مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۹، شماره ۳، پاییز ۸۸، صفحات ۱۶۸ تا ۱۷۲

Original Article

بررسی اثر عصاره گیاه اسکروفولاریا استریاتا بر سلول‌های فیبروبلاست انسانی

عبدالرضا اردشیری لاجیمی[۱]، منصوره برزگر[۲]، مصطفی رضایی طاویرانی[۳،۴]، مهرداد هاشمی[۵]، سعید حیدری[۶]، سید حسن مقدم نیا[۷]، شیوا کلانتری[۸]

[۱] کارشناس ارشد علوم سلولی- مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران
[۲] کارشناس ارشد، علوم سلولی- مولکولی، دانشگاه خاتم
[۳] استادیار، مرکز تحقیقات پروتئومیکس دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۴] موسسه خدمات پژوهشی و صنعتی عصر نوین
[۵] استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
[۶] کارشناس ارشد، علوم سلولی- مولکولی، دانشگاه امام حسین (ع)
[۷] دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۸] کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه الزهرا

چکیده

سابقه و هدف: *امروزه تحقیقات وسیعی در مورد تسریع ترمیم زخم انجام شده است. با توجه به کمتر بودن عوارض جانبی داروهای گیاهی نسبت به داروهای شیمیایی و نقش فیبروبلاست‌ها در ترمیم زخم، در این تحقیق عصاره گیاه اسکروفولاریا استریاتا (Scrophularia striata) از نظر خواص التیام‌بخشی مورد بررسی قرار گرفت.*

روش بررسی: *در این تحقیق بنیادی_کاربردی، عصاره گیاه Scrophularia striata به روش عصاره‌گیری آبی تهیه شد. در این مطالعه از سلولهای فیبروبلاست پوست ختنه نوزاد انسان (Ffk) درمحیط کشت DMEM حاوی FBS ۱۰ درصد استفاده شد. تعداد سلول‌های مورد مطالعه در این آزمایش حدود ۱۰۰۰۰۰ سلول بود که در حضور غلظت‌های مختلف ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر ازعصاره گیاه در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت انکوبه شدند. جهت بررسی اثر عصاره بر رشد سلول از روش آنالیز MTT استفاده شد.*

یافته‌ها: *عصاره بذر گیاه Scrophularia striata اثر تحریکی بر رشد سلول‌های فیبروبلاست انسان داشت و این اثر تابعی از زمان انکوباسیون بود، به‌طوری که با افزایش زمان انکوباسیون میزان آن کاهش می‌یافت.*

نتیجه‌گیری: *این مطالعه نشان داد که عصاره گیاه اسکروفولا ریا استریاتا در غلظت‌های مختلف، اثرات متفاوتی در زمینه التیام‌بخشی و ضد سرطانی از خود نشان می‌دهد که با آزمایشات بیشتر می‌توان مناسب‌ترین دوز هر اثر را شناسایی کرد.*

واژگان کلیدی: *عصاره گیاه Scrophularia striata، سلول‌های فیبروبلاست، اثر التیام بخشی، MTT assay*

مقدمه

پوست از اندام‌های اصلی بدن است که به دلیل خاصیت تولید و ترمیم مجدد مورد توجه زیادی قرار گرفته است. در بین بیماری‌های پوستی، آسیب‌های حاصل از سوختگی، خطرات زیادی را به همراه داشته و بطور چشم‌گیری باعث کاهش آب بدن شده و غالباً زخم‌های ناشی از آن عفونی می‌شوند (۱). زخم یک عارضه و شکست در انسجام بافت است که در اثر فشار، ضربه یا تروما ایجاد شده و در صورتی‌که بافت ترمیم یا بازسازی شود، به شرایط طبیعی باز می‌گردد (۲). واقعیت این است که زخم در بیشتر بافت‌ها در اثر ترمیم و یا کمک سایر بافت‌های پیوندی غیراختصاصی، التیام می‌یابد (۳). چنان‌چه اشاره شد ترمیم زخم در موارد متعددی از جمله سوختگی،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات پروتئومیکس بالینی، مصطفی رضایی طاویرانی (**email**: rezaei.tavirani@ibb.ut.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۶/۲۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۱/۲۷

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-05-17]

صدمات پوستی و جراحی از اهمیت خاصی برخوردار است. ترمیم زخم می‌تواند روند بهبود بیماری یا عفونی شدن زخم را تحت تاثیر قرار دهد. به این منظور باید ترمیم و التیام زخم را به‌طور جزئی‌تری مورد بررسی قرار داده تا بتوان مهم‌ترین مرحله‌ای را که در این فرآیند نقش دارد به بهترین نحو تحت کنترل درآورد و به این ترتیب به تسریع التیام زخم کمک کرد (۲). التیام زخم مهم‌ترین فرآیند بیولوژیکی است که شامل ترمیم و تولید بافت جدید می‌باشد (۴). ترمیم زخم فرآیندی پیچیده و پویا، شامل بازسازی هرچه سریع‌تر ساختارهای سلولی و لایه‌های بافتی در بافت آسیب دیده می‌باشد (۶،۵) و به عنوان یک پاسخ سلولی به زخم، فعال می‌شود و مراحل فعال سازی کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها و پلاکت‌ها را دربر می‌گیرد. تعدادی از فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها توسط این سلول‌ها آزاد شده که جهت انسجام و هماهنگی عمل ترمیم و التیام زخم ضروری هستند (۷). بطور کلی چهار مرحله مجزا در ترمیم انواع زخم‌ها وجود دارد: مرحله التهاب، مرحله پاک‌سازی، مرحله تکثیر و مرحله بلوغ یا بازسازی که در تمام این مراحل رشد فیبروبلاست‌ها نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۴) و به نوع و اندازه زخم، وضعیت عمومی و سلامتی مصدوم و قدرت ترمیمی بافت بستگی دارد (۶).

ترمیم زخم در بیشتر موارد به سرعت انجام می‌گیرد. در حالی‌که بعضی از زخم‌های حاد و مزمن به چندین هفته یا ماه برای بهبود نیاز دارند که این تاخیر می‌تواند به دلیل ایجاد عفونت، کمبود عروق خونی کافی در محل زخم، فشارهای وارده و سایر عوامل باشد. وجود زخم‌هایی که به سختی التیام می‌یابند یکی از مشکلات عمده است. روش‌های مختلفی جهت رفع این عارضه شامل پوشش‌های زخم، بانداژ، پاک‌سازی زخم، عفونت‌زدایی موضعی، پیوند پوست و فشار منفی وجود دارد. مکانیسم‌های درمانی مؤثر، منجر به افزایش جریان خون، کاهش عفونت باکتری، کاهش ادم و افزایش گرانولاسیون بافت شده که طی کنترل مایعات و تحریک‌های مکانیکی بدست می‌آید (۸). بیش از ۱۰۰ فاکتور فیزیولوژیکی شناخته شده در ترمیم زخم دخالت دارند. از آن جمله می‌توان به کاهش یا نقص تولید فاکتورهای رشد (۱۰،۹)، پاسخ آنژیوژنیکی (۱۱،۱۰)، عملکرد ماکروفاژها (۱۲)، تجمع کلاژن، فعالیت سد اپیدرمی، مقدار بافت گرانولاسیون (۱۰)، رشد و مهاجرت کراتینوسیت و فیبروبلاست و تعداد سلول‌های عصبی اپیدرمی (۱۳) اشاره کرد. اگر چه در نیم قرن گذشته استفاده از داروهای شیمیایی به شدت رواج یافته است، ولی به سرعت آثار زیان‌بار آنها بر زندگی انسان سبب گرایش مجدد به گیاهان دارویی گردیده است و این نکته که توسل به گیاهان دارویی همواره در طول تاریخ یکی از روش‌های موثر درمان بوده، به خوبی روشن است (۱۴). گیاهان دارویی رستنی‌هایی با تاریخچه جالب توجه و ممتاز هستند. علاوه بر قدمت، گستره نفوذ این گیاهان در تاریخ ادیان و ملت‌ها بسیار شایان توجه است، بطوری‌که در جای‌جای حوادث مهم تاریخی، سیاسی، اجتماعی و دینی، این گیاهان قرین توجه بوده و یا منجر به بروز حوادث مهمی شده‌اند (۱۴). استفاده از گیاهان دارویی به منظور درمان با تاریخ زندگی انسان هم زمان است. انسان در تمام دوران تاریخی چاره‌ای جز توسل به گیاهان نداشته است (۱۴). امروزه در کشورهای اروپایی نیز استفاده از گیاهان یک عملکرد تهاجمی در برابر داروهای سمی و مضر موجود در بازار است (۱۵). به این منظور، علم پزشکی استفاده از داروها و آنتی‌بیوتیک های بدست آمده از گیاهان را مانند آنتی‌بیوتیک‌های سنتی (حاصل از میکروارگانیسم‌ها و مشتقات سنتز شده توسط آنها) مورد توجه قرار داده است (۱۶). یکی از این گونه‌های گیاهی مورد استفاده، اسکروفولاریا استریاتا می‌باشد که از نظر فیلوژنی از جنس اسکروفولاریا است (۱۷). این گونه یک گیاه بومی ایران است که در مناطق سردسیر و کوهستانی زاگرس رشد می‌کند. از زمان‌های قدیم از این گیاه جهت درمان و بهبود زخم‌های حاصل از سوختگی استفاده می‌کردند. اعتقاد براین بوده که این گیاه علاوه بر اینکه باعث تسریع التیام زخم می‌گردد، از عفونت‌های شایع باکتریایی در زخم نیز جلوگیری می‌کند. در این پژوهش، از این گیاه به عنوان مدل آزمایشی در التیام زخم و خاصیت آنتی‌بیوتیکی استفاده شد.

مواد و روشها

در این تحقیق بنیادی_کاربردی، مواد مورد استفاده سرم جنین گاوی (FBS) و محیط کشت DMEM (شرکت Gibco آلمان)، پنی‌سیلین، استرپتومایسین، فیلتر سرسرنگی ۲/. میکرومتر، تریپسین، رنگ MTT (شرکت سیگما St. Louis, MO, USA)، پلیت ریدر (ELISA-reader, Raito, USA) بود. رده سلولی مورد استفاده در این آزمایش، سلول فیبروبلاست انسانی(Ffk) بود که از بانک سلولی ایران (پاستور) تهیه گردید.

گیاه اسکروفولاریا استریاتا از خانواده اسکروفولاریاسه از مناطق کوهستانی و سردسیر در غرب ایران بویژه استان ایلام در اوایل

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-05-17]

فصل بهار، از اواسط فروردین تا اواسط اردیبهشت ماه جمع‌آوری شد و پس از تمیز کردن و شستشوی کامل، درون فویل آلومینیومی و در فریزر با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

به منظور حصول عصاره آبی از گیاه مورد نظر، گیاه را از فریزر خارج کرده و پس از خشک شدن، بخش‌های مختلف هوایی (برگ و بذر) آن را جدا کرده و به کمک هاون چینی پودر کردیم. بخش پودری هر کدام از بخش‌های گیاه توزین شده و به میزان ۱۰ برابر آن آب دو بار تقطیر افزوده شد. در مرحله بعد، مخلوط گیاه و آب به مدت ۴۵-۳۰ دقیقه درون بن‌ماری با دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد جوشانده شد تا عمل عصاره‌گیری انجام گیرد. سپس نمونه از کاغذ صافی عبور داده شد تا بخش‌های اضافی گیاه از عصاره آبی آن جدا شود. در مرحله آخر، عصاره درون ظرف استریل و تیره به منظور جلوگیری از عبور نور، درون یخچال با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت.

به منظور تیمار سلول‌ها با عصاره، سلول‌ها در محیط DMEM حاوی ۱۰ تا ۲۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS) و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد حاوی ۵ درصد گاز CO_2 کشت داده شدند. جهت انجام آزمایشات و انکوباسیون سلول‌ها با مواد مورد نظر، پس از رشد و ازدیاد سلول‌ها، سلول‌های چسبنده به کمک تریپسین ۲۵/. درصد از کف فلاسک جدا شدند و پس از شمارش به میزان ۵۰۰۰ سلول به چاهک‌های پلیت ۹۶ حفره‌ای منتقل شدند. در تمامی موارد برای هر آزمایش سه چاهک در نظر گرفته شد و کلیه آزمایشات دو یا سه بار تکرار شدند. از آنجایی که برخی از سلول‌های فوق چسبنده بوده و جهت ارزیابی باید در شرایط طبیعی رشد قرار داشته باشند، تمامی آزمایشات بعد از ۱۸ ساعت انکوباسیون در چاهک‌های پلیت کشت سلول (چسبیدن کامل سلول به پلیت) انجام گرفت.

بعد از گذشت ۱۸ ساعت به منظور چسبیدن کامل سلول به سطح پلیت، غلظت‌های مختلف عصاره (صفر به عنوان شاهد، ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) به سلول‌ها اضافه شد و پلیت‌ها در زمان‌های مختلف ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت، درون انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد CO_2 انکوبه شدند. انجام آزمایش در عدم حضور عصاره (غلظت صفر عصاره) به عنوان شاهد مورد استفاده واقع شد.

از روش رنگ آمیزی MTT برای تعیین بقای سلول‌ها از طریق دستگاه الایزل ریدر استفاده شد. رنگ‌آمیزی MTT بر اساس احیای رنگ دی‌متیل‌تیازول دی‌فنیل تترازولیوم بروماید (MTT محلول) به یک فرآورده نامحلول فورمازان بنفش آبی، توسط فعالیت آنزیم ردوکتاز میتوکندری در سلول‌های زنده استوار است. جهت تهیه محلول MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، ۵۰ میلی‌گرم ازپودر MTT در ۱۰ میلی‌لیتر ازPBS، M ۰/۱۵ حل شد و هنگام استفاده در رنگ‌آمیزی ۱۰ برابر با PBS رقیق گردید تا محلول ۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر MTT به دست آید. لازم به ذکر است که پس از تهیه PBS، محلول اتوکلاو گردید. پس از انکوباسیون سلول‌های فیبروبلاست انسانی (Ffk) با غلظت‌های مختلف عصاره گیاهی در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، پلیت‌هایی که در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و CO_2 ۵ درصد انکوبه شده بودند، با محلول MTT ۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر رنگ‌آمیزی شدند. پس از ۳ تا ۵ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتی‌گراد، مایع رویی سلول‌ها برداشته شد و بجای آن ۲۰۰ میکرولیتر محلول ایزوپروپانل به حفره‌های مربوطه اضافه شد. پلیت مربوطه به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه روی شیکر قرار گرفت و سپس توسط یک میکروتیتر پلیت ریدر در ۵۷۰ نانومتر قرائت شد. میزان توکسیسیتی ایجاد شده با استفاده از فرمول ذیل مورد محاسبه قرار گرفت:

$$\text{درصد سیتوتوکسیسیته} = \frac{\text{۱۰۰× [میانگین جذب سلولها در حضور ماده توکسیک − ۱]}}{\text{میانگین جذب کنترل منفی}}$$

درصد بقاء= ۱۰۰ منهای درصد سیتوتوکسیسیته

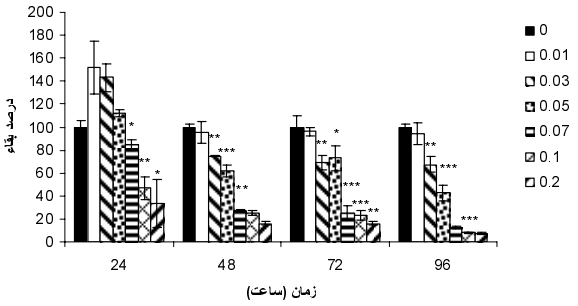
همه نتایج بدست آمده در این مطالعه بر اساس تعداد آزمایشات شش تایی استوار بودند که با گرفتن میانگین و محاسبه انحراف معیار میزان تغییرات محاسبه شد. از آزمون t، آنالیز واریانس یک طرفه و آنالیز واریانس دو طرفه برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

درصد بقای سلولهای فیبروبلاست انسانی(Ffk) در حضور غلظت‌های مختلف عصاره فیلتر شده برگ گیاه اسکروفولاریا استریاتا در زمان‌های انکوباسیون مختلف در نمودارهای ۱ تا ۴ نشان داده شده است.

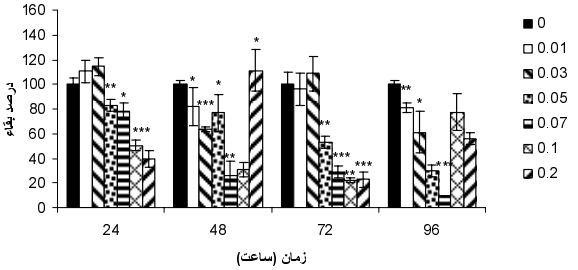
نمودار ۱ درصد بقای سلول‌های فیبروبلاست انسانی را نشان می دهد که در چهار بازه زمانی ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت در حضور غلظت‌های مختلف (صفر، ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر میلی لیتر) از عصاره فیلتر شده برگ گیاه اسکروفولاریا استریاتا در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد کشت داده شده بودند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-05-17]



نمودار ۱- درصد بقای سلولهای FfK در برابر غلظتهای مختلف عصاره فیلتر شده برگ اسکروفولاریا استریاتا به روش MTT

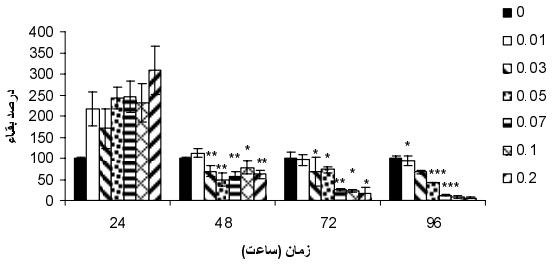
نمودار ۲ یافته‌های مشابه با نمودار ۱ را نشان می‌دهد، با این تفاوت که بجای عصاره فیلتر شده از عصاره فیلتر نشده برگ گیاه اسکروفولاریا استریاتا استفاده شده است.



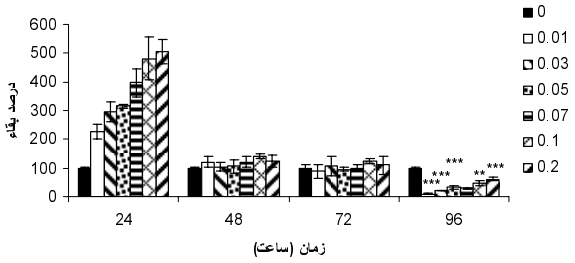
نمودار ۲- درصد بقای سلولهای FfK بعد از انکوباسیون با غلظتهای مختلف عصاره فیلتر نشده برگ اسکروفولاریا استریاتا به روش MTT

در نمودار۳ یافته‌های مشابه با یافته‌های نمودار ۱ نشان داده شده است. اما در این نمودار بجای استفاده از عصاره برگ از عصاره فیلتر شده بذر گیاه اسکلروفولاریا استریاتا استفاده شده است.

در نمودار ۴ مانند یافته‌های مربوط به نمودار ۳ بقاء سلول‌های فیبروبلاست انسانی در حضور غلظت‌های مختلف عصاره فیلتر نشده بذر اندازه‌گیری شد.



نمودار ۳- درصد بقای سلولهای FfK در برابر دوزهای مختلفی از عصاره فیلتر شده بذر اسکروفولاریا استریاتا به روش MTT



نمودار ۴- درصد بقای سلولهای FfK بعد از انکوباسیون با غلظتهای مختلف عصاره فیلتر نشده بذر اسکروفولاریا استریاتا به روش MTT

بحث

یکی از راه‌های تسهیل ترمیم زخم استفاده از محرک‌های رشد فیبروبلاست‌ها می‌باشد (۱۳). استفاده بومیان مناطق زاگرس از گیاه مخلسه، با نام علمی اسکروفولاریا استریاتا، برای ترمیم زخم نشان می‌دهد که این گیاه احتمالاً حاوی فاکتورهای رشد فیبروبلاست می‌باشد. همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، عصاره فیلتر شده برگ گیاه اسکروفولاریا استریاتا در غلظت‌های مختلف و زمان‌های انکوباسیون ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت اثری بر تحریک رشد سلول‌های فیبروبلاست ندارد و حتی با مهار رشد همراه است. باید توجه شود که اثر تحریکی خفیف عصاره در برخی از غلظت‌ها در زمان انکوباسیون ۲۴ ساعت مشاهده شده است. با توجه به تشابه یافته‌های ارائه شده در نمودارهای ۱و ۲ چنین نتیجه‌گیری می‌شود که عصاره فیلتر شده و فیلتر نشده برگ گیاه اسکروفولاریا استریاتا اثر یکسانی بر فیبروبلاست‌های انسانی دارد.

در نمودار ۳ اثر عصاره فیلتر شده بذر گیاه اسکروفولاریا استریاتا در غلظت‌های مختلف بر رشد سلول‌های فیبروبلاست انسانی نشان داده شده است. با توجه به یافته‌های نمودار ۳ چنین نتیجه‌گیری می‌شود که عصاره دانه در زمان انکوباسیون ۲۴ ساعته اثر بسیار شدیدی بر تحریک رشد سلول‌های فیبروبلاست انسانی دارد و این اثر در زمان‌های انکوباسیون طولانی‌تر از بین می‌رود.

بررسی تاثیر عصاره فیلتر نشده بذر گیاه بر سلول‌های فیبروبلاست انسانی (نمودار ۴) نشان داد که عمل فیلتراسیون تأثیر عصاره بر رشد فیبروبلاست را تغییر نمی‌دهد. باتوجه به اینکه ابعاد روزنه فیلتر در حد ۲/. میکرومتر بود، می‌توان نتیجه گرفت که فاکتور تحریک رشد فیبروبلاست موجود در بذر گیاه دارای ابعادی حداکثر تا ۲/. میکرومتر است.

باتوجه به اینکه اثرات التیام‌بخشی گیاه اسکروفولاریا استریاتا تابحال گزارش نشده است، این یافته‌ها می‌توانند به عنوان

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-05-17]

یافته‌های پایه به منظور انجام تحقیقات تکمیلی مورد استفاده پژوهش‌گران در بخش‌های دارویی و پزشکی واقع شوند. لازم به ذکر است در یکی دیگر ازپژوهش‌های مربوط به گروه نویسندگان مقاله، اثر مهاری رشد عصاره برگ گیاه اسکروفولاریا استریاتا بر سلولهای سرطانی در دست بررسی است.

از این تحقیق نتیجه‌گیری می‌شود که بخش‌های مختلف گیاه دارای خواص دارویی متفاوتی هستند. به‌طوری که عصاره برگ گیاه اثر مهاری بر رشد فیبروبلاست دارد و عصاره دانه آن محرک رشد سلول مذکور است. با توجه به اینکه عصاره بذر فیلتر شده و فیلتر نشده به طور یکسانی رشد سلولهای فیبروبلاست را تحریک می‌کنند، می‌توان نتیجه گرفت که ابعاد بخش دارویی محرک رشد موجود در عصاره از ۰/۲ میکرومتر (منفذ فیلتر) کمتر است.

پیشنهاد می‌شود که ضمن بررسی خواص این بخش دارویی و تخلیص آن امکان انجام تحقیقاتی برروی موجودات آزمایشگاهی فراهم آید.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پروتئومیکس بالینی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و موسسه خدمات پژوهشی و صنعتی عصر نوین به خاطر حمایت‌های مادی و معنوی در اجرای این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Seal BL, Otero TC, Panitch A. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. Mat Sci Eng. Res Rep 2001; 34:147-230.
2. Taber CW, ed. Taber's cyclopedia medical dictionary. 10th ed. U.S.A: F.A. Davies Company; 1965.
3. Peacock EE Jr, ed. Wound repair: structure, synthesis and interaction of fibrous protein matrix. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1984. 56-101.
4. Thomas JC, ed. Veterinary pathology. 6th ed. Maryland, U.S.A: William's and Wilkins; 1997; 150-56.
5. Santos GJ, Matellano LF, Castilla LV. Seasonal variations in the herpagoside content of Scrophularia scorodonia L. Z Naturforsch 2000; 55:1035-37.
6. Nayak BS, Pinto Pereira LM. Catharanthus roseus flower extract has wound-healing activity in Sprague Dawley rats. BMC Complement Altern Med. 2006 Dec 21; 6:41.
7. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. J Clin Invest 2007; 117:1219-22.
8. Arnoldo J, Barkun J, Bonnici A, Brophy J, Stoopler G, Tampieri D. Vacuum-assisted wound closure therapy. U.S.A: McGill University Health Centre, Report number 19; 2007
9. Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. Wound Repair Regen 2006;14:558-65.
10. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet 2005;366:1736-43.
11. Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, Bhatt KA, Callaghan M, Bastidas N, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow–derived cells. Am J Pathol 2004;164:1935-47.
12. Maruyama K, Asai J, Ii M, Thorne T, Losordo DW, D'Amore PA.. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic would healing. Am J Pathol 2007;170:1178-91.
13. Gibran NS, Jang YC, Isik FF, Greenhalgh DG, Muffley LA, Underwood RA, et al. Diminished neuropeptide levels contribute to the impaired cutaneous healing response associated with diabetes mellitus. J Surg Res 2002;108:122-28.
14. Sesterhenn K, Distl M, Wink M. Occurrence of iridoid glycosides in in-vitro cultures and intact plants of Scrophularia nodosa L. Plant Cell Rep. 2007;26:365-71.
15. Holmes OW, ed. Currents and counter-currents in medical science, with other addresses and essays. Boston: Ticknor & Fields; 1861.
16. Lewis WH, Elvin-Lewis MP. Medicinal plants as sources of new therapeutics. Ann Mo Bot Gard 1995;82:16-24.
17. Stavri M, Mathew KT, Gibbons S. Antimicrobial constituents of *Scrophularia deserti*. Phytochemistry 2006;67:1530-33.
18. Supp DM, Boyce ST. Engineering skin substitutes: practices and potentials. Clin Dermatol 2005;23:403-12.
19. Fernmdez MA, Garcia MD, Sienz MT. Antibacterial activity of the phenolic acids fractions of *Scrophularia frutescens* and *Scrophularia sambucifolia*. J Ethnopharmacol 1996;53:11-14.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-05-17]