

بررسی اثرات ترمیمی برخی از گیاهان دارویی و مکانیسم آنان بر زخم دیابتی: یک مطالعه مروری

هادی ابراهیمی^۱، محمد مظاهری^۲، مهرزاد جعفری برمک^۳، علی هنرور^۴، جمشید محمدی^{*۴}

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، ^۲ گروه طب ایرانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، ^۳ مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، ^۴ مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران.

تاریخ وصول: ۱۴۰۳/۱۲/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: بیماری دیابت ملیتوس با عوارض جدی مانند زخم‌های دیابتی همراه است که در ۱۵ تا ۲۰ درصد موارد می‌تواند منجر به قطع عضو یا حتی مرگ و میر شود. این زخم‌ها به دلیل عوامل پاتولوژیک پیچیده، چالش‌های درمانی قابل توجهی ایجاد می‌کنند. از این رو، مطالعه مروری حاضر، با هدف بررسی اثرات ترمیمی و مکانیسم‌های عمل گیاهان دارویی در مدیریت زخم‌های دیابتی انجام شده است.

روش بررسی: مطالعه حاضر از نوع مروری روایی می‌باشد، که برای شناسایی مقالات مرتبط، جستجویی جامع در پایگاه‌های داده PubMed، Google Scholar، Scopus و Web of Science با کلیدواژه‌های "زخم‌های دیابتی"، "گیاهان دارویی"، "ترمیم زخم"، "طب سنتی-ایرانی"، "Elataria", "Parviflora fumaria", "Morus nigra", "Nigella sativa", "Launaea acanthodes", "Vitis vinifera", "Ferula", "Prosopis farcta", "Juglans regi", "Curcuma longa L", "Melilotus officinalis L", "Foenum graecum", "cardamomum" و "assa-foetida" جستجو شد و ۳۶ مقاله یافت گردید. پس از بررسی، در نهایت ۲۶ مقاله به مرحله ارزیابی و تحلیل وارد شدند.

یافته‌ها: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که عصاره‌های گیاهی مختلف از جمله عصاره هسته انگور، گیاه چرخه، سیاهدانه، زغال اخته، شاه توت، شاتره، هل، شنبلیله، شاه افسر، زردچوبه، ریشه جغجه و صمغ آغوزه، دارای ترکیبات فعالی نظیر پلی‌فنل‌ها و ویتامین‌ها هستند که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند و به طور قابل توجهی در بهبود زخم‌های دیابتی مؤثرند. این ترکیبات با کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش سنتز کلاژن، تحریک آنژیوژنز و کاهش التهاب، روند ترمیم زخم را تسریع می‌کنند. همچنین، برخی از این عصاره‌ها با خاصیت ضد میکروبی و ضد التهابی خود، از عفونت‌های ثانویه جلوگیری کرده و بهبود زخم‌های دیابتی را تسهیل می‌نمایند.

نتیجه‌گیری: اگر چه پیشرفت‌های گوناگونی در زمینه درمان زخم‌های دیابتی حاصل شده است، اما بیشتر این درمان‌ها اثرات نسبی داشته و مکمل یکدیگر بوده‌اند و جهت درمان زخم‌های دیابتی، استفاده از گیاهان دارویی به عنوان راهکاری مؤثرتر ضروری می‌باشد. زیرا ویژگی‌هایی از جمله عوارض جانبی کمتر، هزینه کمتر، دسترسی بالا و کارایی بهتر در شرایط مزمن دارند. داروهای گیاهی در مقایسه با داروهای آلوپاتیک در پزشکی مدرن با چندین مکانیزم موجب بهبود زخم‌ها می‌شوند. از این رو، درمان زخم‌های دیابتی با استفاده از گیاهان دارویی بر اساس یافته‌ها و بررسی‌های این پژوهش می‌تواند به عنوان یکی از مناسب‌ترین روش‌ها معرفی شود.

واژه‌های کلیدی: گیاهان دارویی، زخم‌های دیابتی، ترمیم زخم، طب سنتی - ایرانی

*نویسنده مسئول: جمشید محمدی، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی

Email: j.mohammadi.4554@gmail.com

"نشریه علمی پژوهشی ارمغان دانش وابسته به دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یک نشریه با دسترسی آزاد است و تمامی مقالات منتشر شده در این نشریه به صورت دسترسی آزاد منتشر می‌شوند."

مقدمه

دیابت ملیتوس شایع‌ترین اختلال غدد درون ریز و از عوامل اصلی مرگ و میر است. دیابت ملیتوس شامل گروه متنوعی از بیماری‌های متابولیک است که مشخصه آن‌ها هیپرگلیسمی مزمن و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها می‌باشد. این بیماری ناشی از نقص در ترشح انسولین، اثر انسولین یا ترکیبی از هر دوی این عوامل است. شیوع دیابت در جهان در سال‌های ۲۰۱۵ و ۲۰۱۷ به ترتیب ۴۱۵ و ۴۵۱ میلیون برآورد شده است که به ترتیب حدود ۶ درصد و ۶/۸ درصد از جمعیت جهان را تشکیل می‌دهند. در سال ۲۰۲۱، گزارش شده حدود ۵۳۷ میلیون نفر در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار داد و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ و ۲۰۴۵ به ترتیب به ۶۴۳ و ۷۸۳ میلیون نفر افزایش یابد (۱ و ۲). هیپرگلیسمی در فواصل وعده‌های غذایی و پس از صرف غذا از عوامل عمده عوارض حاد، کوتاه‌مدت و بلندمدت بیماری دیابت ملیتوس به شمار می‌آیند و در طول روند بیماری، اعضا و سیستم‌های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بی‌توجهی به بیماری دیابت ملیتوس می‌تواند عواقبی چون نوروپاتی، رتینوپاتی، اختلال عملکرد اندوتلیال، آترواسکلروزیس، زخم‌های دیابتی و به ویژه پای دیابتی را به دنبال داشته باشد (۳ و ۴). زخم‌های ایجاد شده در بیماران دیابتی به دلیل افزایش بالای گلوکز خون، نوروپاتی، اختلال در روند گردش خون، نقص در سیستم ایمنی و بروز عفونت‌ها، دیرتر بهبود می‌یابند. این جراحات می‌توانند در هر ناحیه‌ای از بدن ایجاد شوند، اما یکی از شایع‌ترین نواحی، اندام تحتانی است. بروز این مشکل

به طور سالیانه در جمعیت افراد دیابتی، بین ۱/۰ درصد تا ۴/۱ درصد تخمین زده می‌شود و احتمال بروز آن در طول عمر فرد دیابتی بیش از ۲۵ درصد می‌باشد. این عارضه در ۱۵ تا ۲۰ درصد از افراد مبتلا منجر به قطع عضو می‌شود (۴). علی‌رغم تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای نوروپاتی‌ک در درمان و بهبود زخم‌های دیابتی، استفاده از گیاهان دارویی و محصولات مشتق شده از آن‌ها معمولاً عوارض جانبی کمتری دارند. بررسی‌ها نشان داده‌اند که دیابت، باعث افزایش رادیکال‌های آزاد در سطح سیتوپلاسم سلولی می‌شود و شدت آسیب‌های ناشی از این رادیکال‌ها به میزان، مدت زمان قرارگیری و نوع آن‌ها بستگی دارد (۵). رادیکال‌های آزاد باعث برهم خوردن تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن می‌شوند (۶). محققان نشان داده‌اند که آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌ها، کاروتنوئیدها و فنول‌ها باعث کاهش شکنندگی بیومولکول DNA ناشی از استرس اکسیداتیو به دنبال دیابت ملیتوس می‌شوند. یکی از مهم‌ترین عوارض مزمن دیابت، زخم‌های دیابتی است که چون منجر به بستری‌های طولانی مدت و در نهایت قطع عضو می‌شود. با وجود پیشرفت‌های به روز در دنیای پزشکی و جراحی، شیوع عوارض زخم دیابت بالا است. ایسکمی، نوروپاتی و عفونت سه فاکتور پاتولوژیک مهمی هستند که منجر به بروز عوارض زخم‌های دیابتی می‌شوند. اگرچه تمام زخم‌ها قابل پیشگیری نیستند، ولی می‌توان میزان آن‌ها را کاهش داد. آگاهی پزشکان از مشکلات زخم‌های دیابتی و معاینات بالینی و درمان به موقع و مناسب آسیب‌های محدود و آموزش نکات بهداشتی ساده و نحوه پوشش

آنها به بیماران از بروز بسیاری از این زخم‌ها می‌کاهد. اصول پایه ای در درمان زخم‌های دیابتی شامل؛ کنترل عفونت، برقراری جریان خون شریانی مناسب و برداشت فشار از نواحی زخم‌های دیابتی می‌باشد (۷-۱۷). با توجه به این که تاکنون شیوه‌های مختلفی برای درمان زخم‌های دیابتی در سراسر دنیا به کار رفته است و درمان‌های جدیدی نیز در دست تحقیق است، مطالعه مروری حاضر، با هدف بررسی اثرات ترمیمی و مکانیسم‌های عمل گیاهان دارویی در مدیریت زخم‌های دیابتی انجام شده است.

روش بررسی

در این مطالعه مروری، مقالات ده سال اخیر از سال ۲۰۱۴-۲۰۲۴ در ایران در خصوص گیاهان دارویی مؤثر بر درمان زخم‌های دیابتی و مکانیزم اثر آنها مورد بررسی قرار گرفته است. داده‌ها از طریق جستجو در پایگاه‌های داده پابمد، گوگل اسکولار، اسکوپوس و وب آف ساینس با استفاده از کلید واژه‌های "زخم‌های دیابتی"، "گیاهان دارویی"، "ترمیم زخم"، "طب سنتی-ایرانی"، "*Vitis vinifera*"، "*Morus nigra*"، "*Nigella sativa*"، "*Launaea acanthodes*"، "*Parviflora fumaria*"، "*Elattaria cardamomum*"، "*Foeniculum graecum*"، "*Melilotus officinalis* L"، "*Curcuma longa* L"، "*Juglans regia*" و "*Prosopis farcta*" و "*Ferula assa-foetida*" انجام شد. از کلمات کلیدی ذکر شده معادل در پایگاه‌های الکترونیکی فارسی شامل؛ پایگاه مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، بررسی منابع موجود فارسی و مقالات چاپ شده در مجلات علمی فارسی استفاده شد. تمامی مقالات منتشرشده

در این فاصله زمانی در ایران استخراج گردید. بر اساس جستجوهای صورت گرفته در پایگاه‌های اطلاعاتی، تعداد ۳۶ مقاله انتخاب شدند. پس از بررسی اولیه عناوین، چکیده مقالات و حذف مقالات غیر مرتبط، ۲۶ مقاله مورد بررسی، ارزیابی و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

انگور با نام علمی *Vitis vinifera* از خانواده *Vitaceae* و تیره *Ampelidaceae* و جنس *Vitis* و گونه persan (انگور ایرانی) است (تصویر-۱). هسته انگور شامل ترکیباتی نظیر چربی، پروتئین، کربوهیدرات، امگا ۶، ویتامین E، پروآنتوسیانیدین و ۵ الی ۸ درصد پلی فنل می‌باشد که مقدار آن به نوع و گونه انگور بستگی دارد. پلی‌فنل‌های موجود در عصاره هسته انگور شامل؛ فلاونوئیدها، اسید گالیک، مونومریک فلاوان ۳-کاتچین، اپی‌کاتچین ۳-گالیت و پروآنتوسیانیدین‌های دimer می‌باشند. پروآنتوسیانیدین دimer موجود در هسته انگور، به عنوان مؤثرترین ترکیب آنتی‌اکسیدانی آن شناخته می‌شود (۱۸). عصاره هسته انگور در از بین بردن رادیکال‌های آزاد و مهار استرس اکسیداتیو مؤثر است و نقش مهمی آن نیز به اثبات رسیده است (۱۹). احتمالاً یکی از مکانیسم‌های تأثیر عصاره الکی هسته انگور این است که با خاصیت سرکوب‌کنندگی آنزیم سیکلوآکسیژناز ۲ و کاهش سطح پروستاگلاندین‌ها، به بهبود زخم‌های دیابتی کمک می‌کند (۲۰). مکانیسم دیگر به اسید لینولینیک یا امگا ۶ موجود در هسته انگور مربوط می‌شود که باعث ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده و

شرکت در مکانیسم رشد و تکامل می‌شود. ویتامین E نیز یکی دیگر از مواد مؤثر با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که با کاهش عوامل شیمیایی مخرب ناشی از استرس‌های فیزیولوژیکی و محیطی، ویژگی ضد التهابی، آنتی‌ترومبوتیک، تنظیم ژنی و تقسیم سلولی دارد. ترکیب مؤثر دیگر پروآنتوسیانیدین است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌هیستامینی و آنتی‌آلرژیکی دارد و موجب افزایش استحکام عروق، شرکت در ساختار کلاژن و جلوگیری از تخریب بیومولکول DNA می‌شود. در نهایت، با توجه به پژوهش‌های انجام شده بر روی عصاره هیدروالکی هسته انگور، می‌توان بیان کرد که به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی، فلاونوئیدها با اثرات ضد التهابی و تانن‌ها با تأثیر بر تکثیر سلولی و آنژیوژنز در فرآیند ترمیم و بازسازی زخم‌های دیابتی از طریق تسریع التهاب و تکثیر سلولی و همچنین هیپوگلیسمی نقش دارند، لذا عصاره هیدروالکی هسته انگور را می‌توان به فرم موضعی برای افرادی که از مشکلاتی همچون زخم‌های نوروپاتی یا آنژیوپاتی و پوستی رنج می‌برند، معرفی کرد (۲۱).

گیاه چرخه از خانواده Asteraceae و تیره Cichorieae با جنس *Launaea* و گونه *acanthodes* است (تصویر-۲). این گیاه با نام‌های چرخه، چرخک، چرخان و شکرلوله شناخته می‌شود و گیاهی یک‌ساله، بوته‌ای و بیابانی با ساقه‌های انبوه، بدون کرک و منشعب است که حاوی شیرابه‌ای سفید رنگ می‌باشد. نام‌های محلی این گیاه مقل و ملک ازرق است و در نقاط کویری ایران، به ویژه در استان‌های کرمان و خراسان می‌روید. ساقه این گیاه در میان اهالی مناطق

کویری به‌عنوان داروی گیاهی مؤثر در درمان بسیاری از بیماری‌ها نظیر: صرع، ناراحتی‌های عصبی، دردهای موضعی و مفصلی، اختلالات معده‌ای - روده‌ای، دیابت و کاهش قند خون مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۲). در عصاره این گیاه ترکیباتی شامل: ترپنوئیدها، ساپونین‌ها، آلکالوئیدها، تانن‌ها، پلی‌ساکاریدها و مونوساکاریدهایی مانند: آرابینوز، مانوز و مشتقات اسید گلوکورونیک، ترکیبات فلاونوئیدی و ویتامین‌های A و C شناسایی شده است (۲۳). همچنین عصاره گیاه چرخه دارای ترکیبات فلاونوئیدی است که به‌عنوان آنتی‌اکسیدان قادر به کاهش سطح رادیکال‌های آزاد سلولی می‌باشد و می‌توان از آن‌ها در درمان زخم‌های دیابتی استفاده کرد (۲۴). گیاه چرخه به دلیل دارا بودن ویتامین‌های A و C می‌تواند در ترمیم زخم، نقش بسزایی داشته باشد (۲۵). ویتامین A موجب هیپرتروفی قابل توجه اپیدرم و درم، آنژیوژنز و افزایش سلول‌های التهابی می‌شود (۲۶). همچنین استفاده موضعی ویتامین A می‌تواند باعث افزایش بافت گرانوله در لبه‌های زخم و سنتز کلاژن‌های جدید گردد (۲۷). بنابراین می‌توان تسریع در روند بهبود زخم‌های دیابتی را به ویتامین A موجود در عصاره این گیاه نسبت داد. به‌علاوه، یکی از دلایل احتمالی التیام بخشی، وجود ویتامین C در ترکیبات این عصاره است که موجب افزایش سنتز کلاژن، کاهش رادیکال‌های آزاد اکسیژن، افزایش قابلیت تکثیر فیبروبلاست‌ها، تشدید عمل فاگوسیتوز در محل زخم، کاهش مرحله التهابی و همچنین افزایش آنژیوژنز و خونرسانی به زخم و ثبات در غشای سلولی می‌گردد (۲۸ و ۲۹)، چرا که ویتامین C یک

کوفاکتور است که دارای هیدروکسی لیزین و هیدروکسی پرولین می باشد، و این دو جزء برای سنتز کلاژن ضروری اند (۳۰). احتمالاً عصاره گیاه چرخه با خاصیت وازودیلاسیون از طریق افزایش خون رسانی و اکسیژن رسانی به زخم، کمک می کند (۳۱-۳۳).

سیاهدانه از خانواده *Ranunculaceae* جنس *Nigella* و گونه *sativa* است (تصویر-۳). این گیاه علفی، یک ساله و خودرو بوده و دارای کرک های ریزی می باشد که ارتفاع آن بین ۴۰ تا ۹۰ سانتی متر است. میوه آن به صورت کپسول بزرگ و متورمی است که شامل ۳ تا ۷ فولیکول بوده و هر یک دارای تعداد زیادی دانه است (۳۴). وقتی کپسول میوه می رسد، باز شده و دانه ها به اطراف پخش می شوند و سپس به رنگ سیاه در می آیند (۳۵). استفاده سیاهدانه از خاورمیانه و کشورهایمانند ایران آغاز شده و به سراسر اروپا، آفریقا و هند منتقل گردیده است. این گیاه در درمان بیماری هایی مانند فشارخون، دیابت و التهاب مؤثر است (۳۶). از اثرات این گیاه می توان به خاصیت ضدالتهابی، آنتی باکتریالی، آنتی اکسیدانی بیشتر از آنتی اکسیدان های سنتتیک مانند بوتیل هیدروکسی تولوئن و بتا هیدروکسی اسید، تقویت سیستم ایمنی و کاهش فشار، قند و چربی خون اشاره کرد (۲۸ و ۳۷). پژوهش ها نشان داده اند که تیموکوئینون به عنوان ماده مؤثره سیاهدانه، از آسیب های اکسیداتیو جلوگیری می کند (۳۹). همچنین عصاره این گیاه با حفاظت در برابر رادیکال های آزاد، روند بهبود زخم ها را تسریع می بخشد (۴۰). تیمول نیز یکی دیگر از ترکیبات فعال موجود در سیاهدانه است (۳۶)، که

خاصیت آنتی باکتریالی، آنتی اکسیدانی و ضدقارچی دارد و احتمالاً در کنترل عفونت های پوستی در زخم های دیابتی مؤثر بوده و موجب افزایش سرعت ترمیم می شود (۴۱). در پژوهش های بافت شناسی نشان می دهند که ضخامت لایه اپیدرم پوست و تعداد سلول های فیبروبلاست در موش های آزمایشگاهی دیابتی که با عصاره سیاهدانه درمان شده اند، به طرز چشم گیری افزایش می یابد و رشته های کلاژن نیز دارای قطر بیشتر و آرایش منظم تری هستند که نشانه بهبود طبیعی زخم های دیابتی است. بنابراین استفاده از پمادهای ۲۰ و ۴۰ درصد عصاره هیدروالکلی گیاه سیاهدانه، می تواند در بهبود این نوع زخم ها مؤثر باشد (۴۲).

گیاه زغال اخته از خانواده *Cornaceae*، جنس *Cornus* و گونه *mas* به شمار می رود و به شکل درخت یا درختچه در کنار جویبارها و در بیشه ها رشد می کند و در گروه گیاهان *Dialypetalae* قرار دارد (۴۳-۴۶) (تصویر-۴). زغال اخته دارای ترکیباتی همچون تانن ها، اسیدهای آلی، آنتوسیانین ها، کاروتنوئیدها و آنتی اکسیدان ملاتونین است (۴۷-۵۰). میوه زغال اخته با خاصیت ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی توانایی بهبود برخی از عوامل بیوشیمیایی را دارد که می تواند به ترمیم زخم های دیابتی کمک کند (۵۱). در بررسی های میکروسکوپی، مشخص شد که سرعت بهبود لایه درم پوست و روند بازسازی کلاژن و ترمیم بافت آسیب دیده به احتمال زیاد به واسطه تحریک سنتز کلاژن و انقباض سریع تر زخم تحت تأثیر عصاره میوه زغال اخته اتفاق افتاده است (۵۲).

عصاره هیدروالکلی شاه توت: گیاه شاه توت با نام علمی *Morus nigra*، نوعی درخت گل‌دار از خانواده توت‌سانان (*Moraceae*) و بومی آسیای جنوب‌غربی است (۵۳) (تصویر-۵). شاه توت منبعی غنی از ویتامین‌های A، B، C، E و K و همچنین آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد (۵۴). وجود انواع آنتی‌اکسیدان‌ها در شاه توت، «درجه ظرفیت جذب رادیکال‌های آزاد» آن را به ۵۳۵۰ در صد گرم رسانده که یک معیار برای اندازه‌گیری تأثیر مواد غذایی در پیشگیری از سرطان و سایر بیماری‌هاست (۵۵). این گیاه با کاهش گلوکونئوز و استرس اکسیداتیو، به تنظیم هموستاز گلوکز کمک می‌کند. همچنین مشخص شده است که عصاره شاه توت با سرکوب آنزیم سیکلواکسیژناز ۲، به بهبود زخم‌ها در موش‌های دیابتی کمک می‌کند (۵۶). علاوه بر این، شاه توت تحریک ترشح هورمون انسولین را نیز به همراه دارد (۵۵). در پژوهش‌های انجام شده روی این گیاه، نتیجه‌گیری شده است که مصرف بلندمدت عصاره هیدروالکلی آن به صورت پماد، می‌تواند در روند التیام زخم‌های دیابتی مؤثر باشد (۵۷).

گیاه شاتره در ایران شامل دو گونه *Parviflora fumaria* و *Fumaria villantii* می‌باشد (تصویر-۶). ترکیبات مهم در بخش‌های هوایی این گیاه شامل حدود یک درصد آکالوئید هستند که بیش از ۳۰ نوع از آن‌ها فرمول‌سازی شده‌اند، اکثر این آکالوئیدها از مشتقات بنزیل ایزوکلینولین هستند. مهم‌ترین این آکالوئیدها شامل: فومارین، فوماری لین و سیناکتین می‌باشند. از دیگر ترکیبات موجود در شاتره می‌توان به فلاونوئیدها، اسیدهای آلی گیاهی به

ویژه اسید فوماریک و موسیلاژ اشاره کرد. شاتره همچنین دارای مقادیر فراوانی از ویتامین‌های A و C است که بر رادیکال‌های آزاد تأثیر می‌گذارند (۵۸). پژوهش‌ها نشان می‌دهد که عصاره شاتره در مدل موش‌های دیابتی باعث کاهش گلوکز، کراتینین، کلسترول و آنزیم‌های کبدی می‌شود (۶۰ و ۵۹) که این کاهش گلوکز مانع از پیشرفت غیرطبیعی مرحله التهاب و افزایش سلول‌های التهابی مانند نوتروفیل‌ها و PMN و همچنین مقابله با افزایش سیتوکاین‌های التهابی می‌گردد (۵۵). علاوه بر این، عصاره شاتره می‌تواند ضایعات کبدی ناشی از تتراکلرید کربن (CCl_4) و آسیب‌های اکسیداتیو مرتبط با آن را کاهش دهد که این ویژگی به مواد دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی در این گیاه مرتبط است (۶۳-۶۱). بنابراین، استفاده موضعی از پماد ۳ درصد شاتره به دلیل فوایدی همچون کاهش التهاب، تسریع روند بهبود زخم، افزایش آنژیوژنز و میزان کلاژن توصیه می‌شود (۶۴).

این گیاه که با نام علمی *Elettaria cardamomum* شناخته می‌شود و به خانواده زنجبیلیان تعلق دارد. از خواص طبی آن می‌توان به ضدعفونی‌کنندگی، تحریک‌کردن و ضداسپاسم بودن آن اشاره کرد (۶۵) (تصویر-۷). میوه هل سبز غنی از ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی نظیر: کاتچین، گالیک اسید و کوئرستین است که با ایجاد انقباض در محل زخم به واسطه میوفیبروبلاست‌ها، به بازسازی سلول‌های اپیتلیال و تحریک کلاژناسیون کمک می‌کند (۶۷ و ۶۶). نشاسته، پروتئین و ویتامین E نیز از دیگر ترکیبات هل سبز به شمار می‌آیند. این گیاه همچنین در طب سنتی ایرانی به عنوان یک منبع گرما و انرژی معرفی شده

است (۶۶). نتایج آسیب‌شناسی پس از استفاده از عصاره گیاه هل بر روی زخم‌های خرگوش‌های دیابتی نشان‌دهنده پیوستگی و ترمیم کامل اپیدرم و مشاهده بافت گرانوله حاوی عروق تازه تشکیل، بافت همبند حاوی رشته‌های کلاژن نابالغ، تعداد زیادی سلول‌های فیبروبلاست و فیبروسیت و همچنین مقادیر کمی از سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای، اما فاقد فولیکول‌های مو بوده است. در نهایت، می‌توان گفت که عصاره هیدروالکلی گیاه هل با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌تواند بر روند بهبود زخم‌های دیابتی تأثیرگذار باشد (۶۸).

گیاه شنبلیله با نام علمی *Foenum graecum* و از خانواده بقولات (*Fabaceae*) است (تصویر-۸). این گیاه یک ساله، دارای برگ‌هایی متشکل از سه بخش تخم‌مرغی شکل کوچک و گل‌های منفرد است. شنبلیله عمدتاً در نواحی آسیای شرقی از جمله؛ هند، پاکستان، چین و ایران کشت می‌شود. این گیاه بومی ایران بوده و در مناطق شمال غربی و شمال شرقی آن می‌روید. برگ آن به صورت خشک و تازه و دانه‌اش به مصرف خوراکی و پزشکی می‌رسند و به طور سنتی برای درمان دیابت استفاده می‌شود. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که عصاره تخم گیاه شنبلیله به دلیل وجود اسید آمینه‌ای خاص با نام ۴-هیدروکسی ایزولوسین، به طور قابل توجهی قندخون را کاهش داده و حساسیت به انسولین را در مدل‌های آزمایشگاهی دیابتی افزایش می‌دهد (۶۹). بررسی‌های فیتوشیمیایی نیز نشان داده‌اند که عصاره هیدروالکلی تخم شنبلیله حاوی مقادیر زیادی از ترکیبات آلکالوئیدی، فنولی، فلاونوئیدی، تانن‌ها و ساپونین‌ها، همچنین اسیدهای

آمینو لیزین و آل -تریپتوفان و پروتئین‌های کومارین، فنوگرکین، تریگونلین و اسکوپولتین است (۷۱ و ۷۰). این ترکیبات علاوه بر کاهش قندخون، اثرات ضدالتهابی و ضددردی نیز دارند (۷۲). ساپونین‌های استروئیدی مانند؛ یاموجنین، تیگوچنین و نئوتیگوچنین موجود در این عصاره، موجب کاهش ادم و التهاب در زخم‌های دیابتی تحت درمان می‌شوند (۷۴ و ۷۳). گفته می‌شود ترکیباتی چون آلکالوئیدها، ساپونین‌ها و فلاونوئیدها، به ایجاد آنژیوژنز و پس از آن پرولیفراسیون سلول‌های همبند و مهاجرت فیبروبلاست‌ها به محل زخم کمک می‌کنند (۷۵). همچنین، ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی هستند که سرعت ترمیم زخم را افزایش می‌دهد (۷۶ و ۶۹). پمادهای درمانی ۵ و ۱۰ درصد عصاره هیدروالکلی تخم گیاه شنبلیله اثرات مثبتی را در بهبود زخم‌های دیابتی نشان داده‌اند (۷۷).

گیاه شاه افسر با نام علمی *Melilotus officinalis* که به معنای جاذب زنبور عسل است، متعلق به خانواده حبوبات (*Fabaceae*) بوده و یک گیاه یک ساله و علفی است (۷۸) (تصویر-۹). شاه افسر در مناطقی مانند؛ آمریکا، استرالیا، ایتالیا و همچنین ایران به ویژه استان گلستان رویش دارد. مردم ترکمن ساکن در استان گلستان از دیرباز از این گیاه به عنوان مسکن، ضد التهاب و ضد عفونی‌کننده مؤثر استفاده می‌کرده‌اند (۷۹). نتایج فیتوشیمیایی نشان می‌دهد که عصاره گیاه شاه افسر به دلیل پتانسیل بهینه در سنتز ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی، دارای عملکرد آنتی‌اکسیدانی و قابلیت مهار رادیکال‌های آزاد به طرز قابل توجهی است. گزارش شده که عصاره این گیاه

حاوی ترکیبات کومارینی، فلاونوئیدها مانند؛ کامفرول و کوئرستین، ساپونین‌های تری ترپنی و ترپنوئیدهای آنتی‌اکسیدان است که اثرات ضدالتهابی خود را در هنگام عفونت در عارضه پای دیابتی نشان می‌دهند (۸۰). در پژوهش‌های انجام شده روی جمعیتی از بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس مشخص شده که داروی آنژی پارس استخراج شده از گیاه شاه افسر بر روی زخم‌های دیابتی و التهابات پوستی این بیماران بسیار مؤثر بوده است (۸۲ و ۸۱).

زردچوبه از ریشه گیاه *Curcuma longa* L. که متعلق به خانواده زنجبیل است و در مناطق گرمسیری رشد می‌کند، به دست می‌آید (تصویر-۱۰). این ریشه به عنوان ادویه‌ای طعم‌دهنده در کشورهای آسیایی مانند؛ ایران، هند، چین، مالزی و تایلند و همچنین در کشورهای غربی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸۶-۸۳). زردچوبه از نظر طب سنتی ایرانی، گرم و خشک است. این گیاه بر اساس طب سنتی به دو نوع مامیران و بیخ نباتی تقسیم‌بندی می‌شود (۸۷). ترکیبات شیمیایی زردچوبه شامل؛ کربوهیدرات، پروتئین، مواد معدنی و چربی است. همچنین این گیاه دارای روغن‌های فرار نظیر؛ آتلانتون، تومرون و زینگی‌برون می‌باشد. حدود ۳-۴ درصد زردچوبه را کورکومین تشکیل می‌دهد که ترکیبی از سه نوع کورکومینوئید شامل؛ *diferuloylmethane*، *demethoxycurcumin* و *bisdemethoxycurcumin* است و علت اصلی رنگ زرد آن وجود کورکومینوئید می‌باشد (۸۶). کورکومین نوعی پلی‌فنل‌لیپوفیل است که با استفاده از سیگنال سلولی، فعالیت‌های بیولوژیک را تعدیل می‌کند. این ماده به طور کلی اثرات مثبتی در

مهار تجمع پلاکتی، تومورزایی، متاستاز، روند اکسیداتیو و تولید سیتوکاین‌های التهابی دارد (۸۹-۸۸). مهار فعالیت آنزیم ژن نیتریک اکسید سنتاز القا کننده و سیکلواکسیژناز-۲ به وسیله کورکومین، احتمالاً از طریق مهار مستقیم فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-KB) صورت می‌گیرد. NF-KB باعث افزایش بیان ژن سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 β و TNF- α می‌شود که ارتباط مستقیمی با افزایش سطح گلوکز خون، دیابت نوع ۲، حساسیت و مقاومت به انسولین دارد (۹۳ و ۹۲). کورکومین همچنین می‌تواند باعث افزایش پراکسی زوم‌های نوع گاما (PPAR- γ) گردد که در نهایت منجر به بروز اثرات محافظتی در برابر رادیکال‌های آزاد می‌شود (۹۴ و ۹۲). علاوه بر این، کورکومین قادر است باعث نئوواسکولاریزاسیون و آنژیوژنز از طریق بهبود سطح TGF- β شود (۱۰۰-۹۵). زردچوبه به تنهایی و یا در ترکیب با دیگر گیاهان دارویی، می‌تواند موجب افزایش پراکندگی سلولی و سنتز کلاژن، افزایش پروتئین توتال، هیدروکسی‌پرولین و هگزوز آمین در محل زخم گردد (۱۰۲ و ۱۰۱). به وضوح می‌توان گفت که تجویز دوز بالای کورکومین می‌تواند به عنوان روشی نوین برای تعدیل تشکیل پاتولوژیک زخم‌ها مورد استفاده قرار گیرد و سبب بهبود زود هنگام زخم‌های دیابتی شود (۱۰۴ و ۱۰۳).

این گیاه به نام علمی *Prosopis farcta* شناخته می‌شود و متعلق به خانواده Leguminosea است (تصویر-۱۱). این گیاه بومی نواحی خشک و نیمه‌خشک در آمریکا، آسیا و آفریقا می‌باشد (۱۰۶ و ۱۰۵). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که این گیاه خواص

ضددیابتی، تسکین‌دهندگی و ضد التهابی دارد (۱۰۹-۱۰۵). با توجه به وجود ترکیبات با ساختار فنولیک در عصاره ریشه گیاه جغجه و تأثیرات بهبود دهنده آن، مردم استان سیستان و بلوچستان به‌صورت سنتی از این گیاه برای درمان زخم‌ها استفاده می‌کنند (۱۱۰). ترکیباتی نظیر فلاونوئیدها و تری‌ترپنوئیدها، باعث افزایش انقباض زخم و اپیتلیالیزاسیون می‌شوند (۱۱۱). بهبود زخم‌های دیابتی ناشی از وجود تانین‌ها در این گیاه است که خاصیت انقباض‌دهندگی و ضد میکروبی ایجاد می‌نماید. همچنین، اثرات بهبوددهنده این گیاه ممکن است به دلیل خاصیت‌های ضد التهابی و افزایش تکثیر سلولی باشد که در فرآیندهای ترمیم متعدد نقش تسریعی دارد. بنابراین، استفاده از عصاره ریشه گیاه جغجه در درمان زخم‌های دیابتی می‌تواند بهبود نتایج درمان، صرفه‌جویی در هزینه و کاهش نیاز به آنتی‌بیوتیک‌ها و بروز مقاومت به آن‌ها در بیماران دیابتی را به همراه داشته باشد (۱۱۰).

گیاه آنغوزه با نام علمی *Ferula assa-foetida*، گیاهی علفی و دارای ریشه راست و نسبتاً ضخیم است که ساقه‌ای قوی، خشن و فیبری دارد (تصویر-۱۲). قسمت مورد استفاده این گیاه، رزین آن است که به عنوان صمغ هینگ یا صمغ آنغوزه شناخته می‌شود (۱۱۲). خواص ضدالتهابی صمغ این گیاه به ترکیبات موجود در آن شامل؛ فرولیک اسید، کومارین‌ها، سزکویی ترپن کومارین‌ها، ترپنوئیدها و روغن آن که دارای ترکیبات سولفورده است، مربوط می‌شود (۱۱۳). نتایج مطالعه‌های فیتوشیمیایی نشان می‌دهد که این گیاه شامل ترکیباتی

هم‌چون آسکوربیک اسید، فنولیک اسید، اگزالیک اسید، کینامیک اسید، مالتیک اسید، کومارین‌ها، آلانین، تانن، آلفالینوئیک اسید و گلیکوزوئیدهای منوتروپین لینولئیک اسید است که همگی اثرات ضدالتهابی دارند و می‌توانند روند بهبود زخم را تسریع کنند. همچنین، صمغ این گیاه سرشار از آلکالوئیدها و آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین‌های B1، B2، A، E و C، بتاکاروتن و فلاونوئیدهاست که دارای خواص ضدالتهابی و بهبود زخم هستند (۱۱۴). ترکیبات موجود در این گیاه با مهار پروستاگلاندین E2، اینترلوکین‌های مختلف هم‌چون IL-1α، IL-2، IL-4 و فاکتورهای نکروزدهنده تومور گاما و اینترفرون‌ها، موجب کاهش ادم در ناحیه زخم‌های دیابتیک می‌شوند (۱۱۵). همچنین، این ترکیبات به افزایش رشد فیبروبلاست‌ها و افزایش ترشح کلاژن کمک کرده و در نتیجه، ترمیم سریع‌تر زخم‌ها را تسهیل می‌کنند (۱۱۶). به نظر می‌رسد ترکیبات موجود در عصاره صمغ گیاه آنغوزه، توانایی تسریع روند اپیتلیالیزاسیون را نیز دارند (۱۱۷).

برگ گردو دارای ترکیباتی نظیر اسیدهای فنلی و فلاونوئیدها می‌باشد و مهم‌ترین فلاونوئیدهای موجود در برگ گردو کوئرستین گالاکتوزید و مشتقات کوئرستین پنتوزید، کوئرستین آرابینوزید، کوئرستین گزیلوزید و کوئرستین رامنوزید می‌باشند (۱۱۸). بر اساس نتایج به دست آمده می‌توان ارزیابی نمود که عصاره برگ گردو دارای اثر مفید در بهبود قندخون، وزن پانکراس و تغییرات بافت‌شناسی در بیماری دیابت ملیتوس می‌باشد. فلاونوئیدها موجب کاهش قند پلاسما می‌شوند (۱۱۹). بر اساس

پژوهش‌های انجام شده گردو دارای خواص آنتی‌اکسیدان، آنتی‌دیابتیک، آنتی‌میکروبی و حفاظت کننده کبدی است. استفاده از گردو در طب سنتی و بررسی‌های انجام شده در حال حاضر، نشان دهنده اثرات متعددی هستند و ترکیبات مفیدی که ممکن است زمینه تولید داروهای کاهنده چربی، ضد دیابت و حفاظت از کبد را فراهم کند (۱۲۰). گردو از خانواده گردوبیان Juglandaceae است که دارای ۲۰ گونه بوده و در ایران گونه *Juglans regia* وجود دارد (تصویر-۱۳). گردو حاوی آلکالوئیدها، فلاونوئیدها و ترپنوئیدها هستند، گردو یک گیاه دارویی از این خانواده است که مورد استفاده قرار گرفته است. در طب سنتی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها به دلیل داشتن مونوترپن‌ها، کومارین، فلاونوئیدها، تانن‌ها، ساپونین‌ها، آلکالوئیدها و سایر اجزای آن دارای خواص دارویی مورد استفاده قرار گرفته است. این ترکیبات برای کاهش خطر ابتلا به فشارخون بالا، دیابت، سرطان و فعالیت میکروبی موثر هستند. داده‌های گزارش شده در مطالعات قبلی تأیید کرده که گردو منبع غنی از مواد مغذی مهم است که می‌تواند برای سلامت انسان نیز مفید باشد (۱۲۱). محققین در مطالعه‌ای گزارش داده‌اند موش‌های دیابتی تحت درمان با عصاره هیدروالکلی برگ گردو، به دلیل مواد موجود در عصاره، سطح انسولین پلاسما افزایش می‌یابد که احتمالاً به برگشت سلول‌های β به وضعیت نرمال و یا به دلیل حفاظت از آنها باشد. بنابراین سبب کاهش گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول، تری‌گلیسرید و افزایش HDL در خون می‌شود (۱۲۲). اصغری و همکاران در تحقیقی گزارش دادند که

استفاده از عصاره برگ گردو می‌تواند بر بازسازی و ترمیم جزایر پانکراسی آسیب دیده در رت‌های دیابتی مؤثر باشد. عصاره برگ گردو میزان تکثیر سلولی را افزایش می‌دهد. به طوری که به نظر می‌رسد افزایش اندازه جزایر در نتیجه تکثیر سلول‌های باقی مانده در جزایر صورت می‌گیرد که تأثیر این عصاره برگ گردو می‌تواند به دلیل وجود فلاونوئیدها و خواص آنتی‌اکسیدانی آنها باشد (۱۲۳).

زخم‌های دیابتی یکی از عوارض اصلی ناشی از دیابت ملیتوس است. این عارضه در حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد افراد مبتلا منجر به قطع عضو می‌شود (۴). بهبود زخم فرآیندی پیچیده و تنظیم‌شده از تعاملات سلولی درم و اپیدرم است که در بیماران دیابتی به دلیل ناهنجاری بافت همبند مختل شده و به زخم مزمن می‌انجامد. هدف این مطالعه بررسی گیاهان دارویی مؤثر بر زخم دیابتی و مکانیسم اثر آنهاست. شواهد نشان می‌دهد دیابت ملیتوس با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد همراه است (۵). رادیکال‌های آزاد باعث برهم خوردن تعادل اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن می‌شوند (۶). به طور کلی، بهبود زخم بین یک آبشار پیچیده سلولی و بیوشیمیایی فعالیت‌هایی که در ترمیم یکپارچگی ساختاری، عملکردی و افزایش استحکام در بافت‌های آسیب دیده به عنوان یک تعامل در نظر گرفته می‌شود (۱۲۴). مراحل بهبود زخم معمولاً به شیوه‌ای رایج و وابسته به زمان ادامه می‌یابد. هر گونه اختلال در روند بهبود زخم ممکن است به طور بالقوه منجر به زخم مزمن یا جای زخم پاتولوژیک شود (۱۲۵). عوامل مختلفی بر بهبود زخم تأثیر می‌گذارد و فهم

سیتوکین‌ها، آنتی‌باکتریال، آنتی‌ترومبوزیک، مهار استرس‌های اکسیداتیو و تحریک سنتز رشته‌های کلاژن در روند بهبود زخم‌های دیابتی هستند که در جدول (۱)، گیاهان مؤثر در درمان زخم‌های دیابتی، اجزای اصلی مؤثر در فرآیند بهبود و همچنین مکانیزم اثر آنها به‌طور کامل ارایه شده است. شواهد نشان می‌دهد که این عوامل طبیعی اثر محافظتی و درمانی خود را روی دیابت از طریق مکانیسم‌های سلولی متعددی از جمله بازسازی سلول β پانکراس، محدودیت تخریب گلیکوژن و گلوکونئوژنز، ضدالتهاب، تنظیم‌کننده سیستم ایمنی، ضد آپوپتوز، استرس آنتی اکسیدانی و همچنین تعدیل مسیرهای انتقال سیگنال درون سلولی انجام می‌دهند. انتقال از التهاب به تکثیر و مرحله بازسازی زخم بسیار مهم است و این فرآیند فیزیولوژیکی برای ترمیم کافی زخم باید تسریع شود. استفاده از گیاه دارویی می‌تواند با جلوگیری از عفونت و التهاب مداوم روی زخم، زخم دیابتی را به‌طور مؤثر مدیریت کند. شناسایی و جداسازی ترکیبات زیست فعال با توسعه محصولات طبیعی برای درمان زخم دیابتی باید در بررسی‌های انجام شود و این بررسی بینشی در مورد مکانیسم‌های گیاه دارویی در درمان زخم دیابتی ارایه می‌کند (۱۲۶). انتظار می‌رود با توجه به وجود عوامل بهبود بخش در این گیاهان و همچنین مسائلی مانند اثرات جانبی کمتر و هزینه پایین‌تر و دسترسی بالا، امید به استفاده از این گیاهان دارویی به عنوان یکی از گزینه‌های مناسب در مقابل داروهای آلوپاتیک باشد.

بهتر این عوامل و تأثیر احتمالی آنها بر بهبود زخم ممکن است در ارتقاء درمان برای ترمیم زخم در افراد دیابتی و غیر دیابتی مهم باشد. بررسی‌ها در مورد زخم‌های دیابتی در حال حاضر بر روی رویکردهای مهندسی بافت مانند مهارکننده‌های سیتوکین، نو ترکیب فاکتورهای رشد، مهارکننده‌های بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز، جایگزین‌های پوست، سلول‌های بنیادی / لیزر، محرک‌های ماتریکس خارج سلولی و رگ‌زایی و غنی‌کننده پلاکت پلاسما در میان دیگران متمرکز شده است (۱۲۶). به نظر می‌رسد رابطه‌ای بین سن فرد و روند بهبود زخم وجود دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که بهبود زخم در سنین بالاتر به تأخیر می‌افتد. این احتمالاً به دلیل کاهش رشد فیبروبلاست و فعالیت در افراد مسن در حالی که سنتز کلاژن و انقباض زخم کاهش می‌یابد (۱۲۶).

در نتیجه بررسی اتنوبوتانیکال، بسیاری از گونه‌های گیاهان با فعالیت‌هایی التیام زخم در کشورهای در حال توسعه شناسایی شده است. استفاده از گیاهان دارویی در مدیریت و مراقبت از زخم شامل؛ ضد عفونی، دبریدمان و فراهم کردن محیط مناسب برای روند بهبود طبیعی است. پژوهش‌های انجام شده نشان می‌دهند که آنتی‌اکسیدان‌ها، شامل؛ انواع مختلف ویتامین‌ها، کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها، تانن‌ها، منجر به کاهش اثرات ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شوند (۷ و ۸). مجموعه وسیعی از شواهد نشان داده‌اند که تعداد قابل‌توجهی از گیاهان دارویی دارای خواص درمانی از جمله اثرات ضدالتهابی از طریق مقابله با افزایش

جدول ۱: گیاهان مؤثر بر درمان زخم های دیابتی و مکانیزم عمل آنها

نام علمی گیاه	نام خانواده	نام فارسی	اندام مورد استفاده	اجزای اصلی	مکانیزم عمل
<i>Vitis vinifera</i>	Vitaceae	انگور ایرانی	بذر	فلاونوئیدها، اسید گالیک، مونومر فلاوان-۳-کاتچین، اپی کاتچین-۳-گالات و دیمریک، پروآنتوسیانیدین مونومر و پلیمری، دایمر پروآنتوسیانیدین، اسید لینولئیک، ویتامین E.	حذف رادیکال های آزاد و مهار استرس اکسیداتیو، سرکوب آنزیم COX-2، افزایش رشد و نمو ناشی از اسید لینولئیک و کاهش عوامل شیمیایی مضر ناشی از ویتامین E.
<i>Launaea acanthodes</i>	Asteraceae	گیاه چرخه	ساقه	تریپنوئیدها، ساپونین ها، آلکالوئیدها، تانن، آرابینوز، مانوز، مشتقات اسید گلوکورونیک، ترکیبات فلاونوئیدی	کاهش سطح رادیکال های آزاد ناشی از فلاونوئیدها، هیپرتروفی اپیدرم و درم رگ زایی و افزایش سلول های التهابی ناشی از ویتامین A، افزایش سنتز کلاژن، افزایش تکثیر فیبروبلاست ها، تشدید فاگوسیتوز و رگ زایی ناشی از ویتامین C.
<i>Nigella sativa</i>	Ranunculales	سیاهدانه	بذر	تیموکینون، تیمول	محافظت در برابر رادیکال های آزاد، خاصیت ضد باکتریایی، ضد قارچی و آنتی اکسیدانی تیمول، افزایش ضخامت لایه اپیدرم و افزایش تعداد فیبروبلاست ها.
<i>Cornus mas</i>	Cornaceae	زغال اخته	میوه	تانن ها، اسیدهای آلی، آنتوسیانین ها، کاروتنوئیدها، ملاتونین.	اصلاح عوامل بیوشیمیایی، تحریک سنتز کلاژن، انقباض سریعتر زخم
<i>Morus nigra</i>	Moraceae	شاه توت	میوه	ترکیبات آنتی اکسیدانی، ویتامین های A، B، C، K، E.	تنظیم هموستاز گلوکز با کاهش گلوکونوژنز و استرس اکسیداتیو، سرکوب آنزیم COX-2 و تحریک ترشح هورمون انسولین.
<i>Parviflora fumaria</i>	Papaveraceae	گیاه شاتره	اندام هوایی	آلکالوئیدهای مشتق شده از بنزیل ایزوکیونلین مانند پروتوپین، فوماریلین، سیناکتین، فلاونوئیدها، اسید فوماریک، موسیلاژ، ویتامین های A و C.	کاهش گلوکز، کراتینین، کلسترول و آنزیم های کبدی، کاهش آسیب کبدی ناشی از استرس اکسیداتیو ناشی از CCl4.
<i>Elattaria cardamomum</i>	Zingiberaceae	گیاه هل	میوه	کاتچین، اسید گالیک، کورستین، نشاسته، ویتامین E.	ایجاد حالت انقباض در محل زخم توسط میوفیبروبلاست ها، تحریک کلاژن سازی.
<i>Foenum graecum</i>	Fabaceae	گیاه شنبلیله	بذر	اسید آمینه ۴-هیدروکسی ایزولوسین، ترکیبات آلکالوئیدی، فنتی و فلاونوئیدی، تانن ها، ساپونین ها، لیزین، ال-تریپتوفان، کومارین، فنوگلیلین، تریگونلین، اسکوپولتین، ساپونین های استروئیدی مانند یاموژنین، تیگوژنین و نتوتیگو.	کاهش قند خون و افزایش حساسیت به انسولین به دلیل ۴-هیدروکسی ایزولوسین، کاهش ادم و التهاب ناشی از ساپونین های استروئیدی، تکثیر سلول های بافت همبند.
<i>Melilotus officinalis L.</i>	Fabaceae	گیاه شاه افسر	تمام گیاه	ترکیبات فنتی و فلاونوئیدی، کومارین ها، کامفرول، کورستین، ساپونین های تری ترین و تریپنوئیدهای آنتی اکسیدانی.	مهار رادیکال های آزاد، خواص ضد التهابی ناشی از ترکیبات موجود.
<i>Curcuma longa L.</i>	Zingiberaceae	زردچوبه	ریشه گیاه	کورکومین، آتالانتوئین، تومرون، زیگبیرون.	تعدیل فعالیت بیولوژیکی فرآیندهای سیگنال دهی سلولی، مهار تجمع پلاکتی، مهار تومورزایی، متاستاز، فرآیند اکسیداتیو و سیتوکین های التهابی، مهار فعالیت آنزیم iNOS و COX-2، بهبود سرعت TGF- β و وقوع نژیوواسکولاریزاسیون.
<i>Prosopis farcta</i>	Leguminosea	گیاه جعجغه	ریشه گیاه	ترکیبات فنتی، فلاونوئیدها، تری تریپنوئیدها، تانن.	انقباض زخم به دلیل تانن، افزایش اپیتلیزاسیون.
<i>Ferula assa-foetida</i>	Apiaceae	گیاه آنغوزه	رزین گیاهی	اسید فرولیک، کومارین ها، ترپن کومارین ها، تریپنوئیدها، روغن گوگرد، اسید اسکوربیک، اسید فنولیک، اسید اگزالیک، اسید سینامیک، اسید مالئیک، آلانین، تانن ها، اسید آلفالینوئیک، ویتامین های A، E، B1، B2، بتاکاروتن.	خواص ضد التهابی، کاهش ادم در ناحیه زخم با مهار پروستاگلاندین E2، IL- α ، IL-2، IL-4 و اینترفرون ها، تسریع اپیتلیزاسیون.
<i>Juglans regia</i>	Walnut	گیاه گردو	برگ گیاه	فلاونوئید ها، اسید های فنتی، تانن ها، تریپنوئید ها، مونوترپن ها، ساپونین ها.	خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، تحریک تکثیر سلولی و خاصیت آنتی میکروبی.



تصویر-۱: عصاره هیدروالکلی هسته انگور (*Vitis vinifera*)، منبع: pfaf.org



تصویر-۲: عصاره آبی گیاه چرخه (*Launaea acanthodes*)، منبع: <https://plant.depo.msu.ru>



تصویر-۳: عصاره هیدروالکلی گیاه سیاهدانه (*Nigella sativa*)، منبع: pfaf.org



تصویر-۴: عصاره هیدروالکلی میوه زغال اخته (*Cornus mas*)، منبع: blog.ebben.nl



تصویر-۵: عصاره هیدروالکلی شاه توت (*Morus nigra*)، منبع: www.botanic.cam.ac.uk



تصویر-۶: عصاره گیاه شاتره (*Parviflora fumaria*)، منبع: powo.science.kew.org



تصویر-۷: عصاره هیدروالکلی گیاه هل (*Eleutheria cardamomum*)، منبع: www.planetayurveda.com



تصویر-۸: عصاره هیدروالکلی تخم شنبلیله (*Foeniculum vulgare*)، منبع: www.biolib.de



تصویر-۹: عصاره هیدروالکلی گیاه شاه افسر (*Melilotus officinalis* L.)، منبع: pfaf.org



تصویر-۱۰: زردچوبه (*Curcuma longa* L.)، منبع: www.jircas.go.jp



تصویر-۱۱: عصاره آبی ریشه گیاه جغجغه (*Prosopis farcta*)، منبع: www.commonswikimedia.org



تصویر-۱۲: عصاره آبی صمغ گیاه آنغوزه (*Ferula assa-foetida*)، منبع: pfaf.org



تصویر-۱۳: عصاره برگ گیاه گردو (*Juglans regia*)، منبع: jurassicplants.co.uk

بحث

زخم‌های دیابتی به عنوان یکی از عوارض جدی و ناتوان‌کننده دیابت ملیتوس محسوب می‌گردند که پیامدهای کلینیکی و اقتصادی قابل‌توجهی را بر نظام سلامت تحمیل می‌نمایند. شواهد اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که تقریباً در ۱۵ تا ۲۰ درصد از موارد، این عوارض منجر به آمپوتاسیون (قطع عضو) می‌گردد (۴). بدیهی است که ارتقای سطح آگاهی پزشکان در خصوص پاتوفیزیولوژی پیچیده زخم‌های دیابتی، در کنار معاینات بالینی دقیق، مداخلات درمانی به موقع و مقتضی در قبال آسیب‌های محدود بافتی و نیز ارایه آموزش‌های هدفمند به بیماران در زمینه رعایت اصول ساده بهداشتی و شیوه صحیح پانسمان، می‌تواند به میزان چشمگیری از بروز و پیشرفت این قبیل زخم‌ها جلوگیری به عمل آورد. پروتکل‌های استاندارد و بنیادین در مدیریت درمانی زخم‌های دیابتی بر سه رکن اساسی استوار است، نخست، کنترل مؤثر و پیشگیری از عفونت‌های ثانویه،

دوم، برقراری و احیای جریان خون شریانی کافی به منظور رفع هیپوکسی و ایسکمی بافتی و سوم، کاهش فشار موضعی از ناحیه درگیر به منظور تسهیل روند گرانولاسیون و التیام (۱۷-۷). با توجه به این که تا به امروز روش‌های درمانی متعدد و متنوعی برای مدیریت زخم‌های دیابتی به کار گرفته شده و رویکردهای نوین درمانی نیز همچنان در مراحل تحقیقاتی و کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند، مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی جامع اثرات ترمیمی و تبیین مکانیسم‌های عمل گیاهان دارویی در فرآیند التیام زخم‌های دیابتی صورت پذیرفت.

ضرورت پرداختن به موضوع اثرات ترمیمی و مکانیسم‌های عمل گیاهان دارویی در مدیریت زخم‌های دیابتی، ریشه در ماهیت پیچیده و چندعاملی پاتوفیزیولوژی این نوع از زخم‌ها و نیز محدودیت‌های ذاتی پروتکل‌های درمانی رایج در پزشکی مدرن دارد. هم‌راستا با یافته‌های مطالعه حاضر، آنده و همکاران (۱۲۷) نیز در یک مرور جامع، نرخ‌های

اندمیک را آشکار می‌سازد که می‌توانند در آینده افق‌های پژوهشی تازه‌ای را در عرصه فارماکوتوزی و درمان زخم بگشایند.

در مجموع، یافته‌های این مطالعه مروری، تأیید می‌نماید که استفاده از داروهای گیاهی یک راهبرد منطقی، کم‌عارضه و چندوجهی برای غلبه بر موانع التیام در زخم‌های دیابتی است. با این وجود، مطالعه حاضر، محدودیت‌هایی نیز به همراه دارد که عمدتاً ناشی از ماهیت مرور روایی و عدم امکان انجام متاآنالیز آماری به دلیل ناهمگونی در طراحی بررسی‌های اولیه است. لذا پیشنهاد می‌گردد پژوهش‌های آتی با تمرکز ویژه بر گونه‌های بومی ایران که در این مطالعه معرفی گردیدند، به طراحی کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده (RCT) با هدف تعیین دوز دقیق، ایمنی و اثربخشی بالینی آن‌ها بپردازند تا بتوان از این گنجینه طبیعی در مسیر کاهش بار قطع عضو و مرگ و میر ناشی از دیابت بهره‌برداری بهینه نمود.

نتیجه‌گیری

اگرچه پیشرفت‌های گوناگونی در زمینه مدیریت و درمان زخم‌های دیابتی حاصل شده است، اما باید اذعان داشت که اغلب این رویکردهای درمانی اثربخشی نسبی و تکمیلی داشته و هیچ‌یک به‌تنهایی قادر به رفع کامل فرآیند پاتولوژیک ترمیم در شرایط دیابتی نیستند. محدودیت‌های درمان‌های رایج، از جمله مقاومت دارویی، هزینه‌های بالای پانسمان‌های

هشداردهنده مرگ و میر ۵ درصدی در سال اول و ۴۲ درصدی در بازه پنج ساله متعاقب بروز زخم پای دیابتی را مستند نموده‌اند و تأکید کردند که حتی با وجود مدیریت استاندارد نظیر دبریدمان جراحی، حفظ رطوبت زخم، کاهش فشار موضعی و کنترل دقیق قند خون و عفونت، کماکان نیاز مبرمی به توسعه درمان‌های کمکی و جایگزین وجود دارد. این هم‌پوشانی در تبیین ضرورت تحقیق، اعتبار مطالعه مروری حاضر را در پرداختن به شکاف درمانی موجود در مدیریت این عارضه ناتوان‌کننده دیابت تقویت می‌نماید.

از منظر دامنه پوشش فلور گیاهی، مطالعه آنده و همکاران عمدتاً بر پایه رویکرد شیمی‌تاکسونومیک بنا شده و گونه‌های شناخته‌شده متعلق به خانواده‌هایی نظیر *Lamiaceae* با ترکیب فعال رزمارینیک اسید، *Caricaceae* با آنزیم پاپائین، *Liliaceae* با ماده مؤثره آلونین و *Zingiberaceae* با ترکیب زیست فعال کورکومین را مدنظر قرار داده است (۱۲۷). این در حالی است که مطالعه مروری حاضر، با اتکا بر گنجینه غنی طب سنتی ایرانی و فلور بومی ایران، دیدگاه متفاوتی را اتخاذ کرده و به بررسی جامع گونه‌های کمتر پرداخته‌شده در ادبیات جهانی نظیر: *Launaea* و *Ferula assa-foetida*، *Prosopis farcta*، *acanthodes* و *Parviflora fumaria* پرداخته است. وجه تمایز اصلی مطالعه حاضر در همین نقطه نهفته است؛ چرا که ضمن تأیید کارایی گیاهان مشترکی نظیر *Vitis vinifera* و *Curcuma longa*، پتانسیل درمانی گونه‌های بومی و

ملاحظات اخلاقی

این مقاله یک مطالعه مروری است و در آن هیچ گونه مداخله انسانی یا حیوانی صورت نگرفته است. کلیه داده های ارائه شده، صرفاً از طریق تحلیل متون علمی پیشین به دست آمده و اصول مالکیت معنوی و ارجاع دهی به منابع رعایت شده است.

مشارکت نویسندگان

هادی ابراهیمی: انجام پروژه، جمع آوری داده ها و پژوهش ها، تفسیر نتایج، نگارش نسخه اولیه مقاله و تأیید نسخه نهایی مقاله. محمد مظاهری: انجام پروژه، تفسیر نتایج، نگارش نسخه اولیه مقاله و تأیید نسخه نهایی مقاله. مهرزاد جعفری برمک: انجام پروژه، آنالیز بررسی ها، تفسیر نتایج، نگارش نسخه اولیه مقاله و تأیید نسخه نهایی مقاله. علی هنرور: انجام پروژه، گردآوری داده ها و پژوهش ها، نگارش نسخه اولیه مقاله و تأیید نسخه نهایی مقاله. جمشید محمدی: مدیریت و طراحی پروژه، انجام پروژه، تفسیر نتایج، نگارش نسخه اولیه مقاله و تأیید نسخه نهایی مقاله.

نوین و عوارض جانبی ناخواسته، ضرورت جستجو برای راهکارهای جایگزین و مؤثرتر را بیش از پیش آشکار می سازد. در این میان، استفاده از گیاهان دارویی به عنوان یک میراث ارزشمند طب ایرانی، راهکاری ضروری و منطقی به نظر می رسد. این ضرورت نه تنها از نگاه تجربی، بلکه به واسطه ویژگی های ذاتی این ترکیبات زیستی نظیر عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای شیمیایی، هزینه مقرون به صرفه، دسترسی آسان و سهولت تهیه و مهم تر از همه، کارایی قابل توجه آن ها در مدیریت بیماری های مزمن و التهابی قابل توجیه است.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی یاسوج جهت همکاری در پژوهش حاضر، تشکر به عمل می آید.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تعارض منافی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

حمایت مالی

این تحقیق حمایت مالی از هیچ نهادی دریافت نکرده است.

REFERENCES

- 1.Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge A, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018; 138: 271-81.
- 2.Magliano DJ, Boyko EJ, Atlas ID. What is diabetes? In: IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org>
- 3.Mohammadi J, Naik PR. Evaluation of hypoglycemic effect of *Morus alba* in an animal model. *Indian Journal of Pharmacology* 2008; 40(1): 8-15.
- 4.Wang C, Shirzaei Sani E, Shih CD, Lim CT, Wang J, Armstrong DG, Gao W. Wound management materials and technologies from bench to bedside and beyond. *Nature Reviews Materials* 2024; 9(8): 550-66.
- 5.Toozandehjani A, Molzemi S, Haghighi NB, Kazemzadeh F, Sadeghi HM. A comparative study of the effects of the hydroalcoholic extract of *ziziphora clinopodioides* and sesame on the testicular injury of normal and diabetic mice. *Herb Med J* 2019; 4(2): 168-74.
- 6.Isah A, Ibrahim Y, Abdulrahman E, Ibrahim M. The hypoglycaemic activity of the aqueous extract of *Stachytarpheta angustifolia* (Verbanaceae) in normoglycaemic and alloxan-induced diabetic rats. *Pak J Biol Sci* 2007; 10(1): 137-41.
- 7.Feng Y, Ren Y, Zhang X, Yang S, Jiao Q, Li Q, Jiang W. Metabolites of traditional Chinese medicine targeting PI3K/AKT signaling pathway for hypoglycemic effect in type 2 diabetes. *Frontiers in Pharmacology*. 2024 May 10;15:1373711.
- 8.Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
- 9.Mohammadi J, Naik PR. The histopathologic effects of *Morus alba* leaf extract on the pancreas of diabetic rats. *Turkish Journal of Biology* 2012; 36(2): 211-6.
- 10.Mohammadi J, Delaviz H, Malekzadeh JM, Roozbehi A. The effect of hydro alcoholic extract of *Juglans regia* leaves in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25(2): 407-11.
- 11.Mokhtari M, Mohammadi J. The effect of hydroalcoholic extracts of *Prangos ferulacea* on blood factors of kidney and liver functions in diabetic male wistar rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences* 2012; 2(3): 174-80.
- 12.Mohammadi J, Mirzaei A, Delaviz H, Mohammadi B. Effects of hydroalcoholic extract of *Capparis spinosa* on histomorphological changes of pancreas in diabetic rats model. *Journal of Birjand University of Medical Sciences* 2012; 19(3): 235-44.
- 13.Mohammadi J, Naik PR. Antidiabetic effects of *Morus alba* in experimentally induced diabetes in Wistar rat. *Biomedicine* 2008; 28(1): 112-6.
- 14.Mohammadi J, Motlagh FT, Mohammadi N. The effect of hydroalcoholic extract of watercress on parameters of reproductive and sex hormones on the diabetic rats. *J Pharm Sci Res* 2017; 9(8): 1342-45.
- 15.Mohammadi J, Chatroz B, Delaviz H. The effect of hydroalcoholic extract of *Capparis spinosa* on quality of sperm and rate of testosterone following induction of diabetes in rats. *Journal of Isfahan Medical School* 2014; 31(264): 2042-57.
- 16.Asgary S, Parkhideh S, Solhpour A, Madani H, Mahzouni P, Rahimi P. Effect of ethanolic extract of *Juglans regia* L. on blood sugar in diabetes-induced rats. *Journal of Medicinal Food* 2008; 11(3): 533-8.
- 17.Pillai MK, Young DJ. Phytochemical characterization of extracts from *Fagraea fragrans* and *Juglans regia* by GC-MS analysis. *Fine Chem Eng* 2022; 3(2): 107-20.
- 18.Kumari R, Syeda S, Shrivastava A. Nature's elixir for cancer treatment: targeting tumor-induced neovascularization. *Current Medicinal Chemistry* 2024; 31(32): 5281-304.
- 19.Shahrestanaki E, Mohammadian Khonsari N, Seif E, Baygi F, Ejtahed HS, Sheidaei A, Djalalinia S, Magliano DJ, Qorbani M. The worldwide trend in diabetes awareness, treatment, and control from 1985 to 2022: a systematic review and meta-analysis of 233 population-representative studies. *Frontiers in Public Health* 2024; 12: 1305304.
- 20.Paul RK, Raza K. Natural hypoglycaemic bioactives: Newer avenues and newer possibilities. *Phytotherapy Research* 2024; 38(9): 4428-52.
- 21.Alah Gahi F, Shiravi A, Hojati V. Histomorphometric study effect of alcoholic extract of grape seed (*Vitis Vinifera*) on wound healing diabetic male Wistar rats. *Cell and Tissue Journal* 2016; 7(3): 293-300.

- 22.Hajinejad boshroue R, Behnam rassouli M, tehranipour M, gheybi F, hajinejad S, elahi moghadam Z, et al. The Effects of Hydro- alcoholic Extract of *Launaea Acanthodes* on the Blood, Urine Albumin and Bilirubin Levels in Male Hyperglycemic Wistar Rat. *IJEM* 2013; 15(2): 190-96.
- 23.Piazza L, Bertini S, Milani J. Extraction and structural characterization of the polysaccharide fraction of *Launaea acanthodes* gum. *Carbohydrate Polymers* 2010; 79(2): 449-54.
- 24.Oryan S, Parivar K. Anticonvulsant activity of ethanolic extract and aqueous fraction of *Launaea acanthodes* gum in comparison with diazepam in mice. *Journal of Inflammatory Diseases* 2009; 13(1): 14-20.
- 25.Sepehri-Moghadam H, Rahbarian R, Sadoughi S D. The effect of aqueous extract of *Launaea acanthodes* (Boiss.) O. Kuntze on the serum levels of insulin and blood glucose and histomorphological changes of pancreas in diabetic rats. *Feyz Med Sci J* 2015; 19 (1) :30-37.
- 26.Kitano Y, Yoshimura K, Uchida G, Sato K, Harii K. Pretreatment with topical all-trans-retinoic acid is beneficial for wound healing in genetically diabetic mice. *Archives of Dermatological Research* 2001; 293: 515-21.
- 27.Lateef H, Abatan OI, Aslam MN, Stevens MJ, Varani J. Topical pretreatment of diabetic rats with all-trans retinoic acid improves healing of subsequently induced abrasion wounds. *Diabetes* 2005; 54(3): 855-61.
- 28.Ringsdorf Jr W, Cheraskin E. Vitamin C and human wound healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1982; 53(3): 231-6.
- 29.Jagetia G, Rajanikant G, Baliga M, Rao K, Kumar P. Augmentation of wound healing by ascorbic acid treatment in mice exposed to γ -radiation. *International Journal of Radiation Biology* 2004; 80(5): 347-54.
- 30.Siquier-Dameto G, Boadas-Vaello P, Verdú E. Intradermal treatment with a hyaluronic acid complex supplemented with amino acids and antioxidant vitamins improves cutaneous hydration and viscoelasticity in healthy subjects. *Antioxidants* 2024; 13(7): 770.
- 31.Wang L, Yang X, Qin P, Shan F, Ren G. Flavonoid composition, antibacterial and antioxidant properties of tartary buckwheat bran extract. *Industrial Crops and Products* 2013; 49: 312-7.
- 32.Feng R, Guo ZK, Yan CM, Li EG, Tan RX, Ge HM. Anti-inflammatory flavonoids from *Cryptocarya chingii*. *Phytochemistry* 2012; 76: 98-105.
- 33.Rahbarian R, Sepehri Moghadam H, Sadoughi S. Effect of aqueous extract of *Launaea acanthodes* on open skin wound in diabetic rats. *Internal Medicine Today* 2016; 22(1): 1-11.
- 34.Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2013; 3(5): 337-52.
- 35.Schleicher P, Saleh M. *Black Cumin: The Magical Egyptian Herb for Allergies, Asthma, and Immune Disorders*. Rochester: Inner Traditions/Bear & Co; 2000.
- 36.Nourbar E, Mirazi N, Yari S, Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Effect of hydroethanolic extract of *Nigella sativa* L. on skin wound healing process in diabetic male rats. *International Journal of Preventive Medicine* 2019; 10(1): 18.
- 37.Zareian P, Zahiri S, Ketabchi F, Ruzmeh S. Effect of local *Tamarix monnifera* on skin wound healing process in rabbit. *J Mazand Univ Med Sci* 2007; 17(57): 48-57.
- 38.Mehri S, Shahi M, Razavi BM, Hassani FV, Hosseinzadeh H. Neuroprotective effect of thymoquinone in acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2014; 17(12): 1007.
- 39.Aydin MS, Kocarslan A, Kocarslan S, Kucuk A, Eser İ, Sezen H, et al. Thymoquinone protects end organs from abdominal aorta ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2015; 30(1): 77-83.
- 40.Khaksari M, Rezvanni M, Sajaddi M, Soleimani A. The effect of topically applied water extract of *Rhazya stricta* on cutaneous wound healing in rats. *Koomesh* 2000; 1(3): 1-10.
- 41.Palaniappan K, Holley RA. Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *International Journal of Food Microbiology* 2010; 140(2-3): 164-8.
- 42.Noorbar E, Mirazi N. Study of *Nigella sativa* L. seed's hydroethanolic extract on skin wound healing in male diabetic rats. *Armaghane Danesh* 2017; 22(4): 419-30.
- 43.Valnet J, Stodulak G. *Medicinal plants*. Tehran: Ghoghnoos Publication; 2014.
- 44.Ghahreman A. *Color flora of Iran*. 1st ed. Tehran: Research Institute of Forests and Pastures; 1981.

- 45.Schulz H. Relationships between traditional Persian/Iranian medicine and other traditional medical systems. Medicinal plants used in traditional Persian medicine: CABI GB; 2023; 136-66.
- 46.Ahmadi Mahmoodabadi N. The effects of hydroalcoholic extracts of dill (*Anethum graveolens* L.) and artichoke (*Cynara scolymus* L.) against type 1 diabetes mellitus. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants Research 2008; 24(3): 333-41.
- 47.Ahmed R. The physiological and biochemical effects of diabetes on the balance between oxidative stress and antioxidant defense system. Med J Islamic World Acad Sci 2005;15(1): 31-42.
- 48.Yazdani D, Rezaei MB, Kianbakht S, Khosravani M, Jafari A, Hosseini SM, et al. A review of different aspects of the medicinal plant Aloe vera (L.) Burm. f. Q J Med Plants 2006; 5(19): 1-8.
- 49.Luo Y, Zhang J, Ho CT, Li S. Management of Maillard reaction-derived reactive carbonyl species and advanced glycation end products by tea and tea polyphenols. Food Science and Human Wellness 2022; 11(3): 557-67.
- 50.Ma ZJ, Chen R, Ren HZ, Guo X, Guo J, Chen LM. Association between eNOS 4b/a polymorphism and the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Journal of Diabetes Research 2014; 2014(1): 549747.
- 51.Bolbolhaghghi N, Molzemi S, Aminian M. The regenerative effects of pomegranate extract fat (pumice granum) on streptozotocin induced diabetic wound healing in rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences 2016; 24(5): 118-25.
- 52.Alhooei-Nazari S, Shiravi A, Hojati V. The effect of Cornus mas extract on the wound healing of the diabetic male Wistar rats. J Animal Biol 2019; 11(2): 23-34.
- 53.Potdar D, Hirwani R, Dhulap S. Phyto-chemical and pharmacological applications of Berberis aristata. Fitoterapia 2012; 83(5): 817-30.
- 54.Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. Surgery(Oxford) 2008; 26(2): 31-7.
- 55.Patel MB, Mishra S. Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia*. Phytomedicine 2011; 18(12): 1045-52.
- 56.Alamalhoda F. Effect of berberine on cutaneous wound healing in normal and diabetic rats (MS dissertation). Damghan: Islamic Azad University of Damghan; 2012.
- 57.Kasaeian N, Shiravi A, Hojati V. Effect of hydro-alcoholic extract on wound healing, diabetic blackberry male Wistar rats. J Knowl Health 2022; 17(1): 31-8.
- 58.Naseri M. Iranian traditional medicine and its development using world health organization guidelines. Daneshvar 2004; 11: 53-66.
- 59.Khoshvaghti A. The effects of Zataria multiflora hydroalcoholic extract on serum urea and creatinine concentrations in rat. J Anim Biol 2012; 4(2): 39-46.
- 60.Lee WC, Kim JK, Kang JW, Oh WY, Jung JY, Kim YS, et al. Palmatine attenuates D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. Food and Chemical Toxicology 2010; 48(1): 222-8.
- 61.Jamshidzadeh A, Nikmahad H. Hepatoprotective Effects of *Fumaria parviflora* L. on CCl₄-induced hepatotoxicity. Journal of Medicinal Plants 2006; 5(19): 34-9.
- 62.Gilani AH, Janbaz KH, Akhtar MS. Selective protective effect of an extract from *Fumaria parviflora* on paracetamol-induced hepatotoxicity. General Pharmacology 1996; 27(6): 979-83.
- 63.Ugwu CE, Suru SM. Medicinal plants with hepatoprotective potentials against carbon tetrachloride-induced toxicity: a review. Egyptian Liver Journal 2021; 11: 1-26.
- 64.Jahandideh A, Akbarzadeh A, Vakili Moghadam N, Ziabakhsh Tabari P. Effect of *F. Parviflora* extract on wound healing in diabetic rats. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2019; 29(175): 25-36.
- 65.Arianfar A, Sardarodiyani M. Investigation of the synergistic and antagonistic properties of green tea and *Elettaria cardamomum* extracts. Res Innov Food Sci Technol 2018; 6(4): 321-34.
- 66.Ghane Z, Vazini H, Pirestani M. Protective effect of hydroalcoholic extract of *Elettaria cardamomum* L. fruits on serum levels of liver enzymes and morphological changes in lead induced male rats. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2016; 26(142): 1-13.
- 67.Priya SD, Devi CS. Protective effect of quercetin in cisplatin-induced cell injury in the rat kidney. Indian Journal of Pharmacology 1999; 31(6): 422-6.
- 68.Tavakoli Rad F, Akradi L, Raeeszadeh M. Clinical and microscopic study of the effect of different concentrations of cardamom extract (*Elettaria cardamomum*) on the healing of skin wounds in diabetic rabbits with alloxan. Vet Med J 2021; 9(1): 67-78.
- 69.Xue WL, Li XS, Zhang J, Liu YH, Wang ZL, Zhang RJ. Effect of trigonella foenum-graecum (fenugreek) extract on blood glucose, blood lipid and hemorheological properties in streptozotocin-induced diabetic rats. Asia Pac J Clin Nutr 2007; 16(Suppl 1): 422-6.

70. Bukhari SB, Bhanger MI, Memon S. Antioxidative activity of extracts from fenugreek. *Pak J Anal Environ Chem* Vol 2008; 9(2): 78-83.
71. Chauhan G, Sharma M, Kharkwal H, Varma A. Pharmacognostic, preliminary phytochemical studies and anticancerous potential of *Trigonella foenum-graecum*. *Pharm Sci Monit* 2011; 2(3): 124-38.
72. Mandegary A, Pournamdari M, Shariffar F, Pournourmohammadi S, Fardiar R, Shooli S. Alkaloid and flavonoid rich fractions of fenugreek seeds (*Trigonella foenum-graecum* L.) with antinociceptive and anti-inflammatory effects. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50(7): 2503-7.
73. Kawabata T, Cui MY, Hasegawa T, Takano F, Ohta T. Anti-inflammatory and anti-melanogenic steroidal saponin glycosides from Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) seeds. *Planta Medica* 2011; 77(07): 705-10.
74. Randhir R, Lin YT, Shetty K. Phenolics, their antioxidant and antimicrobial activity in dark germinated fenugreek sprouts in response to peptide and phytochemical elicitors. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(3): 295-307.
75. Guo SA, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research* 2010; 89(3): 219-29.
76. Belguith-Hadriche O, Bouaziz M, Jamoussi K, El Feki A, Sayadi S, Makni-Ayedi F. Lipid-lowering and antioxidant effects of an ethyl acetate extract of fenugreek seeds in high-cholesterol-fed rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010; 58(4): 2116-22.
77. Farahpour MR, Aghaei M. Assessment of the effect of co-administration of Aloe vera gel and Fenugreek seed hydroethanolic extract on the improvement of full-thickness excisional skin wound healing in diabetic mice. *J Vet Res* 2016; 71(2): 201-8.
78. Ghasemi K, Ghasemi Y, Ehteshamnia A, Nabavi SM, Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Pourmorad F. Influence of environmental factors on antioxidant activity, phenol and flavonoids contents of walnut (*Juglans regia* L.) green husks. *Journal of Medicinal Plants Research* 2011; 5(7): 1128-33.
79. Safarpour AR, Kaviyani F, Sepehrimanesh M, Ahmadi N, Hosseinabadi OK, Tanideh N, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of gel and aqueous extract of *Melilotus officinalis* L. in induced ulcerative colitis: a *Rattus norvegicus* model. *Iranian J Colorectal Res* 2015; 3(2): 43.
80. Abdollahi M, Farzamfar B, Salari P, Khorram Khorshid HR, Larijani B, Farhadi M, et al. Evaluation of acute and sub-chronic toxicity of Semelil (ANGIPARS™), a new phytotherapeutic drug for wound healing in rodents. *DARU* 2008; 16(Suppl 1): 7-14.
81. Heshmat R, Shahbazi S, Aala M, Peimani M, Mohajeri Tehrani MR, Azimaraghi O. Post marketing surveillance on safety and effectiveness of ANGIPARS in treatment of diabetic foot ulcers. *DARU* 2015; 23(1): 45-9.
82. Masoompour SM, Bagheri MH, Borhani Haghighi A, Novitsky YA, Sadeghi B, Gharibdoust F, et al. Effect of ANGIPARS™, a new herbal drug on diabetic foot ulcer: A phase 2 clinical study. *DARU* 2008; 16(Suppl 1): 31-4.
83. Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Mirmiran P. Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014; 12(4): e18081.
84. Shahgholian N. Introduction to nutraceuticals and natural products. *Handbook of Nutraceuticals and Natural Products: Biological, Medicinal, and Nutritional Properties and Applications* 2022; 1: 1-4.
85. Kotwal GJ. Curcumin: a versatile nutraceutical and an inhibitor of complement. In: Pathak Y (editor). *Handbook of nutraceuticals. Ingredients, formulations, and applications*. 1ST ed. Boca Raton: CRC Press; 2010; 217-20.
86. Prasad S, Aggarwal BB. Turmeric, the golden spice: from traditional medicine to modern medicine. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S (editors). *Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2011; 263-88.
87. Aghili Alavi Shirazi MH. *Makhzan al-Advia*. 6th ed. Tehran: Sabz Arang Publication; 1392.
88. Tilak JC, Banerjee M, Mohan H, Devasagayam T. Antioxidant availability of turmeric in relation to its medicinal and culinary uses. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 2004; 18(10): 798-804.
89. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009; 14(2): 141-53.

90. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *Biofactors* 2013; 39(1): 2-13.
91. Maradana MR, Thomas R, O'Sullivan BJ. Targeted delivery of curcumin for treating type 2 diabetes. *Molecular Nutrition & Food Research* 2013; 57(9): 1550-6.
- Rai M, Ingle A, Pandit R, Paralikar P, Rehman F. *Curcuma longa* L: From ethnomedicinal to novel biomedical applications mahendra rai, avinash ingle, raksha pandit, priti paralikar, farkhanda rehman, netravati anasane, pramod ingle andsuneesh buxy. *InEthnobotany* 2018; 142-61.
93. Asghari G, Sheikholeslami S, Mirmiran P, Chary A, Hedayati M, Shafiee A, Azizi F. Effect of pomegranate seed oil on serum TNF- α level in dyslipidemic patients. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2012; 63(3): 368-71.
94. Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR- γ activation. *PPAR Research* 2007; 2007(1): 089369.
95. Heng MC. Wound healing in adult skin: aiming for perfect regeneration. *International Journal of Dermatology* 2011; 50(9): 1058-66.
96. Bhagavathula N, Warner RL, DaSilva M, McClintock SD, Barron A, Aslam MN, et al. A combination of curcumin and ginger extract improves abrasion wound healing in corticosteroid-impaired hairless rat skin. *Wound Repair and Regeneration* 2009; 17(3): 360-6.
97. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, Singh AK, Seth P, Banaudha KK, et al. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair and Regeneration* 1999; 7(5): 362-74.
98. 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; 16(1-2): 29-43.
99. Barriga-Sánchez M, González-Aspajo G, Sanchez-Gonzales G, Barreto-Salcedo C, Aranda-Ventura JA. In vitro and in vivo evaluation of hypoglycemic potential and acute toxicity of microencapsulated turmeric instant powder. *Phytomedicine Plus* 2024; 4(4): 100627.
100. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh B. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2004; 44(2): 97-111.
101. Gupta A, Upadhyay NK, Sawhney R, Kumar R. A poly-herbal formulation accelerates normal and impaired diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration* 2008; 16(6): 784-90.
102. Jagetia GC, Rajanikant GK. Acceleration of wound repair by curcumin in the excision wound of mice exposed to different doses of fractionated γ radiation. *International Wound Journal* 2012; 9(1): 76-92.
103. Scharstuhl A, Mutsaers H, Pennings S, Szarek W, Russel F, Wagener F. Curcumin-induced fibroblast apoptosis and in vitro wound contraction are regulated by antioxidants and heme oxygenase: implications for scar formation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2009; 13(4): 712-25.
104. Ghorbani Z, Khadem E. Therapeutic applications of turmeric and its principle constituent curcumin in wound healing and skin regeneration from the perspective of conventional medicine and Iranian traditional medicine (ITM). *J Med Plants* 2017; 16(64): 12-21.
105. Saad B, Azaizah H, Said O. Tradition and perspectives of Arab herbal medicine: a review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2005; 2(4): 475-9.
106. Prelucă V, Sabău A, Dumitra A, Petria DA, Palada I, Stănilă A, et al. The western surgical approach: a brief history. *Acta Med Transilv* 2015; 20(4): 60-2.
107. Jarald E, Joshi SB, Jain DC. Diabetes and herbal medicines. *Iran J Pharmacol Ther* 2008; 7(1): 97-106.
108. Al-Qura'n S. Taxonomical and pharmacological survey of therapeutic plants in Jordan. *J Nat Prod* 2008; 1(1): 10-26.
109. Khan FM. Ethno-veterinary medicinal usage of flora of greater cholistan desert (Pakistan). *Pak Vet J* 2009; 29(2): 75-80.
110. Ranjbar Heidari A, Khayyat-Zadeh J, Keshtahgar M. Study of root aqueous extract of *Prosopis farcta* effect on wound healing of diabetic adult male rats. *Journal of Scientific Research in Medical Sciences* 2012; 19(3): 245-54.
111. Kumar B, Vijayakumar M, Govindarajan R, Pushpangadan P. Ethnopharmacological approaches to wound healing—exploring medicinal plants of India. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 114(2): 103-13.

112. Mallikarjuna G, Dhanalakshmi S, Raisuddin S, Ramesha Rao A. Chemomodulatory influence of *Ferula asafoetida* on mammary epithelial differentiation, hepatic drug metabolizing enzymes, antioxidant profiles and N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in rats. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003; 81: 1-10.
113. Iranshahy M, Iranshahi M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *asafoetida* (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin)—A review. *Journal of Ethnopharmacology* 2011; 134(1): 1-10.
114. Xu X, Yu L, Chen G. Determination of flavonoids in *Portulaca oleracea* L. by capillary electrophoresis with electrochemical detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006; 41(2): 493-9.
115. Bas E, Recio MC, Abdallah M, Máñez S, Giner RM, Cerdá-Nicolás M, Ríos JL. Inhibition of the pro-inflammatory mediators' production and anti-inflammatory effect of the iridoid scrovalentinoside. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 110(3): 419-27.
116. Bas E, Recio MC, Máñez S, Giner RM, Escandell JM, López-Ginés C, Ríos JL. New insight into the inhibition of the inflammatory response to experimental delayed-type hypersensitivity reactions in mice by scropolioside A. *European Journal of Pharmacology* 2007; 555(2-3): 199-210.
117. Sadoughi S. Effect of aqueous extract of *Ferula assa-foetida*'s resin on wound healing of streptozotocin induced diabetic rats. *Internal Medicine Today* 2013; 19(3):129-35.
118. Anderson KJ, Teuber SS, Gobeille A, Cremin P, Waterhouse AL, Steinberg FM. Walnut polyphenolics inhibit in vitro human plasma and LDL oxidation. *The Journal of Nutrition* 2001; 131(11): 2837-42.
119. Mohammadi J, Mirzaei A, Azizi A, Rouzbehi A, Delaviz H. The effects of hydroalcoholic extract of *Juglans regia* leaf on histological changes of Langerhans islet in diabetic rats model. *Iran South Med J* 2012; 15(4): 293-302.
120. Delaviz H, Mohammadi J, Ghalamfarsa G, Mohammadi B, Farhadi N. A review study on phytochemistry and pharmacology applications of *Juglans regia* plant. *Pharmacognosy Reviews* 2017; 11(22): 145.
121. Mohammadi J, Saadipour K, Delaviz H, Mohammadi B. Anti-diabetic effects of an alcoholic extract of *Juglans regia* in an animal model. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2011; 41(4): 685-91.
122. Asgary S, Rahimi P, Mahzoni P, Kabiri N. Hypoglycemic effect of extract of *Juglans regia* L. leaves on alloxan-induced diabetic rats. *Iran J Med Aromat Plants* 2010; 26(1): 30-9.
123. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Advances in Wound Care* 2014; 3(7): 445-64.
124. Perez-Favila A, Martinez-Fierro ML, Rodriguez-Lazalde JG, Cid-Baez MA, Zamudio-Osuna MdJ, Martinez-Blanco MdR, et al. Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers. *Medicina* 2019; 55(11): 714.
125. Mickelson M. Biologic treatments: subsection b: maggot therapy. In: Buote NJ (editor). *Techniques in small animal wound management*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2024; 191-203.
126. Adeleke OV, Adefegha SA, Oboh G. Mechanisms of medicinal plants in the treatment of diabetic wound. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2023; 13(6): 233-41.
127. Ande SN, Dhandar KM, Bakal RL. Medicinal herbs: Why to include in diabetic foot ulcer therapy? A review. *Innov Pharm Pharmacother* 2022;10(2):8-13.

Therapeutic Effects and Molecular Mechanisms of Medicinal Plants in the Management of Diabetic Ulcers: A Narrative Review

Ebrahimi H¹, Mazaheri M², Honarvar A³, Jafari Barmak M³, Mohammadi J^{4*}

¹Student Research Committee, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, ²Department of Iranian Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, ³Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, ⁴Department of Physiology and Pharmacology, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

Received Date: 11 Mar 2025 Accepted Date: 08 Jun 2025

Abstract

Background & aim: Diabetic foot ulcers (DFUs) are severe complications of diabetes mellitus, affecting 15–20% of patients and potentially leading to amputation or mortality. The complex pathophysiology of DFUs, characterized by impaired wound healing, poses significant therapeutic challenges. Conventional treatments often exhibit limited efficacy and high costs. This review aims to synthesize current evidence on the reparative effects and underlying molecular mechanisms of selected medicinal plants, with a focus on their potential as complementary therapies for DFU management.

Methods: A narrative review was conducted following a comprehensive search of PubMed, Google Scholar, Scopus, and Web of Science databases. Search strategies included keywords such as "diabetic ulcers," "medicinal plants," "wound healing," "antioxidants," and specific botanical names including *Vitis vinifera*, *Launaea acanthodes*, *Nigella sativa*, *Morus nigra*, *Fumaria parviflora*, *Elettaria cardamomum*, *Trigonella foenum-graecum*, *Melilotus officinalis*, *Curcuma longa*, *Prosopis farcta*, *Juglans regia*, and *Ferula assa-foetida*. From an initial pool of 36 articles, 26 studies met the inclusion criteria and were subjected to detailed qualitative analysis.

Results: The reviewed literature indicates that extracts from medicinal plants rich in bioactive constituents (e.g., polyphenols, flavonoids, and essential oils) significantly accelerate DFU healing. Key mechanisms include attenuation of oxidative stress, enhancement of collagen synthesis, promotion of angiogenesis, and modulation of inflammatory cytokines. Specific plants such as *Nigella sativa*, *Curcuma longa*, and *Vitis vinifera* demonstrated potent antioxidant and anti-inflammatory properties. Furthermore, several extracts exhibited antimicrobial activity, reducing the risk of secondary infections—a critical factor in DFU management.

Conclusion: Medicinal plants offer a promising, multifaceted approach to managing diabetic ulcers by targeting key pathological pathways, including oxidative stress and inflammation. Their advantages, including fewer adverse effects and cost-effectiveness, position them as viable adjunctive therapies. However, rigorous clinical trials are warranted to standardize dosages and validate efficacy before widespread clinical adoption.

Keywords: Diabetic foot ulcers, Medicinal plants, Wound healing, Antioxidant mechanisms, Iranian Traditional Medicine, Phytotherapy.

***Corresponding author:** Mohammadi J, Department of Physiology and Pharmacology, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

Email: j.mohammadi.4554@gmail.com

Please cite this article as follows: Ebrahimi H, Mazaheri M, Honarvar A, Jafari Barmak M, Mohammadi J. Therapeutic Effects and Molecular Mechanisms of Medicinal Plants in the Management of Diabetic Ulcers: A Narrative Review. *Armaghane-danesh* 2025; 30(6): 927- 951.

The scientific research journal *Armaghan Danesh*, affiliated with Yasuj University of Medical Sciences, is an open-access publication. All articles published in this journal