

بررسی اثر پانسمان الکترورسی شده حاوی کورکومین در ترمیم زخم موش صحرائی

دکتر رضا حسامی*، دکتر محمدجواد فاطمی**، دکتر نوراحمد لطیفی**

چکیده:

زمینه و هدف: امروزه زخم و ترمیم آن از نظر اهمیت، جایگاه خاصی را به خود اختصاص داده است. التیام زخم فرایندی پیچیده و منظم است و مستلزم تعامل بین انواع مختلف سلول‌ها، پروتئین‌های ساختمانی، فاکتورهای رشد و پروتئینازها می‌باشد. سلول‌های ماست سل، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها نقش مهمی در ترمیم زخم دارند. اخیراً از فرآیند الکترورسی به عنوان فناوری تولید نانوالیاف که می‌تواند شرایط مشابه ماتریکس خارج سلولی را فراهم کند، استفاده‌های زیادی می‌شود. با توجه به خواص ضد باکتریایی آنتی‌اکسیدان کورکومین برای بهبود زخم و همچنین ویژگی‌های داربست نانوالیاف پلیکاپرولاکتون به روش الکترورسی مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر پانسمان مذکور در زخم‌های مدل حیوانی موش صحرائی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه حیوانی که از نوع تجربی بوده است، از 48 موش صحرائی مذکر نژاد اسپراگ - داوولی با وزن حدود 300-350 گرم استفاده شد. موش صحرائی‌ها به طور تصادفی به 4 گروه تقسیم شدند. بعد از بیهوشی در شرایط استریل زخم 5/1 در 5/1 سانتی‌متر در پشت موش صحرائی ایجاد شد. سپس پانسمان بصورت تای اور در گروه اول پلی کاپرولاکتون + 5% کورکومین، گروه دوم پلی کاپرولاکتون + 16% کورکومین در گروه سوم پلی کاپرولاکتون خالص بدون کورکومین و در گروه چهارم (کنترل) پانسمان با گاز استریل تا 20 روز انجام شد. هر 5 روز یک بار تعویض پانسمان انجام شد و در روزهای 5، 10، 15 فتوگرافی انجام شد و نتایج عکس‌ها توسط نرم افزار Image J آنالیز گردید. در روز 20 نیز نمونه‌ها جهت بررسی هیستوپاتولوژی مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار اس پی اس ویرایش 19 بررسی شد. از آزمون تی مقایسه میانگین‌های دو گروه مستقل و برای بررسی روند تغییرات در گروه‌ها و مقایسه آنها از آزمون آنالیز واریانس اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد.

یافته‌ها: در مورد بررسی سطح زخم در زمان‌های مختلف، بین دو فاکتور زمان و گروه، اثر متقابل Interaction معناداری وجود ندارد ($P=0.075$). نتایج به دست آمده از مقایسات دو به دو برای زمان‌های مختلف با ادجاست بنفرونی، نشان می‌دهد که همه مقایسات بین زمان‌های اندازه‌گیری در مطالعه معنادار بوده و بیشترین مقدار اختلاف میانگین‌های برآورد شده در زمان‌های مختلف، مربوط به مقایسه روزهای 20 و 0 بوده است. از نظر امتیاز کلی پاتولوژی و متغیرهای پاتولوژی بین گروه‌ها اختلاف آماری معناداری وجود نداشته است.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که داربست پلی کاپرولاکتون تهیه شده به روش الکترورسی و با پایه کورکومین، زیست سازگاری مناسبی داشته و هیچگونه عارضه‌ای از خود نشان نداده است.

واژه‌های کلیدی: پانسمان الکترورسی شده، کورکومین، ترمیم زخم

نویسنده پاسخگو: دکتر نوراحمد لطیفی

تلفن: 88714957

E-mail: Dr.noorahmadlatifi@yahoo.com

* دستیار گروه جراحی پلاستیک و زیبایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه (س)

** استاد گروه جراحی پلاستیک و زیبایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه (س)

تاریخ وصول: 1400/01/23

تاریخ پذیرش: 1400/04/28

زمینه و هدف

انسان از زمانی که پا به عرصه حیات گذاشت در معرض سوانح طبیعی، جراحات و ابتلا به زخم بوده است. بنابراین مراقبت از زخم و نحوه ترمیم آن از مهمترین مسائل بشر محسوب می‌شده تا از عوارضی همچون عفونت، محدودیت حرکتی، کوتاهی بافت، اسکارهای محدود کننده، مشکلات زیبایی و عوارض ناخواسته ناشی از آن جلوگیری کند. با شناسایی مراحل اختصاصی ترمیم زخم و مکانیسم‌های مؤثر بر روند التیام می‌توان به ترمیم و درمان زخم کمک نمود.¹

روش‌های درمان زخم در طی زمان دستخوش تغییرات زیادی شده است. امروزه زخم و ترمیم آن از نظر اهمیت، جایگاه خاصی را به خود اختصاص داده است. التیام زخم فرایندی پیچیده و منظم است و مستلزم تعامل بین انواع مختلف سلول‌ها، پروتئین‌های ساختمانی، فاکتورهای رشد و پروتئینازها می‌باشد. سلول‌های ماست سل، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها نقش مهمی در ترمیم زخم دارند.²

در ناحیه زخم، سیستم گردش خون متحمل آسیب زیادی شده و سبب ارسال پیام از سلول‌های آسیب دیده و نهایتاً منجر به رگ زایی جدید شده و در این راستا فیبروبلاست‌ها با ایجاد چارچوب پیوندی رگ‌های خونی جدید را حمایت می‌کنند.³ به طور کلی هر عاملی که رگ زایی را افزایش دهد، موجب تسریع بهبود زخم می‌شود. روند التیام زخم معمولاً بر اساس منطقه‌ای از زخم که توسط بافت گرانوله ترمیم شده و میزان گسترش و تجدید اپیدرم و بافت همبند، آنژیوژنز، پدیدار شدن کلاژن و پروتئوگلیکان‌ها سنجیده می‌شود.^{4,5}

پانسمان‌هایی که جهت زخم‌ها بکار می‌روند، بسیار متنوع می‌باشند. پانسمان‌های سنتی، از مشتقات سلولز می‌باشند که موجب ممانعت از ورود عفونت خارجی به زخم و همچنین موجب جذب ترشحات زخم می‌شوند. پانسمان‌های نوین علاوه بر مزیت‌های پانسمان‌های سنتی، موجب محافظت بیشتر در برابر تروما، ایجاد محیط مرطوب جهت تسریع بهبود زخم و جلوگیری از ورود عفونت‌های اطراف زخم می‌گردند. پانسمان‌های نوین شامل انواع مختلفی از پانسمان شامل آلژینات، هیدروژل‌ها، فوم‌ها، الکتروژل‌ها و... می‌باشند.

در سال‌های اخیر مهندسی بافت به عنوان یک رشته آکادمیک فرصت بی‌ظنیری را برای پیشرفت و بهبودی

روش‌های درمانی جهت درمان بیماری‌ها و زخم‌های پوستی فراهم کرده است. مطالعات نشان می‌دهند استفاده از مهندسی بافت و سلول درمانی و تولید پوست مصنوعی نقش مؤثری در تسریع زخم داشته و سبب افزایش رگ زایی در محل آسیب دیده می‌گردد مهندسی بافت یکی از نویدبخش‌ترین راهکارهای ترمیم در حوزه مراقبت از سلامت انسان‌ها محسوب می‌شود. طراحی داربست، نقش تعیین کننده‌ای در این زمینه دارد.^{6,7}

داربست‌های نانوفیبروز با تشکیل شبکه‌ای از الیاف به هم تنیده شده با منافذ فراوان فضایی شبیه به ماتریکس خارج سلولی بدن برای سلول‌ها فراهم می‌کند که بر موفولوژی، جهت‌گیری، چسبندگی، مهاجرت، تکثیر، تمایز و عملکرد سلول‌ها مؤثر است.⁸

اخیراً از فرآیند الکتروریسی به عنوان فناوری تولید نانوالیاف که می‌تواند شرایط مشابه ماتریکس خارج سلولی را فراهم کند، استفاده‌های زیادی می‌شود. علاوه بر اهمیت ایجاد ساختار مناسب مشابه با ماتریکس خارج سلولی، نوع زیست مواد پلیمری استفاده شده در تولید داربست‌های نانولیفی نیز از اهمیت زیادی برخوردار است. پلیمرهای طبیعی مانند کیتین، کیتوسان به دلیل خواص زیستی مناسب نظیر قابلیت زیست سازگاری و خواص ضد میکروبی و غیرسمی و ارتقای التیام زخم، در مصارف زیست پزشکی کاربرد زیادی دارد.⁹

به منظور ارتقای قابلیت الکتروریسی بطور عمده از پلیمرهای آبدوستی چون پلی وینیل الکل به شکل مخلوط با این پلیمر طبیعی استفاده می‌شود، این موضوع منجر به افزایش آبدوستی شبکه نانولیفی می‌شود. پوشش و پانسمان برای زخم‌های انسانی با هدف محافظت، خارج سازی عفونت و چرک، بازدارندگی از تهاجم میکروارگانیسم‌ها و بهبود ظاهر زخم ترمیمی انجام می‌شود. امروزه پانسمان‌های غشای نانولیفی الکتروریسی شده می‌تواند نیازهای مهم ترمیم را مانند امکان نفوذ گاز و محافظت از زخم در برابر عفونت و دهیدراسیون را تأمین نماید. پوشش زخم از نانوالیاف الکتروریسی شده فواید بسیار زیادی را نسبت به پوشش حاصله توسط فرایندهای معمولی در بردارد. نانوالیاف الکتروریسی شده با سطح بسیار زیاد و ساختار میکروسکوپی شان، به سرعت شروع به عبور سیگنال و جذب فیبروبلاست به لایه درم می‌نمایند که می‌تواند اجزای

یک گزینه برای حذف کردن خواص ناخواسته، فرمول بندی نانو ترکیبات دارویی از طریق الکتروریسی است. این تکنیک از صنعت نساجی بوده و به تازگی به عنوان وسیله‌ای جدید برای ساخت داربست‌های نانو برای پزشکی بازساختی و سیستم‌های کنترل شده برای اهداف درمانی به وجود آمده است. در الکتروریسی با استفاده از یک منبع با ولتاژ بالا، از محلول‌ها یا مواد مذاب پلیمری، با عبور از لوله‌های مؤبینه، در اثر حرکت سیال، با تبخیر و حرکت سیال باردار شده، نانوالیاف پلیمری تولید می‌شود.

بهترین مواد برای پوشش زخم باید زیست سازگار باشند و رشد لایه‌های درم واپیدرم را تسریع کند. خصوصیات دیگری که از یک پانسمن مطلوب انتظار می‌رود عبارتند از تسریع التیام زخم، نگهداری رطوبت زخم، تطابق، کنترل درد، کنترل بو، غیر آلرژن و غیر محرک بودن، نفوذپذیری به گاز، ایمنی، هزینه کم و اثر بخشی.^{19,20}

از میان نانوالیاف الکتروریسی شده زیست سازگار، نانوالیاف پلیکاپرولاکتون می‌تواند خصوصیات را که مورد علاقه برای کاربردهای پزشکی است، فراهم کند. با ترکیب خصوصیات عالی ذاتی پلیکاپرولاکتون با خصوصیات منحصر به فرد ساختار نانوالیافی، یک ماده امیدبخش را برای کاربردهای پزشکی فراهم می‌شود، به عبارت دیگر برای بازسازی هم بافت‌های سخت و هم بافت نرم بدن می‌تواند به کار گرفته شود. اندازه تخلخل و داشتن ساختار سه بعدی یک غشای نانوالیافی پلی کاپرولاکتون تقلیدی از ماتریس خارج سلولی طبیعی می‌باشد.²¹

نانوفیبروزها، که به عنوان فیلتر، الکترودها و داربست مهندسی بافت مورد استفاده قرار می‌گیرد، به عنوان موادی به شمار می‌روند که پتانسیل بهبودی زخم را دارا هستند. نانوفیبروزهای الکتروریسی شده، با منافذ بسیار زیاد، ساختار غیر بافتی و نفوذپذیری مناسب گاز، به عنوان پانسمن زخم استفاده می‌شود. نانوفیبرهای الکترواسپین شده کارآمد می‌توانند فرایند ترمیم زخم را با تأثیر بر فرایندهای تکثیر و تمایز بهبود بخشند. پانسمن‌های الکترواسپین به عنوان آنتی باکتریال، ضد عفونی، ضد اکسیدان و مسکن قوی تبدیل شده است.²²

دکتر رضا حسامی - بررسی اثر پانسمن الکتروریسی شده حاوی ...

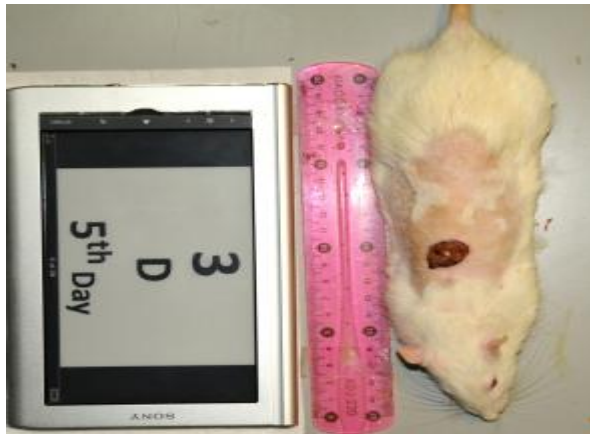
مهم ماتریکس خارج سلولی مانند کالژنوسیتوکین‌ها (یعنی فاکتورهای رشد و فاکتورهای آنژیوژنیک) را ترشح نماید که برای ترمیم بافت آسیب دیده استفاده می‌شود. غشای الکتروریسی شده همچنین برای اتصال و تکثیر سلولی در ترمیم زخم مؤثر است. ساختار متخلخل غشای نانوالیاف قابلیت زدودن چرک از روی زخم، کنترل آب از دست رفته توسط تبخیر از سطح پوست، قابلیت عبور اکسیژن و ارتقای تراوایی سیالات را دارد.¹⁰⁻¹²

زردچوبه ستاره درخشان در میان گیاهان دارویی گیاهان دارویی سنتی است. این سابقه طولانی در استفاده از داروهای سنتی در هند و چین دارد. سرخپوستان باستان خواص دارویی زردچوبه - یعنی کورکومین - چندین هزار ساله را شناخته‌اند.¹³

در ادبیات علمی، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد کورکومینویدها طیف وسیعی از فعالیت‌های زیست شناختی و دارویی را شامل فعالیت‌های ضد اکسید کننده، ضد التهابی، ضد باکتری، ضد قارچی، ضد انگلی، ضد موتازن، سرطان و خواص ضد التهابی می‌شوند. توانایی منحصر به فرد کورکومین برای کار کردن با بسیاری از راه‌های مختلف با ویژگی‌های آنتی اکسیدان و ضد التهابی فوق العاده آن می‌تواند تأثیر مثبتی در مبارزه با تقریباً هر بیماری شناخته شده داشته باشد.¹⁴

اسانس زردچوبه یک آنتی بیوتیک موضعی قوی است که به جلوگیری از عفونت و سپسیس در زخم کمک می‌کند. پتانسیل بهبود زخم کورکومین به اثرات بیوشیمیایی آن نظیر فعالیت ضد التهابی، ضد عفونی و آنتی اکسیدانی آن مربوط است.^{15,16} همچنین کورکومین به منظور بهبود زخم از طریق دخالت در بازسازی بافت، تشکیل بافت گرانوله و رسوب کلاژن فعالیت می‌کند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استفاده از کورکومین بر روی زخم نیز بازسازی اپیتلیال و افزایش فیبروبلاست پرولیفراتیو و تراکم عروقی را افزایش می‌دهد.¹⁷

با توجه به ناپایداری کورکومین و همچنین فرآوری زیستی پایین آن، روش‌های مختلفی جهت افزایش تأثیرات مثبت کورکومین در ترمیم زخم و همچنین کاهش توکسیسیتی آن بکار گرفته شده است.¹⁸



تصویر 1- فتوگرافی موش صحرایی‌ها در مجاورت خط کش

در روز 20 بعد از ایجاد زخم بیوپسی اکیزیونال جهت بررسی پاتولوژیک تهیه شد. بعد از رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین اپیتلیزاسیون مجدد، وجود سلول‌های التهابی حاد و مزمن، واسکولاریزاسیون، وجود کلاژن و جهت یابی آن مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس با نمره‌دهی موارد فوق، میزان ترمیم زخم در هر یک از گروه‌ها در روز بیستم تعیین شده و با یکدیگر مقایسه گردید.

داده‌های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار اس پی اس ویرایش 19 بررسی شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار محاسبه شدند. برای انجام تحلیل‌های آماری، از آنجا که توزیع نمونه‌ها براساس آزمون کولموگروف-اسمیرنوف در بین چهار گروه نرمال بود، از آزمون تی مقایسه میانگین‌های دو گروه مستقل و برای بررسی روند تغییرات در گروه‌ها و مقایسه آنها از آزمون آنالیز واریانس اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد.

در بررسی سطح زخم، برای آنالیز داده‌ها، از روش بررسی یافته‌های پاتولوژی، بعد از اسکوربندی یافته‌های پاتولوژی، تحلیل داده‌ها براساس آزمون کراسکال والیس انجام شد. میزان معناداری کمتر از 0/05 در نظر گرفته شده است.

با توجه به خواص ضد باکتریایی آنتی اکسیدان کورکومین برای بهبود زخم و همچنین ویژگی‌های داربست نانوالیاف پلیکاپرولاکتون به روش الکترورسی مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر پانسمان مذکور در زخم‌های مدل حیوانی موش صحرایی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعات حیوانی بوده که در سال 1397 در آزمایشگاه حیوانات بیمارستان حضرت فاطمه (س) تهران انجام شد. در این مطالعه از 48 موش صحرایی مذکر نژاد اسپراگ داوولی با وزن حدود 300-350 گرم استفاده شد. این مطالعه بر اساس استاندارد رعایت حقوق حیوانات دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گردید. بدین صورت که موش‌های صحرایی در قفس‌های جداگانه استاندارد با چرخه نوری 12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی و دمای 22-24 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. در این مدت حیوانات دسترسی کافی به آب و غذا داشتند.

پس از ایجاد بیهوشی عمومی با تزریق عضلانی کتامین 10% (70 mg/kg) (Alfasan Inc., Woerden, Netherland) و زایلازین 2% (9 mg/kg) (Alfasan Inc., Woerden, Netherland) در شرایط استریل بعد از تراشیدن موها در پشت موش‌های صحرایی، یک زخم 1/5 در 1/5 سانتی‌متر با استفاده از تیغ بیستوری سایز 10 ایجاد شد. سپس موش‌های صحرایی به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم‌بندی شدند. در گروه یک با نمد نانولیفی پلی کاپرولاکتون الکترورسی شده با 5 درصد وزنی از کورکومین اصلاح شده، گروه دو با نمد نانولیفی پلی کاپرولاکتون الکترورسی شده با 16 درصد وزنی از کورکومین اصلاح شده، گروه سوم با نمد نانولیفی پلی کاپرولاکتون خالص (بدون کورکومین) و گروه چهارم (کنترل) با گاز استریل تا 20 روز پانسمان انجام شد.

هر 5 روز یکبار تعویض پانسمان انجام شد و در روزهای 5، 10 و 15 به وسیله دوربین دیجیتال عکاسی کائن 110 IS IXUS با لنز Zoom Lens 5-20 mm 1: 2.8-5.8 در مجاورت خط کش مدرج در فاصله تقریبی 80 سانتیمتر فتوگرافی انجام شد (تصویر 1) و نتایج عکس‌ها توسط نرم افزار Image J, Version 1.45, (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) پایش شدند.

یافته‌ها

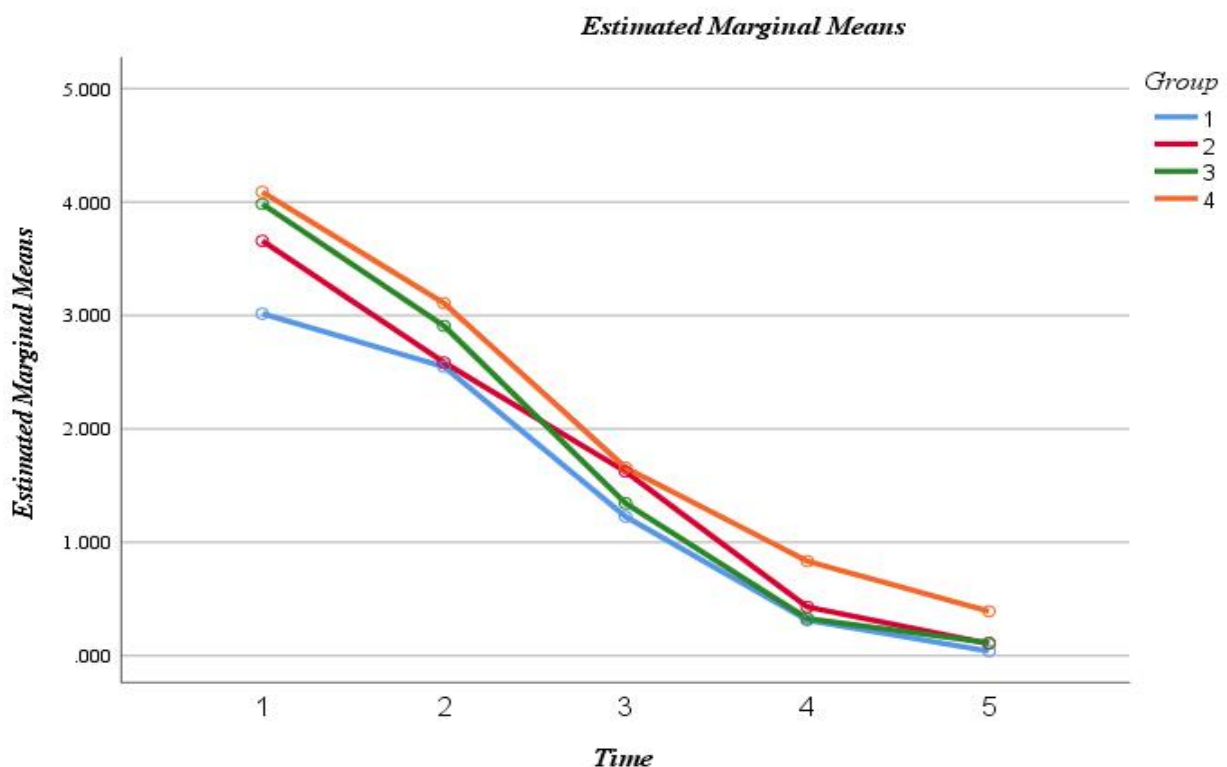
در گروه اول دو، در گروه دوم یک، و در گروه چهارم نیز دو سر از موش‌ها بعد از روز دهم تلف شده و از مطالعه خارج شدند. بنابراین اطلاعات مربوط به موش‌های باقیمانده در آنالیزها وارد گردید. در گروه اول (نمد نانولیفی پلی کاپرولاکتون الکتروریسی شده با 5 درصد وزنی از کورکومین اصلاح شده) میانگین سطح زخم در روز صفر $2/96 \pm 0/42$ بوده که روز بیستم به میزان $0/03 \pm 0/06$ رسیده است. در گروه دوم (نمد نانولیفی پلی کاپرولاکتون الکتروریسی شده با 16 درصد وزنی از کورکومین اصلاح شده) میانگین سطح زخم در روز صفر $3/54 \pm 0/38$ بوده که روز بیستم به میزان $0/11 \pm 0/08$ رسیده است. در گروه سوم (نمد نانولیفی پلی کاپرولاکتون خالص (بدون کورکومین) میانگین سطح زخم در روز صفر $3/84 \pm 0/60$ بوده که روز بیستم به میزان $0/11 \pm 0/12$ رسیده است. در گروه کنترل (پانسمان با گاز استریل) میانگین سطح زخم در روز صفر $3/77 \pm 0/65$ بوده که روز بیستم به میزان $0/43 \pm 0/39$ رسیده است.

برای آنالیز داده‌ها، پس از بررسی پیش فرض‌ها، از روش Two-way Repeated Measures ANOVA استفاده شد. نتایج آنالیزها نشان می‌دهند که بین دو فاکتور زمان و گروه، اثر متقابل معناداری وجود ندارد ($P = 0.075$).

جدول 1 - بین زمان و گروه، اثر متقابل معناداری وجود ندارد

متغیر	ارزش پی	مربع پارشیل اتا
گروه	0/069	0/319
زمان	<0/001	0/990

همانطور که در جدول بالا مشخص است، اثر معناداری بین گروه‌های مختلف دیده نشده ($P\text{-value}=0.069$) در حالی که تفاوت معناداری در زمان‌های اندازه‌گیری شده وجود دارد ($P\text{-value}<0.001$, Partial Eta Squared = 0.990). نمودار Profile Plots در زیر قابل مشاهده است.



نمودار 1 - Profile Plot

جدول 2 - مقایسه دو به دو در زمان‌های مختلف

زمان	مقایسه با زمان	متوسط اختلاف	خطای استاندارد	ارزش پی	فاصله اطمینان برای 95% اختلاف	
					کرانه بالا	کرانه پایین
1	2	0/899	0/134	0/005	0/318	1/479
	3	2/223	0/114	0/001 <	1/731	2/716
	4	3/21	0/096	0/001 <	2/794	3/626
	5	3/522	0/088	0/001 <	3/144	3/901
2	3	1/325	0/075	0/001 <	1	1/65
	4	2/311	0/066	0/001 <	2/028	2/594
	5	2/624	0/082	0/001 <	2/27	2/977
3	4	0/986	0/064	0/001 <	0/71	1/262
	5	1/299	0/081	0/001 <	0/952	1/647
4	5	0/313	0/055	0/013	0/076	0/549

جدول 3 - نتایج اسکور کلی پاتولوژی در چهار گروه مورد مطالعه

انحراف معیار	میانگین	حداکثر	حداقل	تعداد	امتیاز کلی پاتولوژی
0/37	2/26	2/67	1/50	10	پلی کاپرولاکتون + 5% کورکومین
0/39	2/40	3/00	1/50	11	پلی کاپرولاکتون + 16% کورکومین
0/32	2/25	2/50	1/67	12	پلی کاپرولاکتون خالص
0/23	2/36	2/67	2/00	10	کنترل (گاز استریل)

ماکروفاژها را مهار نموده و بدین ترتیب مواد نکروتیک و زائد از موضع زخم حذف نشده و بدین ترتیب فیبروبلاست‌ها و مواد غذایی در زخم کاهش می‌یابد.^{24,23} همچنین التهاب به وسیله پروستاگلاندین در جایی که سیکلواکسیژناز 2 در سنتز آنها نقش کلیدی ایفا می‌کند، ایجاد می‌شود. بنابراین کورکومین با خاصیت سرکوب‌کنندگی سیکلواکسیژناز 2 باعث بهبود زخم در موش‌های سالم گردید که نقطه عطفی در پژوهش حاضر می‌باشد.²⁵

برای تسهیل و تعدیل تبادلات بهتر سلول با محیط اطراف مناسب است که داربست‌ها در مقیاس نانو تهیه شوند که تولید این داربست‌ها در سال‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است. یلدیریم و همکارانش از پلی‌کاپرولاکتون سه بعدی تولید شده با استفاده از روش شکل دهی در خلاء به عنوان داربست استفاده نمودند. داربست تولید شده فاقد شرایط مناسب جهت حمایت از سلول‌ها برای بروز پاسخ مناسب سلولی بود.²⁶

در مطالعه کومر و همکارانش به منظور استفاده از نانوفیبرهای پلی‌کاپرولاکتون که دارای ساختار سه بعدی باشند، از روش ریسندگی شکل آزاد استفاده شد. داربست تهیه شده بدلیل نداشتن ساختار سه بعدی و ویژگی‌های سطحی مناسب، توانایی حمایت لازم از سلول کشت شده جهت بروز رفتار مناسب سلولی را نداشت.²⁷

امروزه سه روش رایج برای تهیه نانوالیاف که شامل الکتروریسندگی، خود سامانی و جدایی فازی است، مورد استفاده قرار می‌گیرد. روش الکتروریسندگی بدلیل قابلیت تغییر در پارامترهای دستگاهی، حلال و محیطی قابلیت تولید نانوالیاف با ویژگی‌های مورد نظر محققین را تأمین می‌کند. در کنار استفاده از روش ساخت مناسب برای تهیه داربست، انتخاب ماده سازنده مناسب نیز بخش مهمی در اطمینان از موفقیت در مهندسی بافت خواهد بود. در مهندسی بافت پوست از مواد طبیعی و مصنوعی متفاوتی برای تولید داربست استفاده می‌شود. پلیمرهای مصنوعی ویژگی‌های برتری از لحاظ مکانیکی نسبت به پلیمرهای طبیعی دارند و به آسانی دارای قابلیت پردازش می‌باشند.²⁸ در کنار استفاده از روش ساخت انتخاب ماده سازنده داربست بخش حیاتی را در اطمینان یافتن از موفقیت مهندسی بافت پوست بازی می‌کند. مواد طبیعی و سنتتیک متفاوتی برای ساخت داربست از جمله پلی‌کاپرولاکتون، پلی‌لاکتیک، کلاژن، فیبروئین ابریشم، کیتوسان و ژلاتین

نتایج بدست آمده از مقایسات دو به دو برای زمان‌های مختلف با ادجاست بنفرونی، نشان می‌دهد که همه مقایسات بین زمان‌های اندازه‌گیری در مطالعه معنادار بوده و بیشترین مقدار اختلاف میانگین‌های برآورد شده در زمان‌های مختلف، مربوط به مقایسه روزهای 20 و 0 بوده است (جدول 2).

میانگین امتیاز کلی پاتولوژی در روز بیستم در گروه اول (نمد نانولیفی پلی‌کاپرولاکتون الکترورسی شده با 5 درصد وزنی از کورکومین اصلاح شده) $2/26 \pm 0/37$ و در گروه دوم (نمد نانولیفی پلی‌کاپرولاکتون الکترورسی شده با 16 درصد وزنی از کورکومین اصلاح شده) $2/40 \pm 0/39$ ، در گروه نمد نانولیفی پلی‌کاپرولاکتون خالص بدون کورکومین $2/25 \pm 0/32$ و در گروه کنترل نیز $2/36 \pm 0/23$ بوده است (جدول 3). از نظر امتیاز کلی پاتولوژی بین گروه‌ها اختلاف آماری معناداری وجود نداشت ($P=0/468$). آنالیز داده‌ها به تفکیک متغیرهای پاتولوژی نیز نشان داد که شود بین گروه‌ها اختلاف آماری معناداری وجود نداشته است.

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر به بررسی اثر پانسمان الکترورسی شده حاوی کورکومین در ترمیم زخم موش صحرایی پرداخته است. التیام زخم پدیده‌ای پویا و پیچیده، حاصل تعامل بین انواع مختلف سلول‌ها، مولکول‌ها و ماتریکس خارج سلولی است که به صورت مجموعه‌ای از واکنش‌های متوالی بروز می‌کند که در زمان‌های مشخصی با یکدیگر هم پوشانی دارند و با هدف بازگرداندن تمامیت بافتی صورت می‌گیرد. در این زمینه، پژوهش‌های بسیاری صورت گرفته که همگی با هدف تسریع در روند بهبودی زخم بوده است ولی هنوز روند ترمیم با نارسایی همراه می‌باشد و بیماران را با مشکل مواجه کرده است.

نارسایی در ترمیم زخم ممکن است ناشی از عللی مانند: التهاب مزمن در محل زخم، تغییرات ایجاد شده در عروق کوچک تکثیر آندوتلیال در شریانچه‌های کوچک و ضخیم شدن غشای پایه مویرگ‌ها، مساعد بودن محیط زخم برای ابتلا به عفونت، کاهش جریان خون و هیپوکسی ناشی از آن به علت کاهش گلوکز داخل یاخته‌ای، نارسایی در عروق‌زایی جدید، کاهش گلوکز داخل یاخته‌ای، کاهش در تولید و شکل‌گیری کلاژن، افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و افزایش قند خون باشد که ممکن است عمل بیگانه خواری

این نتایج در مطالعات دیگری در سطح سلولی نیز تأیید شده‌اند. براساس مطالعه‌ای که بر روی موش صحرایی‌های دیابتیک انجام شده، گزارش شده است که درمان با کورکومین چه به صورت موضعی و چه به صورت خوراکی منجر به بهبود نئوواسکولاریزاسیون و ضخامت عروقی، بازسازی هر چه سریعتر اپیتلیوم، افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها و در نهایت بهبود سریع‌تر زخم می‌شود. در نتیجه، اینگونه نشان داده شده است که یکی از اصلی‌ترین اثرات این ترکیب در تسریع‌کنندگی ترمیم زخم احتمالاً از طریق تنظیم سیگنالینگ و افزایش ترشح فاکتور رشد تغییر دهنده بتا چه در سطح پروتئین‌ها و چه در سطح اسید ریبونوکلئیک پیام‌رسان می‌باشد.³⁵

همچنین، اخیراً در مطالعه‌های گزارش شده است که استفاده موضعی از کورکومین به طرز مؤثری می‌تواند مدت زمان بهبودی زخم را در موش صحرایی‌هایی که دچار زخم‌های ناشی از آسیب‌های حرارتی بودند، کاهش دهد. کورکومین باعث افزایش قابل توجهی در سطح هیدروکسی پرولین در پوست موش‌های درمان شده گشته و همچنین زمان ترمیم زخم نیز در این گروه از موش‌ها بسیار سریع‌تر بود. این تأثیر کورکومین از طریق بهبود میزان سلول‌های التهابی، بهبود رسوب کلاژن، افزایش رگ زایی (آنژیوژنز) اثبات شد. از سوی دیگر عملکرد کورکومین در بهبود تشکیل گرانولاسیون بافتی و افزایش اپیتلیالیزیشن هم توسط بررسی هیستوپاتولوژی و بیوشیمیایی تأیید شد. نتایج مطالعه مذکور همچنین نشان داد کورکومین می‌تواند موجب افزایش در بیان آنتی ژن هسته‌ای تکثیر سلولی در بافت پوست موش‌های تحت درمان با این ترکیب شود.³⁶

هم راستا با این مطالعه دورگاپراساد و همکارانش در سال 2011 نیز نشان دادند که درصد انقباض زخم به طور معنی‌داری در تهیه موضعی کورکومین (20%) و گروه سولفادیازین نقره نسبت به گروه شاهد افزایش یافت. میانگین مدت اپی‌تلیزاسیون در گروه داروی خوراکی موضعی (20%) و گروه سولفادیازین نقره در مقایسه با شاهد به طور معنی‌داری کاهش یافت.³⁷

فو و همکارانش در سال 2014 در مطالعه‌ای که انجام دادند، نشان دادند که داربست‌های کامپوزیت کورکومین - پلی‌کاپرولاکتون مناسب برای استفاده به عنوان پوشش زخم است.³⁸

استفاده شده است. مانع اصلی در استفاده از پلیمرهای طبیعی خصوصیات مکانیکی ضعیف آنهاست. پلیمرهای سنتتیک مانند پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌لاکتیک اسید تحت تجزیه هیدرولیتیکی قرار می‌گیرند و فرآورده‌های حاصل از آنها در مسیر متابولیسم حذف می‌شوند. این پلیمرها ویژگی‌های برتری از لحاظ مکانیکی نسبت به پلیمرهای طبیعی داشته و به آسانی قابلیت پردازش دارند.²⁹ از آنجایی که کورکومین اثرات اثبات شده ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی از طریق مهار فعالیت فاکتور هسته‌ای کاپا - بی دارد، می‌تواند به عنوان یک ترکیب محافظت‌کننده در ماتریکس کلاژن در بافت در حال بازسازی شرکت کند و در نتیجه سبب ترمیم زخم پوستی شود.³⁰

در این مطالعه داربست الکتروریسی پلی‌کاپرولاکتون بر پایه کورکومین استفاده شد و نتایج نشان داد که در تمام گروه‌ها روند تغییرات سطح زخم معنادار بود یعنی اندازه‌ها به مرور زمان کاسته شده است. البته چنین نتیجه‌ای از قبل قابل پیش‌بینی بوده است. زیرا ثابت شده که کورکومین می‌تواند از طریق شرکت در بازسازی بافت، شکل‌گیری بافت گرانوله و رسوب کلاژن موجب بهبود ترمیم زخم‌های پوستی شود.³¹

از سوی دیگر، مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که کورکومین موجب کاهش مدت زمان بهبود زخم، بهبود رسوب کلاژن و افزایش تراکم فیبروبلاستی و بهبود ضخامت عروقی در زخم می‌شود. در نتیجه می‌تواند موجب بهبود اختلال در فرایند ترمیم زخم شود.³² با توجه به اینکه آنژیوژنز (شکل‌گیری رگ‌های خونی جدید) نقش بسیار مهمی در فرآیند ترمیم زخم دارد، نشان داده شده است که کورکومین از طریق بهبود سطح فاکتور رشد تغییر دهنده بتا هم در ترمیم زخم‌های نرمال و هم در موارد اختلال در ترمیم زخم‌ها به عنوان یک ترکیب پروآنژیوژنیک در ترمیم زخم عمل می‌کند.³³

در مطالعات دیگری نیز مشاهده شده است که در بستر زخم‌های درمان شده با کورکومین در حیوانات نتایجی از قبیل بسته شدن سریعتر زخم، بهبود بازسازی اپیتلیوم در اپیدرم، افزایش مهاجرت سلول‌های مختلف شامل میوفیبروبلاست‌ها، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها، رسوب بالاتر کلاژن، تنظیم سیگنالینگ و افزایش سطح فاکتور رشد تغییر دهنده بتا، بهبود سطح بیان ژن نیتریک اکسید سنتاز و افزایش فیبرونکتین روی می‌دهد.³⁴

اپیتلیزاسیون در گروه پلی کاپرولاکتون + 16% کورکومین نسبت به سه گروه دیگر بیشتر بوده است، اما در عین حال میانگین سلول‌های التهابی نیز در این گروه بیشتر بوده است. آنژیوژنز در گروه پلی کاپرولاکتون + 5% کورکومین به نسبت سایر گروه‌ها بیشتر بوده است، اما کلاژن سازی در این گروه نسبت به سایر گروه‌ها کمتر بوده است.

در این تحقیق کاستی‌هایی از قبیل تعداد کم نمونه و بررسی در روزهای محدود را داشتیم که این تعداد کم نمونه به علت مشکلات تهیه حیوان و پروسه کاری بود و اگر تعداد نمونه‌ها بیشتر بود، حتماً نتیجه آماری بهتری گزارش می‌شد.

داربست پلی کاپرولاکتون تهیه شده به روش الکتروریسی و با پایه کورکومین، زیست سازگاری مناسبی داشته و هیچگونه عارضه‌ای از خود نشان نداده است. این داربست موجب تسهیل در روند بهبود زخم می‌گردد. به نظر می‌رسد پیوند داربست پلی کاپرولاکتون به همراه کورکومین باعث آنژیوژنز و اپیتلیزاسیون بیشتر شده و در نتیجه تسریع و کوتاه شدن زمان بهبودی زخم را منجر می‌گردد. البته با توجه به محدودیت‌های این تحقیق مطالعات بیشتر در این زمینه بخصوص موش‌های صحرایی با نقص ایمنی توصیه می‌گردد.

با توجه به اینکه نانوذرات کورکومین با سطح بیشتر و سایز کوچکتر موجب تسهیل برداشت آن توسط سلول‌ها می‌شود و با در نظر داشتن اینکه کورکومین پایداری و زیست سازگاری کمی دارد، با استفاده از فن آوری نانو، سعی در افزایش اثربخشی آن شده است. با توجه به اینکه پلی کاپرولاکتون هیدروفوب است و به سطح زخم نمی‌چسبد و خاصیت انعطاف‌پذیری زیادی دارد، مرل و همکارانش تأثیر کورکومین همراه با پلی کاپرولاکتون را در پانسمان زخم‌های دیابتیک ارزیابی کردند و مشاهده کردند که در روز 10 و 80% زخم در بیماران پانسمان شده با نانوفیبر پلی کاپرولاکتون همراه با کورکومین بسته شده است در صورتیکه 60% زخم بیماران درمان شده با نانوفیبرهای پلی کاپرولاکتون به تنهایی بسته شد.³⁹ در مطالعات فوق اثر داربست به تنهایی در مقایسه با پانسمان‌های کورکومین دار مقایسه نشده‌اند همچنین در این مطالعه میزان کورکومین استفاده شده در دو پانسمان مختلف بوده است.

نتایج هیستوپاتولوژی مطالعه حاضر نشان داد که از نظر امتیاز کلی پاتولوژی بین گروه‌ها اختلاف آماری معناداری وجود نداشت. آنالیز داده‌ها به تفکیک متغیرهای پاتولوژی نیز نشان داد که بین گروه‌ها اختلاف آماری معناداری وجود نداشت. اما می‌توان به این نکته اشاره کرد که میانگین

Abstract:

The Effect of Curcumin Loaded Electrospinning Dressing on Wound Healing in Rats

Hesami R. MD^{}, Fatemi M. J. MD^{**}, Latifi N. A. MD^{**}*

(Received: 12 April 2021 Accepted: 19 July 2021)

Introduction & Objective: Nowadays wound and its repair is important in its importance. Wound healing is a complex process that requires interaction between different types of cells, building proteins, growth factors and proteinases. Mast cell, fibroblasts and macrophages play an important role in wound healing. Recently, the use of electrospinning as a nanofiltration technology that can provide the same conditions as extracellular matrix can be used. Regarding the anti-bacterial properties of curcumin antioxidants for wound healing and the properties of polycaprolactone nano-fiber scaffolding by electrostatic method, the present study aimed to investigate the effect of this dressing on wounds in rat animal model.

Materials & Methods: In this study, 48 male Sprague-Dawley rats weighing 300-350 g were used. The rats were randomly divided into 4 groups. After anesthesia, in the sterile condition, 1.5 to 1.5 cm in the back of the rat was formed. Then the dressing was done as Tie over in the first group PCL + curcumin 5%, the second group was PCL + curcumin 16%, in the third group pure PCL without curcumin and in the fourth group (control) with sterile gas dressing for up to 20 days. Dressing was changed every 5 days, and photos were photographed on 5, 10, 15, and the results of the photos were analyzed by image j software. On the 20th day, the samples were evaluated for histopathology.

Results: The results of the difference in the mean of the wound surface between the four groups were significant only on the twentieth day ($P = 0.023$). The results of the analysis between groups (two to two) showed that the difference in the trend between the first group to the second group ($P = 0.048$), between the first and fourth groups ($P = 0.015$) and between the second and fourth groups ($P = 0.029$) and also between the third and fourth groups ($P = 0.031$). There was no statistically significant difference in the overall score of pathology and pathological variables among the groups.

Conclusions: The results show that loaded Curcumin electrospinning PCL scaffolds have good biocompatibility and have not shown any complications. This scaffold facilitates wound healing.

Key Words: Electrospinning, Curcumin, Wound Healing

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

** *Professor of Plastic Surgery, Iran University of Medical Sciences, Hazrate Fateme Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science translational medicine*. 2014 Dec 3; 6(265): 265sr6.
2. Liu M, Duan XP, Li YM, Yang DP, Long YZ. Electrospun nanofibers for wound healing. *Materials Science and Engineering: C*. 2017 Jul 1; 76: 1413-23.
3. Tangsadthakun C, Kanokpanont S, Sanchavanakit N, Banaprasert T, Damrongsakkul S. Properties of collagen/chitosan scaffolds for skin tissue engineering. *Journal of Metals, Materials and Minerals*. 2017 Apr 16; 16(1).
4. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Advances in wound care*. 2014 Jul 1; 3(7): 445-64.
5. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2014; 7: 301.
6. Hu J, Kai D, Ye H, Tian L, Ding X, Ramakrishna S, Loh XJ. Electrospinning of poly (glycerol sebacate) based nanofibers for nerve tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*. 2017 Jan 1; 70: 1089-94.
7. Atala A. Regenerative medicine strategies. *Journal of pediatric surgery*. 2012 Jan 1; 47(1): 17-28.
8. Mehrasa M, Asadollahi MA, Ghaedi K, Salehi H, Arpanaei A. Electrospun aligned PLGA and PLGA/gelatin nanofibers embedded with silica nanoparticles for tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*. 2015 Aug 1; 79: 687-95.
9. Elsner JJ, Egozi D, Ullmann Y, Berdicevsky I, Shefy-Peleg A, Zilberman M. Novel biodegradable composite wound dressings with controlled release of antibiotics: Results in a guinea pig burn model. *Burns*. 2011 Aug 1; 37(5): 896-904.
10. Gholipour-Kanani A, Bahrami SH, Joghataie MT, Samadikuchaksaraei A. Nanofibrous Scaffolds based on Poly (caprolactone)/Chitosan/Poly (vinyl alcohol) Blend for Skin Tissue Engineering. *Science and Technology*. 2013 Jun; 26(2): 159-70.
11. Gunn J, Zhang M. Polyblend nanofibers for biomedical applications: perspectives and challenges. *Trends in biotechnology*. 2010 Apr 1; 28(4): 189-97.
12. Neamark A, Sanchavanakit N, Pavasant P, Rujiravanit R, Supaphol P. In vitro biocompatibility of electrospun hexanoyl chitosan fibrous scaffolds towards human keratinocytes and fibroblasts. *European Polymer Journal*. 2008 Jul 1; 44(7): 2060-7.
13. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008 Jun 1; 65(11): 1631-52.
14. Shrishail D, Harish KH, Ravichandra H, Tulsianand G, Shruthi SD. Turmeric: Nature's precious medicine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2013; 6(3): 10-6.
15. Zorofchian Moghadamtousi S, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed research international*. 2014; 2014.
16. Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life sciences*. 2014 Oct 22; 116(1): 1-7.
17. Krausz AE, Adler BL, Cabral V, Navati M, Doerner J, Charafeddine RA, Chandra D, Liang H, Gunther L, Clendaniel A, Harper S. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2015 Jan 1; 11(1): 195-206.
18. Indira Priyadarsini K. Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin. *Current pharmaceutical design*. 2013 Apr 1; 19(11): 2093-100.
19. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014 Dec 1; 19(12): 20091-112.
20. Lin W, Xu K, Peng J, Xing Y, Gao S, Ren Y, Chen M. Polynaphthoxazine-based 1D carbon nano-materials: electrospun fabrication, characterization and electrochemical properties. *Polymer Chemistry*. 2016; 7(38): 6003-14.
21. Catanzano O, D'Esposito V, Acierno S, Ambrosio MR, De Caro C, Avagliano C, Russo P, Russo R, Miro A, Ungaro F, Calignano A. Alginate-hyaluronan composite hydrogels accelerate wound healing process. *Carbohydrate polymers*. 2015 Oct 20; 131: 407-14.
22. Feiner R, Engel L, Fleischer S, Malki M, Gal I, Shapira A, Shacham-Diamand Y, Dvir T. Engineered hybrid cardiac patches with multifunctional electronics for online monitoring and regulation of tissue function. *Nature materials*. 2016 Jun; 15(6): 679.
23. Lee WC, Kim JK, Kang JW, Oh WY, Jung JY, Kim YS, Jung HA, Choi JS, Lee SM. Palmatine attenuates D-galactosamine/lipopolysaccharide induced fulminant hepatic failure in mice. *Food and chemical toxicology*. 2010 Jan 1; 48(1): 222-8.
24. He L, Liao S, Quan D, Ma K, Chan C, Ramakrishna S, Lu J. Synergistic effects of electrospun PLLA fiber dimension and pattern on neonatal mouse cerebellum C17. 2 stem cells. *Acta Biomaterialia*. 2010 Aug 1; 6(8): 2960-9.
25. Kumar G, Waters MS, Farooque TM, Young MF, Simon Jr CG. Freeform fabricated scaffolds with roughened struts that enhance both stem cell

- proliferation and differentiation by controlling cell shape. *Biomaterials*. 2012 Jun 1; 33(16): 4022-30.
26. Yildirim ED, Besunder R, Pappas D, Allen F, Güçeri S, Sun W. Accelerated differentiation of osteoblast cells on polycaprolactone scaffolds driven by a combined effect of protein coating and plasma modification. *Biofabrication*. 2010 Mar 10; 2(1): 014109.
 27. Kumar G, Waters MS, Farooque TM, Young MF, Simon Jr CG. Freeform fabricated scaffolds with roughened struts that enhance both stem cell proliferation and differentiation by controlling cell shape. *Biomaterials*. 2012 Jun 1; 33(16): 4022-30.
 28. Pramanik S, Pinguan-Murphy B, Osman NA. Progress of key strategies in development of electrospun scaffolds: bone tissue. *Science and Technology of Advanced Materials*. 2012 Aug 8; 13(4): 043002.
 29. Vance RJ, Miller DC, Thapa A, Haberstroh KM, Webster TJ. Decreased fibroblast cell density on chemically degraded poly-lactic-co-glycolic acid, polyurethane, and polycaprolactone. *Biomaterials*. 2004 May 1; 25(11): 2095-103.
 30. Rodrigues AD, editor. Scarless wound healing. CRC Press; 2016 Apr 19.
 31. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2004 Mar 1; 44(2): 97-111.
 32. Heng MC. Wound healing in adult skin: aiming for perfect regeneration. *International journal of dermatology*. 2011 Sep; 50(9): 1058-66.
 33. Bhagavathula N, Warner RL, DaSilva M, McClintock SD, Barron A, Aslam MN, Johnson KJ, Varani J. A combination of curcumin and ginger extract improves abrasion wound healing in corticosteroid-impaired hairless rat skin. *Wound repair and regeneration*. 2009 May; 17(3): 360-6.
 34. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF- β 1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *Biofactors*. 2002 Jan 1; 16(1, 2): 29-43.
 35. Akbik D, Ghadiri M, Chrzanowski W, Rohanizadeh R. Curcumin as a wound healing agent. *Life sciences*. 2014 Oct 22; 116(1): 1-7.
 36. Kulac M, Aktas C, Tulubas F, Uygur R, Kanter M, Erboga M, Ceber M, Topcu B, Ozen OA. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. *Journal of molecular histology*. 2013 Feb 1; 44(1): 83-90.
 37. Durgaprasad S, Reetesh R, Hareesh K, Rajput R. Effect of a topical curcumin preparation (BIOCURCUMAX) on burn wound healing in rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences (JPBMS)*. 2011; 8(08).
 38. Fu SZ, Meng XH, Fan J, Yang LL, Wen QL, Ye SJ, Lin S, Wang BQ, Chen LL, Wu JB, Chen Y. Acceleration of dermal wound healing by using electrospun curcumin-loaded poly (ϵ -caprolactone)-poly (ethylene glycol)-poly (ϵ -caprolactone) fibrous mats. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2014 Apr; 102(3): 533-42.
 39. Jonathan G. Merrella, Shaun W. McLaughlinb, Lu Tieg, et all. Curcumin Loaded Poly (ϵ -Caprolactone) Nanofibers: Diabetic Wound Dressing with Antioxidant and Anti-inflammatory Properties. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009 December; 36(12): 1149-1156.