - تجربی روی ۱۲۰ سر موش صحرایی (rat) بالغ از جنس نر از نژاد "آلبینو انماری" با وزن ۲۳۰ - ۱۹۰ گرم انجام گرفت. موش ها در حیوان خانه دانشکده پزشکی رفسنجان با درجه حرارت ۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. آب و غذا آزادانه در اختیار آنها بود.

روش ایجاد سوختگی. ابتدا وزن حیوان ها تعیین شد و سپس با استفاده ازریق داخل صفاقی (۴۰ mg/kg) داروی بیهوشی تیوپنتال سدیم (نسدونال) بیهوش شدند. پس از القاء بیهوشی و تراشیدن موهای ناحیه خارجی ساق پا با استفاده از یک صفحه فلزی با سطح ۴ سانتی متر مربع که تا ۱۰۵ درجه سانتی گراد گرم شده بود برای مدت زمان دقیقاً ۱۰ ثانیه با پوست تماس داده شد، سوختگی ایجاد گردید. با این روش سوختگی تجربی درجه دو عمقی ایجاد شد و سوختگی ها به حد کافی کوچک بودند تا پاسخ سیستمیک ایجاد نکنند. این روش مشابه با روش استفاده شده در پژوهش قبلی ما بود [۴].

روش ایجاد فلجی یا قطع عصب. بعد از القاء بیهوشی با داروی نسدونال در شرایط استریل، جراحی در دو ناحیه اینگوئینال و گلوئتال پای راست صورت گرفت. برای قطع عصب فمورال، حدود یک سانتی متر پایین تر از وسط رباط اینگوئینال برشی به اندازه ۲ سانتی متر ایجاد کرده و سپس عصب فمورال بالاتر از محل انشعابش قطع و حدود ۳ میلی متر از آن برداشته شد. برای قطع عصب سیاتیک بر روی پوست ناحیه گلوئتال بین تروکاتر بزرگ و لگن برشی ایجاد کرده و



نمودار ۱. مقایسه درصد بهبودی زخم در گروه کنترل یا سوخته (●) و گروه قطع عصب که دچار سوختگی شدند (◆) در روزهای مختلف بعد از جراحی. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده است.

نمودار ۲ بیانگر این است که درصد بهبودی زخم در گروه‌های سوخته تحت درمان با فاندرومول در روزهای دوازدهم، پانزدهم، هجدهم، بیست و یکم، بیست و چهارم، بیست و هفتم و سی‌ام بیشتر از گروه کنترل (سوخته) است ($P < 0/001$)، در حالی که تا روز نهم بعد از عمل این اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نیست. بیشترین اختلاف درصد بهبودی زخم در روز سی‌ام بین گروه کنترل ($71/7 \pm 0/97$) و گروه سوخته تحت درمان با فاندرومول ($100 \pm 0/01$) وجود دارد. از سوی دیگر هیچ‌گونه اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه سوخته تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره تا روز نهم بعد از عمل وجود نداشت و از این روز تا انتهای مطالعه اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با این گروه وجود دارد ($P < 0/001$). در این حالت بیشترین اختلاف درصد بهبودی زخم در روز هجدهم بین گروه کنترل ($36/5 \pm 1/16$) و گروه سوخته تحت درمان با کرم

موضعی با پماد فاندرومول، حیوان‌های این گروه ۲۴ ساعت بعد از ایجاد سوختگی و به طور روزانه و در ساعت معینی تحت درمان موضعی با پماد فاندرومول (اهدایی پژوهشکده علوم پزشکی و مهندسی جانبازان تهران) به روش پانسمان باز قرار گرفتند (پماد به صورت یک لایه نازک روی زخم سوختگی مالیده شد). تفاوت گروه IV با گروه III در این است که گروه IV در حیوان قطع عصب انجام شده است.

گروه‌های V و VI: «گروه‌های سوخته تحت درمان موضعی با کرم سولفادیازین نقره ۱ درصد»، این گروه‌ها به ترتیب مشابه با گروه‌های III و IV می‌باشد. فقط داروی مصرفی آنها سولفادیازین نقره ۱ درصد (از شرکت Smith & Nephew انگلیس خریداری شد) است.

روش آماری. داده‌های جمع‌آوری شده به صورت Mean±SEM نمایش داده شد و توسط آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن استفاده از آزمون Tukey و در برخی موارد آزمون unpaired-t-test تجزیه و تحلیل شدند، نتایج با شرط $P < 0/05$ اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

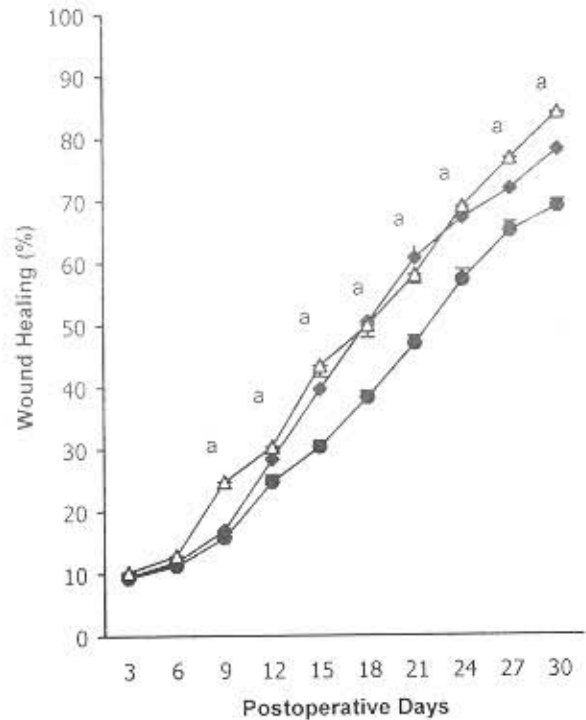
نتایج

بررسی یافت‌شناسی نشان داد که سوختگی ایجاد شده توسط این روش از نوع سوختگی درجه دو عمقی بود، به طوری که تمامی درم در اثر این عمل آسیب دیده است.

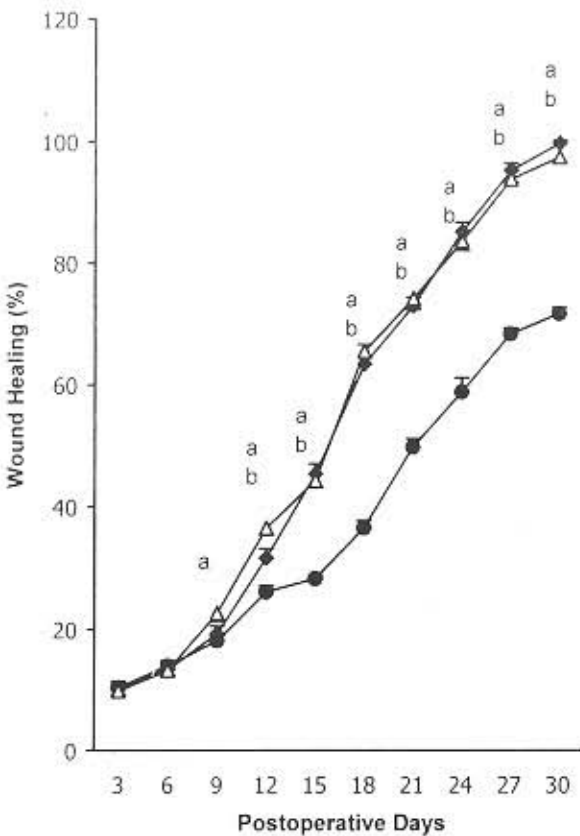
نمودار ۱ نشان می‌دهد که اگرچه اختلاف جزئی بین درصد بهبودی زخم در گروه‌های کنترل و قطع عصب شده وجود دارد، اما این اختلاف در هیچ یک از روزهای بعد از القاء سوختگی معنی‌دار نیست. به طوری که درصد بهبودی در روز سی‌ام بعد از القاء سوختگی در گروه کنترل و قطع عصب به ترتیب $71/7 \pm 0/57$ و $69 \pm 1/11$ است.

گروه قطع عصب تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره تا روز ششم بعد از سوختگی اختلاف معنی دار آماری بین این گروه و گروه کنترل وجود ندارد. اما بعد از این روز تا انتهای مطالعه اختلاف معنی دار بین گروه کنترل و گروه تحت درمان با سولفادیازین نقره بوجود آمده است ($P < 0/001$)، که نتایج مشاهده شده در این مطالعه، با نتایج مشاهده شده در نمودار ۲، برای گروه تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره مشابه است، بیشترین درصد اختلاف بین گروه کنترل و گروه تحت درمان در روز سیام مطالعه وجود دارد، به طوری که درصد بهبودی به ترتیب به میزان $1/11 \pm 69$ و $84/12$ برای این دو گروه است.

سولفادیازین نقره ($1/13 \pm 65/5$) وجود دارد، اگرچه اختلاف زیادی بین این دو گروه در روز سیام مطالعه نیز وجود دارد ($0/97 \pm 71/7$ در مقایسه با $0/75 \pm 97/5$).



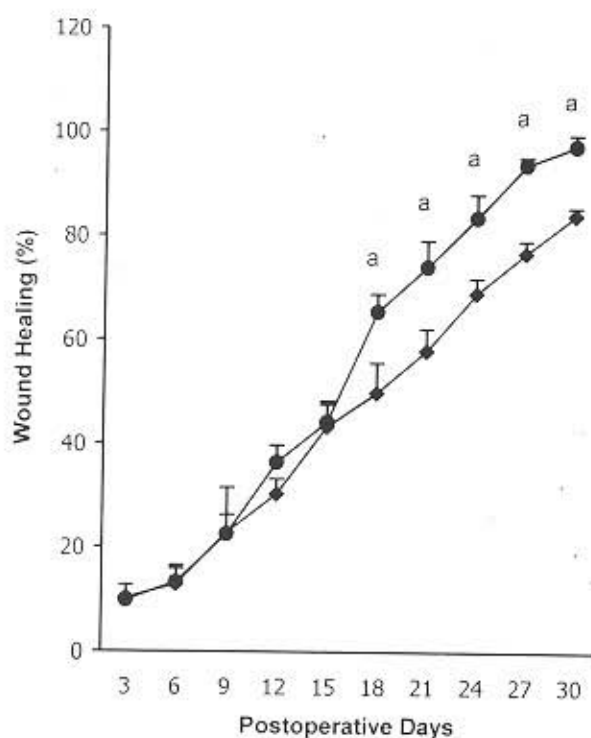
نمودار ۲. مقایسه درصد بهبودی زخم در گروه‌های مختلف در روزهای مختلف بعد از جراحی. ●: گروه کنترل یا سوخته؛ V: گروه سوخته تحت درمان با پماد فاندرومول. ◆: گروه سوخته تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نشان داده شده است. a، اختلاف معنی دار بین گروه سوخته تحت درمان با فاندرومول و گروه کنترل را نشان می‌دهد. که به جز اختلاف در روز نهم با $P < 0/05$ وجود دارد، در بقیه روزها اختلاف با $P < 0/001$ است.



نمودار ۳. مقایسه درصد بهبودی زخم در گروه‌های مختلف در روزهای مختلف بعد از جراحی. ●: گروه قطع عصب سوخته. ◆: گروه قطع عصب تحت درمان با پماد فاندرومول. V: گروه قطع عصب تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نشان داده شده است. a، اختلاف معنی دار بین گروه قطع عصب تحت درمان با سولفادیازین نقره و گروه قطع عصب را نشان می‌دهد. b، اختلاف معنی دار بین گروه قطع عصب تحت درمان با فاندرومول و گروه کنترل را نشان می‌دهد. که به جز اختلاف در روز نهم با $P < 0/05$ وجود دارد، در بقیه روزها اختلاف با $P < 0/001$ است.

نمودار ۳ نشان می‌دهد که درصد بهبودی زخم در گروه سوخته قطع عصب تحت درمان با فاندرومول در روزهای دوازدهم، پانزدهم، هیجدهم، بیست و یکم، بیست و چهارم، بیست و هفتم و سیام بیشتر از گروه سوخته قطع عصب است ($P < 0/001$)، که این نتایج مشابه با نتایج مشاهده شده برای گروه کنترل تحت درمان با فاندرومول است. بیشترین درصد بهبودی زخم در روز بیست و یکم ($60/75 \pm 9/7$) و روز هیجدهم ($50/37 \pm 1/16$) در مقایسه با گروه کنترل (به ترتیب $47 \pm 1/19$ و $38/2 \pm 1/06$) وجود دارد. هم چنین در

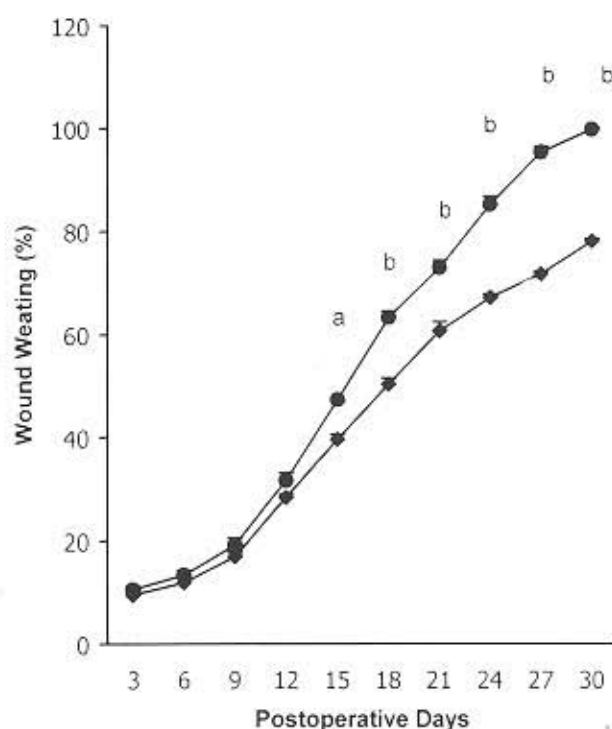
قطع عصب تحت درمان با سولفادiazین نقره از روز هجدهم بعد از عمل تا پایان مطالعه اختلاف بین آنها معنی دار می شود ($P < 0/001$)، یعنی اینکه درصد بهبودی زخم در گروه کنترل تحت درمان با سولفادiazین نقره بیشتر از گروه دیگر است. بیشترین درصد اختلاف بین گروه کنترل تحت درمان با سولفادiazین نقره و گروه قطع عصب تحت درمان با سولفادiazین نقره ($93/77 \pm 1/35$) و گروه قطع عصب تحت درمان با سولفادiazین نقره ($76/75 \pm 2/37$) در روز بیست و هفتم بعد از سوختگی وجود دارد.



نمودار ۵: مقایسه درصد بهبودی زخم در گروه کنترل تحت درمان با کرم سولفادiazین نقره (●) و گروه قطع عصب تحت درمان با کرم سولفادiazین نقره (◆) در روزهای مختلف بعد از جراحی. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نشان داده شده است. *a*: اختلاف معنی دار بین گروه کنترل تحت درمان با سولفادiazین نقره و گروه قطع عصب تحت درمان با سولفادiazین نقره با $P < 0/001$ نشان می‌دهد.

با مطالعه و بررسی برش‌های بافتی تهیه شده در روزهای هفتم و چهاردهم و بیست و سوم، می‌توان دریافت که رشد عروق خونی و فولیکول‌های مو در گروه‌های کنترل بیشتر از گروه‌های قطع عصب بود و

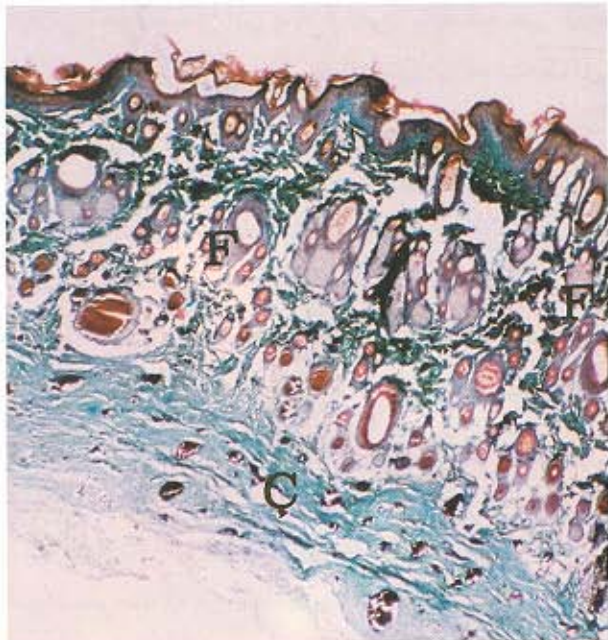
نمودار ۴: معرف این است که اختلاف برای درصد بهبودی زخم بین گروه کنترل تحت درمان با فاندرومول و گروه قطع عصب تحت درمان با فاندرومول از روز پانزدهم بعد از عمل تا پایان مطالعه بوجود آمده است و ($P < 0/001$)، یعنی اینکه درصد بهبودی زخم در گروه کنترل تحت درمان با فاندرومول بیشتر از گروه دیگر است. در روزهای قبل از این روز اختلاف بین دو گروه وجود ندارد. یعنی اینکه درصد بهبودی زخم در گروه تحت درمان با فاندرومول بیشتر از گروه دیگر است. بیشترین درصد تفاوت در روز بیست و هفتم مطالعه بین گروه تحت درمان با فاندرومول و گروه قطع عصب تحت درمان با فاندرومول ($71/87 \pm 0/39$) وجود دارد.



نمودار ۴: مقایسه درصد بهبودی زخم در گروه کنترل تحت درمان با پماد فاندرومول (●) و گروه قطع عصب تحت درمان با پماد فاندرومول (◆) در روزهای مختلف بعد از جراحی. داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ نشان داده شده است. *a* و *b*: اختلاف معنی دار بین گروه کنترل تحت درمان با پماد فاندرومول و گروه قطع عصب تحت درمان با فاندرومول به ترتیب با $P < 0/001$ و $P < 0/05$ را نشان می‌دهد.

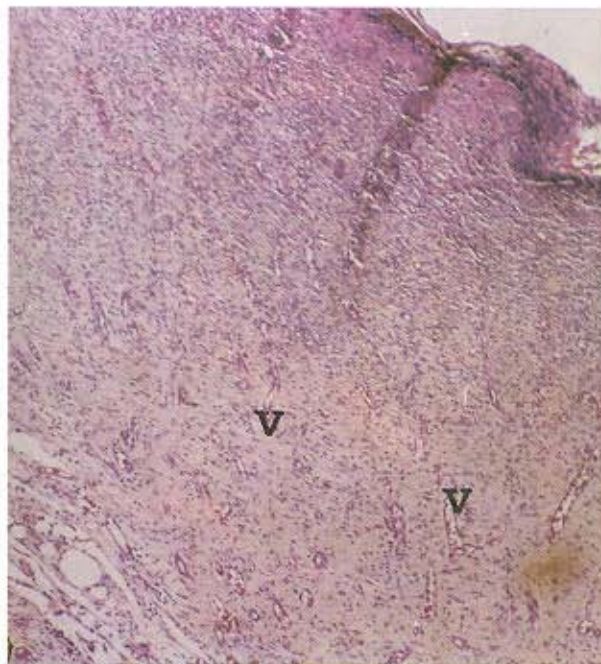
نمودار ۵: نشان می‌دهد که درصد بهبودی زخم در گروه کنترل تحت درمان با کرم سولفادiazین نقره و گروه

فولیکول‌های مو در روز بیست و سوم در هر دو گروه تقریباً مشابه است، بدین معنی که اختلاف گروه کنترل با گروه قطع عصب در حضور پماد فاندرمول رفع شده است (شکل ۲۱)

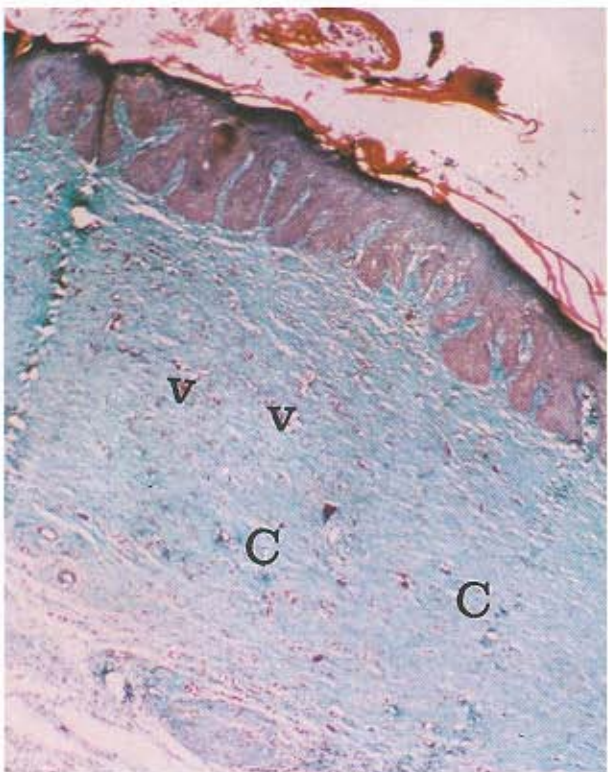


شکل ۲۱. برش عرضی پوست از گروه کنترل ۲۳ روز بعد از درمان با فاندرمول F - فولیکول مو، C - کلاژن، (تری کروم ماسون ۴x)

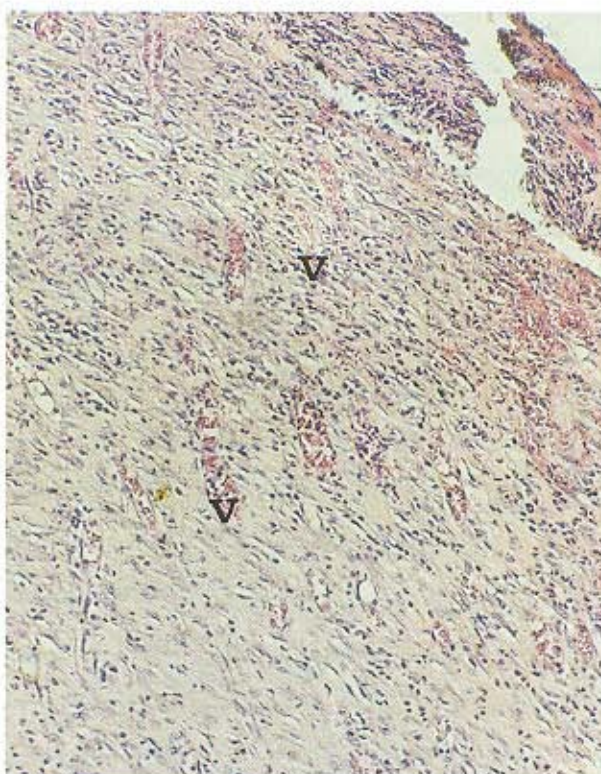
مقایسه دو گروه کنترل بدون قطع عصب تحت درمان با فاندرمول و گروه قطع عصب تحت درمان با پماد فاندرمول نشان می‌دهد که میزان عروق خونی و رشد



شکل ۱۸. برش عرضی پوست از گروه کنترل ۱۷ روز تحت درمان با فاندرمول V - رگ، (هماتوکسیلین - اتوزین ۱۰x)



شکل ۲۲b. برش عرضی پوست از گروه قطع عصب ۲۳ روز تحت درمان با فاندرمول C - کلاژن، V - رگ، (تری کروم ماسون ۴x)



شکل ۱۸b. برش عرضی پوست از گروه قطع عصب ۱۷ روز تحت درمان با فاندرمول V - رگ، (هماتوکسیلین - اتوزین ۴x)

بحث

مطالعات قبلی تأیید نمودند که پماد گیاهی فاندرمول در درمان زخم‌های سوختگی درجه ۳ [۲، ۵] و هم چنین در ترمیم زخم‌های پوستی [۶] مؤثر است. هم‌چنین گزارش شده است که این پماد گیاهی اثرات ترمیمی خود را از طریق تحریک رگ زایی و افزایش تراکم منطقه‌ای اپیدرم و افزایش قدرت کشش‌پذیری بافت پوست اعمال می‌کند [۶، ۵، ۱] و از سوی دیگر از آن جایی که یکی از راه‌های احتمالی اثر این پماد افزایش جریان خون در موضع می‌باشد که برای این امر شاید سیستم عصبی نقش داشته باشد، بنابراین ما یک مدل جراحی سوختگی در موش صحرایی، با قطع عصب سیاتیک و فمورال ایجاد کردیم تا نقش سیستم عصبی را در روند التیامی این پماد تعیین کنیم.

پژوهش حاضر بیانگر این است که ترمیم زخم در حیوان سوخته که در آنها عصب قبل از سوختگی قطع شده است، دارای تفاوت با ترمیم زخم در حیوان سوخته (کنترل) نمی‌باشد، به طوری که درصد بهبودی زخم در گروه کنترل و گروه قطع عصب در روز پانزدهم به ترتیب $28/25 \pm 0/4$ درصد و $30/25 \pm 1$ درصد و در روز سی‌ام بعد از عمل به ترتیب $71/7 \pm 0/9$ درصد و $69 \pm 1/1$ درصد بود، علاوه بر این در دو گروه در روز سی‌ام ترمیم کامل رخ نداده است. نتایج مشاهده شده در این بخش از مطالعه هماهنگ با Robertson است وی گزارش نموده است که سمپاتوکتومی مزمن منجر به افزایش جریان خون و اکسیژن‌رسانی به موضع زخم شده و به دنبال آن بهبود عملکرد و رشد التیامی زخم در موضع را ایجاد می‌کند [۲۴]. هم‌چنین مطالعه Lorenzetti نشان داد که در عضلات فاقد عصب به علت فقدان تون عروقی و کاهش مقاومت عروق آنها بعد از قطع عصب افزایش جریان خون رخ داده و پیشبرد بهبود زخم را موجب می‌شود [۹]. البته مطالعات دیگری نیز وجود دارد که با نتایج این مطالعه هماهنگ نیستند.

این مشاهده غیر قابل انتظار در گروه قطع عصب در مقایسه با گروه کنترل از لحاظ تشابه در بهبود زخم توسط

مطالعات دیگران نیز تأیید شده است، که از جمله آن می‌توان به مطالعه Richards اشاره کرد که بیان نموده است که به دنبال قطع عصب کاهش در لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها بوجود آمده و این عوامل ممکن است عامل تأخیر بهبودی زخم در حالت قطع عصب باشند [۲۳]، Stelnicki گزارش نمود که تغییرات بارز در بهبود زخم بعد از قطع عصب مشاهده شد و ترمیم بافت و زخم بدون اسکار احتیاج به تحریک عصبی مرکزی دارد [۲۶]. Al-Qlattan بیان نمود که سوختگی تماسی در بازوهای با قطع عصب شیوع بیشتری در مقایسه با بازوهای طبیعی دارند [۸]. هم‌چنین گزارش شده است که میانگین سرعت بهبودی در قرنیه‌های بدون عصب کمتر از قرنیه‌های کنترل است [۲۲، ۹]. دلایل احتمالی پژوهش‌های بالا و تحقیق حاضر به شرح زیر است ۱- نوع سوختگی و زخم ایجاد شده متفاوت خواهد بود. ۲- دوره زمانی مورد بررسی در پژوهش‌ها متفاوت است ۳- نوع حیوان مورد مطالعه در پژوهش‌ها متفاوت است. یافته دیگر این پژوهش حاکی از این است که درمان زخم‌های سوخته (کنترل) با پماد گیاهی فاندرمول باعث تسریع در بهبودی زخم می‌شود. به طوری که درصد بهبودی زخم در گروه کنترل از روز دوازدهم بعد از عمل تا پایان مطالعه در مقایسه با گروه کنترل تحت درمان با این پماد کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد و در روز سی‌ام، این اختلاف در درصد بهبودی زخم به ۲۸ درصد می‌رسد. علاوه بر این، در گروه کنترل تحت درمان با فاندرمول زمان لازم برای بهبودی کامل زخم کاهش پیدا کرده است، به طوری که در روز سی‌ام در گروه تحت درمان زخم صد درصد بهبود یافته است در حالی که در گروه کنترل هنوز ۲۸ درصد زخم وجود دارد. از سوی دیگر درصدها بهبودی زخم سوختگی در موش‌های با قطع عصب نیز همانند گروه کنترل تحت درمان تحت تأثیر پماد فاندرمول قرار می‌گیرد به طوری که درصد بهبودی در روز بیست و یکم بعد از عمل در گروه‌های قطع عصب و قطع عصب تحت درمان به ترتیب $47 \pm 1/19$ درصد و $60/75 \pm 97$ است و از سوی دیگر مدت زمان لازم برای

خون به موضع اعمال نشده است، و شاید از طریق اثرات ضد میکروبی ماده مؤثر این پماد یعنی لایوسون تسریع در بهبود زخم بوجود آمده است [۷، ۱۳، ۲۰].

در مقایسه‌ای که بین اثر کرم سولفادیازین نقره و پماد فاندرومول در ترمیم زخم سوختگی انجام شد، آشکار گردید که بهبودی زخم در حیوان‌های کنترل تحت درمان بهتر و سریع‌تر اتفاق افتاده است که این اثر قابل مقایسه با اثر فاندرومول است و به جز روز دوازدهم که اختلاف برای اثر این دو روش درمانی وجود دارد (اثر کرم سولفادیازین نقره بیشتر از اثر پماد فاندرومول بود) در بقیه روزهای مطالعه اختلاف بین آنها معنی‌دار نیست. علاوه بر این کرم سولفادیازین نقره بر روی زخم سوختگی در حیوان قطع عصب نیز اثر دارد و به جز روزهای بیست و هفتم و سی‌ام که در حد بهبودی زخم این کرم افزایش معنی‌دار در مقایسه با اثر التیام بخش پماد فاندرومول دارد در بقیه روزهای مطالعه اختلاف بین این دو گروه معنی‌دار نیست از سوی دیگر از روز هجدهم بعد از عمل اثرات تسریع‌کننده بهبود زخم کرم سولفادیازین نقره بر روی حیوان‌های کنترل بیشتر از حیوان‌های قطع عصب است. با توجه به این که کرم سولفادیازین نقره که مشهورترین داروی مورد استفاده در پانسمان سوختگی است و عمده اثر آن مربوط به اثرات ضد باکتریایی آن می‌باشد، [۵] از سوی دیگر قابل مقایسه بودن اثر این کرم با پماد فاندرومول در اکثر روزهای بعد از مطالعه نشانگر این است که این دو ماده شیمیایی احتمالاً از طریق سازوکار مشابهی اثرات بهبود بخشی را روی زخم سوخته اعمال می‌نمایند و هم اینکه این مواد هر دو در درمان زخم سوختگی در حالت قطع عصب مؤثر هستند. نتایج هیستولوژیک این پژوهش نشان داد، که رشد عروق خونی و فولیکول‌های مو در گروه‌های کنترل تحت درمان با کرم سولفادیازین نقره و یا پماد فاندرومول بیشتر از گروه قطع عصب بود و هم چنین مقایسه دو گروه قطع عصب تحت درمان با این دو ماده شیمیایی نشان داد که میزان عروق خونی و رشد فولیکول‌های مو در روز بیست و سوم در گروه قطع عصب

بهبودی در گروه قطع عصب تحت درمان با پماد به میزان ۸ روز کاهش یافته است. البته در مقایسه بین زخم سوخته گروه کنترل تحت درمان با پماد فاندرومول و زخم سوخته و گروه قطع عصب آشکار شد که اثرات ترمیمی این پماد روی گروه قطع عصب کمتر از گروه کنترل است به طوری که از روز پانزدهم بعد از عمل درصد بهبودی در گروه تحت درمان، بیشتر از گروه قطع عصب تحت درمان می‌شود و در روز سی‌ام اگر چه زخم سوخته در گروه کنترل تحت درمان صد در صد بهبود یافته است، اما در گروه دوم هنوز ۲۲ درصد زخم وجود دارد نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج مطالعات قبلی راجع به اثر ضد التهابی پماد گیاهی فاندرومول بر روی زخم‌های سوختگی درجه سه یا درجه دو عمقی [۲، ۵، ۱۰] زخم‌های پوستی [۶] و خیز سوختگی [۳] هماهنگ است، که اثرات ترمیمی خود را از طریق افزایش قدرت کشش پذیری بافت پوست، تحریک رگ زایی و توسعه عروق و کاهش خیز متعاقب سوختگی، تحریک اپی‌تلیزاسیون (تراکم منطقه‌ای اپیدرم) و رشد فولیکول‌های مو اعمال نموده است.

از آنجایی که یکی از سازوکارهای احتمالی برای عمل این پماد در پوست سوخته، از طریق اثرگذاری بر روی سرعت هدایت عصبی افزایش جریان خون و افزایش اکسیژن رسانی به موضع زخم می‌باشد زیرا تحریک عصبی باعث تسریع در ترمیم زخم می‌شود [۱۷]، اما نتایج مطالعه حاضر نشان داد، اگر چه قطع عصب باعث کاهش اثر التیامی این پماد بر روی بهبودی زخم می‌شود، اما این اثر به طور کامل قطع نمی‌شود، یعنی اینکه در حالت قطع عصب نیز که پماد مصرف می‌شود، تسریع بهبودی زخم مشاهده می‌شود، که این معرف این است که اولاً، حداقل برای قسمت زیادی از اثرات مشاهده شده برای این پماد سیستم عصبی حسی و حرکتی دخیل هستند (چون اعصاب قطع شده هم حسی بوده و هم حرکتی هستند) و ثانیاً اثر بخشی پماد فاندرومول بر روند التیام زخم سوختگی منحصرأ از طریق افزایش سرعت هدایت جریان عصبی و افزایش جریان

تحت درمان با پماد فاندرومول بیشتر از گروه تحت درمان، کرم سولفادیازین نقره است. از این نتایج برداشت می‌شود که اولاً، اثرات پماد فاندرومول بر روی میزان عروق خونی و فولیکول‌های مو در حالت قطع عصب همانند حیوان سالم نیز بوجود می‌آیند و این اثرات مشاهده شده هماهنگ با اثرات گزارش شده این پماد بر روی میزان رگ زایی در زخم‌های سوختگی درجه سه [۵] و یا اثر تحریک رگ زایی و رشد فولیکول‌های مو در زخم پوستی در موش صحرایی است [۶]. ثانیاً اثر این پماد می‌تواند در روزهای آخر بهبودی زخم در حیوان‌های قطع عصب بیشتر از کرم سولفادیازین نقره باشد. در مجموع بررسی حاضر نشان داد که پماد گیاهی فاندرومول ترمیم زخم سوختگی پوستی را در موش صحرایی که عصب آن قطع شده است، همانند موش صحرایی که دارای عصب است تسریع می‌کند، یعنی اینکه به عنوان یک داروی مؤثر برای درمان زخم سوختگی در حالت قطع عصب نیز می‌باشد و اثر آن قابل مقایسه با اثر کرم سولفادیازین نقره است و احتمالاً همین اثر را در بیماران سوخته دارا است و می‌تواند در بهبودی زخم در این بیماران مؤثر باشد. البته قبل از مصرف در انسان کارآزمایی بالینی ضروری است و توجه به عوارض جانبی احتمالی آن را می‌طلبد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش به عنوان طرح تحقیقاتی از سوی شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تصویب و از حمایت مالی این دانشگاه برخوردار بوده است، بدین وسیله از مسئولان این دانشگاه و هم چنین مسئولان محترم دانشکده مهندسی علوم جانبازان تهران به خاطر تأمین پماد لازم جهت انجام این پژوهش قدردانی و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

[۱] اسدی، م. بررسی هیستوپاتولوژیک اثرات پماد فاندرومول در زخم‌های سوختگی درجه دو آلوده به

پسودوموناس آئروژیناز در Rat و مقایسه آن با سیلور سولفادیازین. مجله کوثر، شماره ۲، سال ۱۳۷۶ ص ۱۷۷-۱۶۹.

[۲] خاکساری، م. اثر مصرف موضعی پماد گیاهی فاندرومول بر زخم سوختگی موش صحرایی. مجله فیض، شماره ۱۲، سال ۱۳۷۸، ص ۱۰-۱.

[۳] خاکساری، م. اثر پماد گیاهی فاندرومول بر خیز ناشی از سوختگی در موش صحرایی. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، شماره ۱، سال اول ۱۳۷۹.

[۴] خاکساری، م. اثر ایوپروفن و متی‌مازول بر خیز ناشی از سوختگی. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، شماره ۳، سال ۱۳۷۴، ص ۱۲۷-۱۲۰.

[۵] کبیر سلمانی، م. اثر پماد گیاهی فاندرومول بر رگ‌زایی در زخم سوختگی درجه سه. پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی) شماره ۳، ۱۳۷۶، ص ۵۹-۵۵.

[۶] مهرورز، ش. بررسی اثر پماد گیاهی فاندرومول بر روند التیام زخم پوستی در موش صحرایی و مقایسه آن با سرم فیزیولوژی. مجله پزشکی کوثر، شماره ۲، سال ۱۳۷۶، ص ۱۰۲-۹۵.

[7] Abd, E.L., Malek, Y.A. and le Leithy, M.A., Antimicrobial principles in leaves of Lawsonia inermis L. zentralbl bakteriol parasit infek, KV, Hyg., 128 (1983) 61-67.

[8] Al-Qlattan, M.M., Accidental contact burns of the upper limb in children with obsteric brachial plexus injury, Burns, 25 (1999) 669-672

[9] Araki, K., Epithelial wound healing in the denervation cornea, Curr.Eye Res., 13(1994) 203-211.

[10] Brunner, L.S. and Suddarth, D.S., Textbook of medical surgical nursing, 6th Edition, Lippincott, Philadelphia, 1998

- [18] Jensen, T., Health effect of w3 polyunsaturated fatty acid in seafoods, *J. Word. Rev. Nutr. Diet*, 66(1991) 417-424.
- [19] Lorenzetti, F., Postoperative changes in blood flow in free muscle flaps: a prospective study, *Microsurgery*, 19 (1999) 196-199.
- [20] Malekzadeh, F., Antimicrobial activity of lawsonia inermis L., *Appl. Microbiol.*, 16 (1986) 63-101.
- [21] Modic, A.F., Sensitivity to silver in a patient treated with silver sulphadiazine (Flamazine), *Burn*, 18 (1992) 74-75
- [22] Marfurt, C.F., Immunohistochemical localization of tyrosine hydrolyase in corneal nerves., *J. Comp.Neurol.*, 33(1993) 517-531.
- [23] Richards, A.M., Cellular changes in denervated tissue during wound healing in a rat model, *Br.J.Permatol.*, 140 (1999) 1093-1099.
- [24] Robertson, S., The effect of the calcium antagonist nifedipine on peripheral nerve function in streptozotocin-diabetic rats, *Diabetologica*, 35 (1992) 1113-1117.
- [25] Smahel, S., Vability of skin subjected to deep partial skin thickness thermal damage experimental studies, *Burns*, 17 (1991) 17-27.
- [26] Stelnicki, E.J., Nerve dependency in scarless fetal wound healing, *Plast. Reconstr. Surg.*, 105 (2000) 140-147.
- [11] Cameron, N.E., Effect of chronic adrenergic receptor blockade on peripheral nerve conduction hypoxic resistance, polyols, Na-K ATPase activity and vascular supply in streptozotocin-diabetic rats, *Diabetes*, 40 (1991) 1652-1658.
- [12] Davies, J.W.L., Challenges for the future in burn research and burn care. The 1990 AB. Wallace memorial lecture, *Burns*, 17 (1991) 25-32.
- [13] Didry, N. and Dubreuil, L., Activity of anthraquinonic and naphthoquinonic compounds on oral bacteria, *Pharmazie*, 9 (1994) 681-683.
- [14] Drury, R.A.B. and Wollinington, Carleton histological technique, Oxford Med. Pub., 1980.
- [15] Fox, C.L., Silver sulfadiazine for control of burn wound infections, *Int. Surg.*, 6 (1975) 275-277.
- [16] Goodwin, C.W. and Finkelstein, J.L., Burns. In: S.I. Schwartz (Ed.), Principles of surgery. McGraw-Hill INC., New York, 1994, pp:225-227.
- [17] Hajizadeh, S., Khosbaten, A., Asgari, A. and Khaksari, M., Low voltage electrical stimulation and wound healing in rabbits: effect of altering frequency, *Med. J. I.R. Iran*, in prss

The effect of denervation on the response of burn wounds to herbal fundermol ointment in rat

M. Shariati¹ (M.Sc), M. Khaksari^{*2} (Ph.D), G. A. Jurserai³ (Ph.D), H. R. Jafari¹ (M.Sc)

1- Dept. of Anatomy, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

2- Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

3- Dept. of Anatomy, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

Introduction. There are several reports on the therapeutic effects of herbal fundermol ointment in burn wounds. The aim of this investigation was to evaluate the effect of denervation on the response of rat burn wounds to this ointment and compare its effect with intact animal.

Material and Methods. This experimental study performed on the six groups of adult male rats. After anaesthesia, small burn was produced on the hind limb of the rats, by the heated metal device. After anaesthesia, denervation were made on the hind limb by sciatic and femoral nerve neurotomy. 24 hours after burn, fundermol ointment and sulfadiazine cream were topically applied wound surface. Area, percentage of wound healing, angiogenesis growth of hair follicles were measured in different post-burn days.

Results. The results show that percentage of wound healing in denervated group was the same as the group control. In the fundermol treated denervated group, percentage of wound healing at days 12, 15, 18, 21, 24, 27, and 30 of post-burn period, was more than denervated group ($P < 0.001$). Percentage of wound healing in the silver sulfadiazine-treated denervated group in 9th to 30th days was higher than denervated group ($P < 0.001$). No significant differences were observed in the fundermol treated denervated group and the silver sulfadiazine treated group. Also angiogenesis and growth of hair follicles, were promoted in the fundermol-treated group, and these effects in 28 day were more than silver sulfadiazine group.

Conclusion. These data suggest that topical application of fundermol ointment can accelerate wound healing even in the absence of neural influences, and this effect was comparable to silver sulfadiazine cream.

Key words. Wound healing; Denervation; Fundermol ointment; Silver sulfadiazine

* Corresponding author. Fax: 0098391-25209; Tel 0098391-24003