

تعیین اثرات ماکروسکوپیکی کبوی بر التیام زخم در مدل حیوانی موش رت (پیدایش داروی جدید در درمان زخم‌های مزمن و عمیق)

دکتر فرهاد حافظی*، دکتر حمید علمی‌راد**، دکتر میرسپاس پدram***

چکیده:

زمینه و هدف: میوه کبوی (*Actinidia Deliciosa*) در آماده‌سازی گوشت جهت مصارف آشپزی بکار می‌رود. این ماده به سرعت و بطور مؤثری باعث نرم شدن و حتی له شدن گوشت می‌گردد. مشاهد این اثر و عدم وجود تحقیقات و مطالب منتشر شده در این مورد ما را بر آن داشت تا با انجام این تحقیق در محیط آزمایشگاه بر روی حیوانات از اثر بخشی آن آگاهی یابیم.

مواد و روش‌ها: ۳۵ موش آزمایشگاهی نر در سه گروه آزمایش G1، شاهد G2 و شاهد G3 مورد بررسی قرار گرفتند. تحت بیهوشی عمومی، سوختگی محدود درجه ۳ در ناحیه پشت هر سه گروه بصورت یکسان ایجاد شد. گروه آزمایش به وسیله عصاره کبوی و گروه کنترل به وسیله ماده بدون کبوی روزانه پانسمان گردید و بصورت هفتگی زخم‌ها معاینه و از آنها فتوگرافی تهیه شد. در روز بیستم مطالعه بیوپسی از لبه زخم‌های گروه‌های G1 و G2 برداشته شده و تمام موش‌های در گروه‌های G1 و G2 به روش استاندارد معدوم گردید. پنج موش در گروه G3 تا پایان جدا شدن Scab نگهداری شدند.

یافته‌ها: در گروه آزمایش، اسکار در تمامی موش‌ها به طور کامل کنده شده بود، حال آنکه در گروه کنترل فقط دو عدد از موش‌ها فاقد اسکار بودند و این از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است ($P < 0.001$). میانگین سطح مقطع زخم در گروه آزمایش $212/3869 \pm 88/80938 \text{ mm}^2$ و در گروه کنترل $388/4749 \pm 140/6967 \text{ mm}^2$ بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.001$). به این ترتیب سطح مقطع زخم در هر دو گروه مورد آزمایش بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کمتر بود. در گروه G3 پوست زخم‌ها بین روزهای ۳۰ الی ۴۲ بطور خودبخودی از بستر زخم‌ها جدا شدند، حال آنکه این اتفاق در گروه آزمایش قبل روز بیستم انجام پذیرفت. در بررسی پاتولوژیک تفاوت مهمی در بین دو گروه وجود نداشت ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: دبریدمان، ایجاد اپیتلیوم جدید و انقباض زخم در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل سریعتر و بهتر بوده است به دنبال دبریدمان آنزیماتیک سریع، بهبود زخم پیشرفت مناسبی داشته است و هیچ اثری از تخریب بافت سالم وجود نداشته است.

واژه‌های کلیدی: میوه کبوی، دبریدمان آنزیماتیک، ترمیم زخم

* نویسنده پاسخگو: دکتر فرهاد حافظی

تلفن: ۲۲۲۵۰۶۲۳

Email: info@drhafezi.com

* دانشیار گروه جراحی ترمیمی و پلاستیک، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه، بخش جراحی ترمیمی و پلاستیک

** دستیار گروه جراحی ترمیمی و پلاستیک، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه، بخش جراحی ترمیمی و پلاستیک

*** دامپزشک، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف

و بدون محدودیت در مصرف آب و غذا به صورت جداگانه و مجزا نگهداری گردیدند.

قبل از انجام آزمایش کلیه موش‌ها با استفاده از تزریق عضلانی Xylazine (10 mg/kg) به همراه Ketamin (75 mg/kg) بیهوش گردیده و سپس به وسیله دستگاه الکتریکی استاندارد موهای ناحیه پشت از حد فاصل گردن تا قسمت میانی پشت به طور کامل اصلاح گردید (تصویر ۱).



تصویر ۱- موش‌ها بعد از بیهوشی و اصلاح

استامپ مسی به ابعاد $4 \times 2 \times 1$ سانتیمتر با دسته غیر هادی به مدت ۲۰ دقیقه در آب جوش ۹۴ درجه قرار داده شد (تصویر ۲) و سپس به مدت ۳۰ ثانیه در پشت موش در وضعیت بیهوش قرار گرفت، به این ترتیب سوختگی درجه ۳ استاندارد در ناحیه پشت موش ایجاد گردید.



تصویر ۲- ابعاد پروب مسی جهت ایجاد سوختگی درجه ۳

پدید آمدن داروها از گیاهان سابقه بسیار قدیمی دارد. استفاده از گیاهان، عصاره‌های گیاهی و سایر فرآورده‌های گیاهی جهت درمان بریدگی، زخم‌ها و سوختگی در بسیاری از کشورها سابقه دیرینه دارد.^۱ هم سیستم‌های غربی و هم طب سنتی هر دو از کمبود منابع و اطلاعات در زمینه ترمیم زخم رنج می‌برند. تحقیقات بر روی عوامل مؤثر بر ترمیم زخم یکی از زمینه‌های پیشرفته علوم بیومدیكال می‌باشد. در کشورهایی مانند هندوستان و چین که طب سنتی از سابقه دیرینه و قدرتمندی برخوردار است، اطلاعات ارزشمندی در زمینه استفاده از بسیاری از گیاهان ناشناخته و جنگلی در درمان زخم‌ها وجود دارد.^۱

میوه کیوی (*Actinidia Deliciosa*)، ابتدا از دره Yangtze در چین در سال ۱۹۰۶ به نیوزلند برده شد و در آنجا کشت داده شد. این میوه به صورت خام سرشار است از Actinidin که یک آنزیم پروتئولیتیک از خانواده Thiol Proteases مانند پاپاین می‌باشد، این ماده به صورت تجاری به عنوان یک نرم کننده گوشت در دسترس می‌باشد.

استفاده از کیوی در هرگونه دسر شامل مواد لبنی و یا با پایه ژلاتین می‌تواند به سرعت باعث حل شدن پروتئین کلژن و مایع شدن دسر گردد. حرارت دادن کیوی به دلیل دنا توره کردن آنزیم آن می‌تواند مانع این خاصیت پروتئولیتیک کیوی شود. قرار دادن کیوی در مجاورت گوشت می‌تواند باعث نرم شدن و له شدن گوشت و آماده‌سازی آن جهت طبخ گردد.

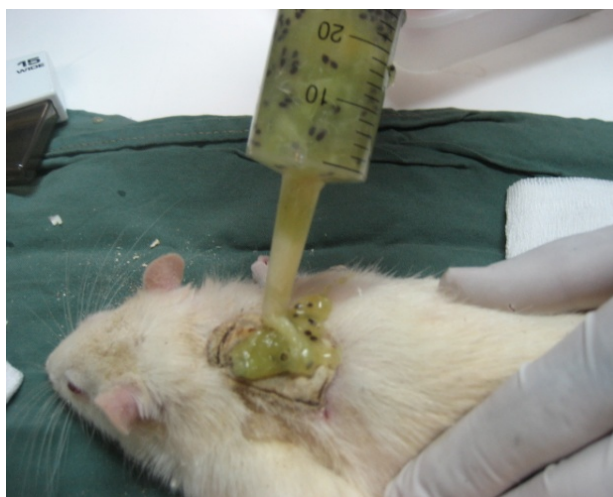
با توجه به این خواص کیوی تصمیم گرفته شد تا اثرات پروتئولیتیک این ماده طبیعی را در درمان زخم‌های سوختگی عمیق مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

با حفظ قواعد و ضوابط و توصیه‌های کمیته تحقیقات بیمارستان و توصیه‌های دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تعداد ۳۵ موش آزمایشگاهی (Male Sprague-Dawley Rat) با وزن تقریبی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم و سن تقریبی ۸ تا ۱۰ هفته درسه گروه مورد آزمایش قرار گرفتند. گروه آزمایش، گروه G1 و دوگروه شاهد، G2 و G3 نامیده شدند. کلیه موش‌ها طبق ضوابط آزمایشگاهی استاندارد



تصویر ۴ الف

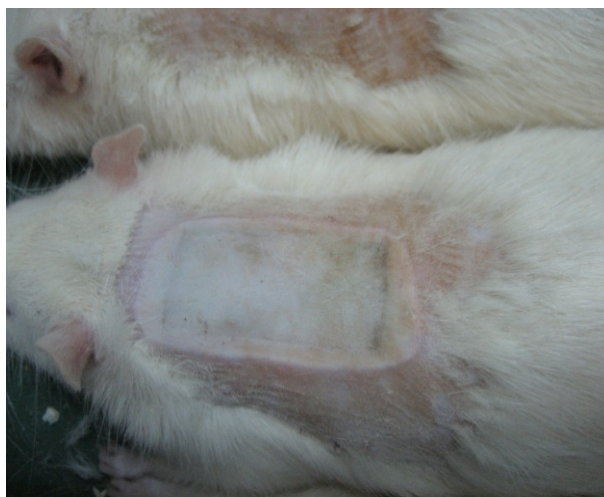


تصویر ۴ الف و ب - روش پانسمان با عصاره کیوی

فرآورده A: عصاره خالص کیوی (میوه کیوی توسط دستگاه Mixer کاملاً له شده و عصاره حاصله مورد استفاده قرار می‌گیرد).

فرآورده B: امولسیون کننده (۱۲۲۰) (Emulsifier, WITCONATE P 1220 EH, Akzo Nobel Surface Chemistry ABSE 444 85 Stenungsund, Sweden)

موش‌ها به دو گروه تقسیم گردیدند. گروه اول، G1، گروه مورد آزمایش بودند که به وسیله فرآورده A (عصاره خالص کیوی) بصورت روزانه پانسمان گردیدند و گروه دوم، G2 و G3 یا گروه‌های شاهد بودند که به وسیله فرآورده B (امولسیون کننده) پانسمان می‌گردیدند. پانسمان به وسیله گاز استریل و Stapler صورت می‌گرفت (تصاویر ۳ و ۴).



تصویر ۳ الف - وضعیت زخم بلافاصله پس از ایجاد سوختگی درجه ۳



تصویر ۳ ب - نحوه پانسمان Rat با Stapler

دکتر فرهاد حافظی - تعیین اثرات ماکروسکوپیک کیوی بر ...



تصویر ۵- وضعیت زخم در هفته اول سوختگی و فتوگرافی با Scale

کلیه موش‌ها به صورت روزانه مورد بازدید قرار گرفته و به وسیله سرنگ گاوآژ ۵۰ سی‌سی سطح زیر پانسمان در گروه G1 به وسیله فرآورده A و در گروه G2 به وسیله فرآورده B به طور کامل پانسمان‌ها می‌گردید، به طوری که سطح زخم در تماس کامل با فرآورده قرار گیرد. در فواصل یک هفته‌ای تحت بیهوشی پانسمان‌ها باز و زخم‌ها مورد بررسی قرار می‌گرفت، از کلیه زخم‌ها فتوگرافی تهیه و وضعیت جدا شدن اسکار مورد بررسی قرار می‌گرفت. پانسمان مجدداً صورت گرفته و مطالعه تا روز بیستم ادامه یافت. کلیه فتوگرافی‌ها با استفاده از Scale صورت گرفت (تصویر ۵).



تصویر ۶- مقایسه زخم‌ها در روز بیستم مطالعه: در گروه شاهد (G2) بجز Rat شماره ۱ و ۱۰ بقیه پوست زخم‌ها محکم به سطح زخم چسبیده و ابعاد زخم‌ها تغییر محسوسی نکرده‌اند. در گروه آزمایش (G1) کلیه پوست زخم‌ها از سطح زخم‌ها جدا شده و زخم‌ها بطور واضح کوچکتر شده‌اند.

سدیم (به مقدار ۳۰ mg/kg) معدوم گردیدند. کلیه فتوگرافی‌ها با استفاده از Scale صورت گرفت (تصویر ۵) و نمونه‌های برداشته شده توسط پاتولوژیست از نظر تعداد عروق خونی (Blood Vessel Count)، رسوب کلاژن در بستر زخم (Wound Base Collagen Precipitation)، درجه التهاب حاد (Acute Inflammation Level) و درجه التهاب مزمن

در روز بیستم مطالعه تمام موش‌ها بیهوش گردیده و پانسمان‌ها باز شدند. هر گروه به طور جداگانه‌ای از نظر وضعیت زخم بررسی و فتوگرافی‌های جداگانه‌ای تهیه شد. در پایان مطالعه پس از برداشتن بیوپسی از لبه زخم‌های گروه‌های G1 و G2 تمام موش‌ها در این دو گروه به روش استاندارد با استفاده از تزریق داخل پری‌توئن تیوپنتال



تصویر ۷- میزان چسبندگی اسکار به بستر زخم در روز بیستم، در گروه شاهد.

از آزمون Kolmogorov-Smirnov جهت تعیین وضعیت توزیع متغیر سطح مقطع زخم استفاده شد. جهت تعیین برابری واریانس‌ها از آزمون Leven استفاده شد. در نهایت اینکه با انجام آزمون Independent sample T-test اختلاف دو گروه از لحاظ آماری معنادار مشاهده شد ($P < 0.001$). به این ترتیب می‌توان گفت که در گروه آزمایش که با عصاره کیوی پانسمان گردیده‌اند، سطح مقطع زخم به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کمتر بوده است. به عبارت دیگر انقباض زخم بهتر صورت گرفته و زخم این گروه در روز بیستم نسبت به گروه شاهد کوچکتر شده است. در گروه G3 پوست زخم بین روزهای ۳۰ الی ۴۲ بطور خودبخودی از بستر زخم‌ها جدا شدند، حال آنکه این اتفاق در گروه آزمایش قبل از روز بیستم انجام پذیرفت. هر چند این

(Chronic Inflammation Level) مورد بررسی قرار گرفتند. پنج موش در گروه G3 تا پایان جدا شدن پوست زخم نگهداری شدند.

نتایج و تحلیل آماری

مطالعه انجام شده، یک مطالعه تجربی (Experimental) است که بر روی نمونه حیوانی از نوع موش (Male Sprague-Dawley) انجام شده است. در این مطالعه دو گروه موش مورد بررسی قرار گرفته‌اند. گروه G1 شامل ۱۵ موش، گروه آزمایش بوده که به وسیله عصاره میوه کیوی پانسمان گردیدند. گروه G2 و G3 شامل ۱۵ و ۵ موش گروه‌های شاهد هستند و به وسیله فرآورده B پانسمان گردیدند. لازم به ذکر است که در هفته اول مطالعه یک موش از گروه G1 (شماره ۲۵) به دلیل نامشخص از بین رفت و از مطالعه کنار گذاشته شد. این دو گروه در روز بیستم مطالعه از نظر وجود یا عدم وجود اسکار و Slough شدن اسکارها و نیز از نظر وسعت زخم با هم مورد مقایسه قرار گرفتند. در گروه G2 که به وسیله فرآورده B پانسمان شدند، بجز دو مورد موش شماره ۱ و ۱۰ کلیه اسکارها کاملاً محکم به بستر زخم چسبیده بودند (تصویر ۶) به گونه‌ای که شدت چسبندگی آنقدر زیاد بود که امکان بلند کردن موش از محل اسکارها از روی زمین در وضعیت بیهوشی بود (تصویر ۷) حال آنکه در گروه G1 که به وسیله عصاره میوه کیوی پانسمان گردیدند کلیه اسکارها از بستر زخم جدا شده بودند.

جهت تعیین میزان اختلاف بین دو گروه، از آزمون Chi-square استفاده شد. با انجام این آزمون و با $P < 0.001$ اختلاف بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار بود، به این ترتیب می‌توان گفت که استفاده از کیوی به طور معنی‌داری باعث Slough شدن اسکارها در گروه آزمایش و تسریع در این امر شده است. پس از معدوم نمودن موش‌ها به روش استاندارد اقدام به جداسازی اسکارها از ناحیه پشت موش‌ها در گروه G2 گردید و سپس از تمام موش‌ها فتوگرافی دیجیتال همراه با Scale صورت گرفت، سپس با استفاده از نرم افزار Sigma Scan® PRO, Version 5.0 اقدام به اندازه‌گیری سطح مقطع زخم در تمام موش‌ها بر اساس میلی‌متر مربع گردید. داده‌های متغیرهای فوق وارد نرم افزار آماری SPSS شد. میانگین سطح مقطع زخم در گروه G1 (Intervention) برابر ۲۱۲/۳۸۶۹ با انحراف معیار ۸۸/۸۰۹۳۸ و در گروه G2 کنترل برابر ۳۸۸/۴۷۴۹ با انحراف معیار ۱۴۰/۶۹۶۷ محاسبه شد.

گروه به علت کم بودن تعداد در مطالعات آماری قرار نگرفت، اما نتایج آن گواه بر تأثیر اثر کیوی بر جدا شدن سریعتر پوست زخم‌ها است. بررسی زخم‌ها از نظر آسیب شناسی تعداد عروق خونی (Blood Vessel Count)، رسوب کلاژن در بستر زخم (Wound Base Collagen Precipitation)، درجه التهاب حاد (Acute Inflammation Level) و درجه التهاب مزمن (Chronic Inflammation Level) نشان دهنده تفاوت مهمی در بین دو گروه نبوده و در هیچ یک از متغیرهای فوق اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

بحث

برخورد با زخم‌های سوختگی درجه ۲ و ۳ روش‌های متفاوتی دارد. امروزه اکسزیون سریع و وسیع به همراه گرافت، روش استاندارد در برخورد با اینگونه زخم‌هاست.^۲ روش درمان هرچه که باشد دبریدمان یک جزء جدایی‌ناپذیر آن است که این عمل به دو صورت مکانیکی و شیمیایی (آنزیماتیک) امکان‌پذیر است. سابقه دبریدمان آنزیماتیک زخم‌ها با استفاده از آنزیم‌هایی با منشأ گیاهی یا باکتریال به حدود ۶۰ سال قبل و زمان جنگ جهانی دوم باز می‌گردد.^۳ در بررسی مدلاین مطالب زیادی در مورد کاربرد مواد با منشأ گیاهی و باکتریال در دبریدمان زخم‌ها وجود دارد ولی در ارتباط با کیوی هیچ بررسی صورت نگرفته است. اخیراً Ramundo و همکارانش در استفاده از یک ماده محتوی کلاژناز در بافت‌های نکروزه و اسکارهای سوختگی نتایج خوبی را گزارش کرده‌اند.^۴ همچنین محققین آلمانی توانسته‌اند با استفاده از دبریدمان آنزیماتیک و مکانیکی زخم‌ها و کاهش توکسین‌های باکتریال زخم‌ها مورتالیتی و موربیدیتی را در زخم‌های ناشی از سوختگی کاهش دهند.^۵ در یک مطالعه دیگر با استفاده از پمادهای حاوی کلاژناز در زخم‌های مزمن و سوختگی‌های محدود در بیماران سرپایی هزینه‌های ناشی از درمان کاهش یافته و میزان رضایت‌بخشی بیماران در سطح بالایی گزارش شده است.^۶ حتی در نوزادان نارس و کودکان که اکسزیون نسوج به روش جراحی توأم با خطرات بالایی می‌باشد، ترکیبی از کلاژناز به همراه پروتئازها باعث کاهش ریسک خونریزی و بیهوشی و دبریدمان رضایت‌مندی شده است.^۷ Bromelain یک آنزیم پروتئاز می‌باشد که از آناناس (Ananas Sativus) استخراج می‌گردد و خواص ضد التهابی نیز دارد. استفاده از این ماده در یک پماد به نام دبریداز (Debridase) با اثربخشی سریع، قابل اطمینان و بدون عوارض ثابت شده است. این ماده می‌تواند

اسکار سوختگی را در مدت ۴ ساعت لیز نموده و بافت‌های نکروزه و مرده را بدون آسیب به سطوح در حال ترمیم زیر زخم بطور کامل از بین ببرد.^{۸-۱۱} یک مطالعه بروی ترکیب سولفات پلی‌میکسین B و کلاژناز و مقایسه آن با سیلورسولفادیازین به تنهایی مفید بودن کلاژناز ترکیب اول را مشخص نموده است.^{۱۲} ترکیباتی نظیر Collagenase Clostridiopeptidase A¹³ (CCA) و Ananain-Based Cystin Protease¹⁴، با اثرات قابل توجهی در مقالات ذکر گردیده است. مقالات قابل توجهی در مورد اثرات انتخابی آنزیم پروتئاز بر روی دبریدمان بافت‌های نکروزه و عدم تأثیر بر روی بافت‌های سالم زیرین در روند ترمیم سوختگی در انسان وجود دارد.^{۱۶} در همین زمینه مطالعات فراوانی نیز بر روی زخم‌های حیوانی به صورت Invivo و Invitro صورت گرفته است.^{۱۷} بجز موارد آلرژی آن هم بیشتر در کودکان و کسانی که به Latex، Papaya و آناناس حساسیت دارند، هیچ عارضه‌ای در مورد مصرف کیوی گزارش نشده است.^{۱۸،۱۹} اثر کلاژناز کیوی اخیراً در مطالعات سلولی گزارش شده است ولی در مورد اثرات آن بر روی ترمیم زخم هیچ مطالعه‌ای صورت نگرفته است.^{۲۰} این ماده خوراکی مفید و با خواص پروتئولیتیک خود می‌تواند با دبریدمان شیمیایی زخم‌های سوختگی، مزمن و عمیق و به روند دبریدمان و آماده‌سازی بستر زخم، به درمان سرعت بیشتری داده و با توجه به روند بهبودی زخم‌ها در گروه آزمایش و بررسی آسیب‌شناسی، این دارو اثر منفی بر روند ترمیم زخم نداشته و باعث ایجاد مانعی در فعالیت سلول‌های التهابی نمی‌گردد. با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه، می‌توان شاهد تحول قابل توجهی در درمان اینگونه زخم‌ها باشیم.

نتیجه‌گیری

دبریدمان، تشکیل اپیتلیوم جدید و انقباض زخم در گروه مداوا شده با کیوی سریعتر و بهتر صورت گرفته است و هیچ گونه اثری از خواص نامطلوب کیوی بر روی بستر زخم، ترمیم زخم و بررسی میکروسکوپیکی مشاهده نگردیده بلکه استفاده از کیوی باعث تسریع در تشکیل اپیتلیوم جدیدتر گردید. نتایج امیدوار کننده این مطالعه می‌تواند به استفاده از کیوی در درمان زخم‌های مزمن که روند بهبود طولانی دارند نیز کمک کند. قدم بعدی در این مطالعه بررسی این اثرات در یک مطالعه کنترل شده بر روی انسان و نیز زخم‌های مزمن مانند زخم بستر، زخم دیابتی و زخم‌های ناشی از نارسایی‌های وریدی می‌باشد. با توجه

استفاده از این فراورده می‌تواند باعث کاهش هزینه درمان سوختگی گردد. تسریع در تشکیل اپیتلیوم جدید و انقباض سریعتر زخم می‌تواند نشانگر عدم آسیب‌رسانی کیوی به نسج نرمال و بستر زیرین زخم باشد.

به نتایج بدست آمده می‌توان گفت که کیوی باعث تسریع جدا شدن اسکار از بستر زخم می‌گردد که با توجه به عدم نیاز به جراحی و خونریزی و موارد کاربرد آن در سوختگی‌های محدود درجه ۲ عمقی و درجه ۳ می‌تواند حائز اهمیت تلقی شود.

Abstract:

**Determination of the Macroscopic Effect of Kiwi Fruit on
Wound Healing in Rats
(A New Effective Drug for the Treatment of Deep Chronic Wounds)**

Hafezi F. MD, FACS^{}, Elmi Rad H. MD^{**}, Pedram M.S. MD, Vet^{***}*

(Received: 28 Nov 2008 Accepted: 27 March 2009)

Introduction & Objective: Actinidia deliciosa (kiwi fruit) is used as a meat tenderizer. It acts rapidly and efficiently to soften meat and even to crush it, if it is allowed to work for more than a few hours. Observing this effect and considering the lack of studies addressing this subject in the literature, the authors decided to investigate the use of this natural remedy in an animal model.

Materials & Methods: Thirty-five male rats were divided randomly into three groups. Under general anesthesia, a limited standard 3rd degree burn was produced on the back of each rat. For the intervention group (G1, 15 rats), the wounds were covered with fresh kiwi fruit; for control groups 2 and 3 (G2, 15 rats; G3, 5 rats), the dressing was a neutral ointment (Emulsifier the 1220). Weekly wound observations were documented for all groups. Groups 1 and 2 were sacrificed on the day 20th, and the group 3 was kept alive until complete eschar separation. The wounds of groups 1 and 2 were excised in full thickness and underwent to microscopic evaluation.

Results: On the day 20th, all eschars had become detached and fallen off in the intervention group (G1), whereas in groups G2 and G3 the eschars were still firmly attached to the base of the wounds (except in two rats of group G2). This finding was statistically significant ($P < 0.001$). The average wound surface area in group G1 was $212.3869 \pm 88.80938 \text{ mm}^2$, whereas in the group G2 it was $388.4749 \pm 140.6967 \text{ mm}^2$. Thus, the wound surface area was significantly ($P < 0.001$) smaller in the intervention group. The eschars in the group G3 were separated spontaneously between days 30th and 42nd, while in all the rats of the kiwi-treated group, this phenomenon occurred before the day 20th. The pathologic study revealed no considerable differences between groups G1 and G2 ($P < 0.05$).

Conclusions: Debridement, neo-epithelialization and scar contraction were faster in the kiwi-treated group than in the untreated group. Following rapid enzymatic debridement, healing appeared to progress normally, with no evidence of damage to the adjacent healthy tissue.

Key Words: Kiwi Fruit, Enzymatic Debridement, Wound Healing

* Associate Professor of Plastic Surgery, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Hazrate Fateme Hospital, Tehran, Iran

** Resident of Plastic Surgery, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Hazrate Fateme Hospital, Tehran, Iran

*** Veterinarian, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

References:

1. Kumar. B, Vijayakumar. M, Govindarajan. R, Ethnopharmacological approaches to wound healing-exploring medicinal plants of India, *Journal of Ethnopharmacology* 114(2007), 103-113.
2. Sundararajam, V. Madibally, Vered Solomon, Richard, N. Mitchell: Influence of Insulin therapy on burn wound healing in rats. *Journal of surgical research* 109, 92-100(2003).
3. Klasen HJ: A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds. *Burns*. 2000 May; 26(3): 207-22.
4. Ramundo J, Gray M. Enzymatic wound debridement. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2008 May-Jun; 35(3): 273-80.
5. Wilder D, Rennekampff HO. Debridement of burn wounds: rationale and options. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2007 Oct; 39(5): 302-7. German.
6. Marazzi M, Stefani A, Chiaratti A, Ordanini MN, Falcone L, Rapisarda V. Effect of enzymatic debridement with collagenase on acute and chronic hard-to-heal wounds. *J Wound Care*. 2006 May; 15(5): 222-7.
7. Tiras U, Erdevi O, Karabulut AA, Dallar Y, Eksioğlu HM *Pediatr Dermatol*. Debridement via collagenase application in two neonates. 2005 Sep-Oct; 22(5): 472-5.
8. Krieger Y, Rosenberg L, Lapid O, Glesinger R, Bogdanov-Berezovsky A, Silberstein E, Sagi A, Judkins K *J Trauma*. Escharotomy using an enzymatic debridement agent for treating experimental burn-induced compartment syndrome in an animal model. 2005 Jun; 58(6): 1259-64.
9. Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Krieger Y, Silberstein E, Sagi A, Judkins K, Singer. AJ; Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn debridement: a preliminary report. *Burns*. 2004 Dec; 30(8): 843-50.
10. Ahle NW, Hamlet MP. Enzymatic frostbite eschar debridement by bromelain. *Ann Emerg Med*. 1987 Sep; 16(9): 1063-5.
11. Houck JC, Chang CM, Klein G. Isolation of an effective debriding agent from the stems of pineapple plants. *Int J Tissue React*. 1983; 5(2):125-34.
12. Soroff HS, Sasvary DH; Collagenase ointment and polymyxin B sulfate/bacitracin spray versus silver sulfadiazine cream in partial-thickness burns: a pilot study: *J Burn Care Rehabil*. 1994 Jan-Feb; 15(1): 13-7.
13. Ozcan C, Ergün O, Celik A, Cördük N, Ozok G. Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns. *Burns*. 2002 Dec; 28(8): 791-4.
14. Orgill DP, Liu PY, Ritterbush LS, Skrabut EM, Samuels JA, Shames SL. Debridement of porcine burns with a highly purified, ananain-based cysteine protease preparation. *J Burn Care Rehabil*. 1996 Jul-Aug; 17(4): 311-22.
15. Nanney LB, Fortney DZ, Durham DR. Effect of vibriolysin, an enzymatic debriding agent, on healing of partial-thickness burn wounds. *Wound Repair Regen*. 1995 Oct-Dec; 3(4): 442-8; discussion 540-1.
16. Müller FE; Debridement of burns with proteolytic enzymes from *Bacillus subtilis* *Z Plast Chir*. 1979 Dec; 3(4): 197-206.
17. Durham DR, Fortney DZ, Nanney LB. Preliminary evaluation of vibriolysin, a novel proteolytic enzyme composition suitable for the debridement of burn wound eschar. *J Burn Care Rehabil*. 1993 Sep-Oct; 14(5): 544-51.
18. Lucas JS, Grimshaw KE, Collins K, Warner JO, Hourihane JO. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul; 34(7): 1115-21.
19. Pastorello EA, Conti A, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Ansaloni R, Ispano M, Incorvaia C, Giuffrida MG, Ortolani C. Identification of actinidin as the major allergen of kiwi fruit. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Apr; 101(4 Pt 1): 531-7.
20. Mostafaie A, Bidmeshkipour A, Shirvani Z, Mansouri K, Chalabi M. Kiwifruit actinidin: a proper new collagenase for isolation of cells from different tissues. *Appl Biochem Biotechnol*. 2008 Feb; 144(2): 123-31.