

ارزیابی هیستولوژیک اثر گیاه بابونه بر التیام زخم‌های پوستی در خوکچه هندی

رضا صداقت^{۱*}، میثم کشاورز^۲

۱- استادیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران - ایران.

۲- دامپزشک بخش خصوصی، تهران - ایران.

*نویسنده مسئول: sedaghat@shahed.ac.ir

Histologic evaluation of the effect of *Matricaria chamomilla* L. on cutaneous wound healing in guinea pig

Sedaghat, R.^{1*}, Keshavarz, M.²

1 Department of Pathobiology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran- Iran. 2 Private Vet, Tehran- Iran.

Abstract

To improve wound healing, Medicinal herb utilization has been always one of the major subjects of interest in medicine. In order to evaluate the effect (s) of *Matricaria chamomilla* on cutaneous wound healing in guinea pig histologically, this study was designed. To do this, 60 male guinea pigs were purchased and randomly divided into three groups including experimental, placebo, and control. Then, each group was subdivided into four subgroups based on defined periods (days 3, 5, 7, 14 after experiment initiation), each contained five guinea pigs. Animals were anesthetized with intraperitoneal (IP) injection of Ketamine hydrochloride and Xylazine. 2x2 centimeters full-thickness excisions were made on the skin of each guinea pig in right side of the back region. Experimental and placebo groups received treatment with *Matricaria chamomilla* ointment and Vaseline, respectively. The treatments were continued twice a day till euthanasia on the above mentioned periods. Control group received no treatment. Animals were euthanatized with intracardiac injection of Ketamine hydrochloride on the defined periods. Specimens were taken from the wounded areas and collected in 10% formalin solution. The specimens were processed and sectioned for 5 micrometers. Sections were stained with Hematoxylin & Eosin and studied microscopically. Finally, the results were analyzed statistically. Histologic study showed significant differences ($P < 0.05$) in extent of inflammation (days 7) and intensity of inflammation (days 5 and 7) among the groups. Results of this study indicated that *Matricaria chamomilla* could improve wound healing through reducing extent and intensity of inflammation. *Vet.Res.Bull.6, Sup.1, 157-162.*

Keywords: Wound healing, *Matricaria chamomilla*, guinea pig, Histology.

چکیده

استفاده از گیاهان دارویی در بهبود التیام زخم از دیرباز مورد توجه بوده است. این مطالعه به منظور بررسی هیستولوژیک اثر گیاه بابونه (*Matricaria chamomilla* L.) بر التیام زخم‌های پوستی در خوکچه هندی طراحی شد. برای انجام این مطالعه، ۶۰ سر خوکچه هندی نر بالغ خریداری و به‌طور تصادفی به سه گروه دارو، دارونما، و شاهد تقسیم شدند. متعاقباً حیوانات هر گروه براساس فواصل زمانی معین (روزهای سوم، پنجم، هفتم، و چهاردهم پس از شروع آزمایش) به چهار زیرگروه تقسیم شدند و در هر زیرگروه پنج حیوان قرار گرفت. پس از بیهوشی حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین هیدروکلراید و زایلازین، برشی با ابعاد ۲×۲ سانتیمتر که عمق آن تمام ضخامت پوست بود بر روی پوست راست ناحیه پشت هر یک از حیوانات ایجاد گردید. بر روی زخم‌های ایجاد شده گروه دارو، پماد ۷/۵٪ تهیه شده از بخش‌های هوایی گیاه بابونه و بر روی زخم‌های ایجاد شده گروه دارونما، ماده پایه (وازلین) دو بار در روز (صبح و بعد از ظهر) تا هنگام کشتن حیوانات در دوره‌های زمانی مذکور مالیده شد. بر روی زخم‌های ایجاد شده در گروه شاهد هیچ ماده‌ای مالیده نشد. حیوانات در دوره‌های زمانی معین با تزریق داخل قلبی کتامین هیدروکلراید کشته شدند و نمونه‌هایی از پوست ناحیه برش برداشته شد. نمونه‌ها جهت ثابت شدن، در داخل محلول فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. برای ارزیابی هیستولوژیک، از نمونه‌ها برش‌های ۵ میکرومتری تهیه و با روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. در نهایت، بر روی داده‌های بدست آمده آنالیز آماری انجام شد. بررسی داده‌ها، تفاوت آماری معنی‌داری را از نظر میزان شدت التهاب (روزهای پنجم و هفتم) و وسعت التهاب (روز هفتم) در بین گروه‌های مختلف نشان داد ($p < 0.05$). نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می‌دهند که گیاه بابونه با کاهش وسعت و شدت التهاب می‌تواند به التیام زخم کمک کند. پژوهشنامه دامپزشکی، ۱۳۸۹، دوره ۶ ضمیمه ۱، ۱۶۲-۱۵۷.

واژه‌های کلیدی: التیام زخم، بابونه، خوکچه هندی، هیستولوژی.



مقدمه

التیام زخم فرآیندی پیوسته، پیچیده و برای بقاء ضروری است که موجب بازگرداندن یکپارچگی ساختمانی و عملکردی متعاقب آسیب می‌شود و ممکن است در هر مرحله ای متوقف گردد (۱۲ و ۱۸). التیام زخم به انواع التیام با قصد اولیه و التیام با قصد ثانویه تقسیم می‌شود. همچنین، روند التیام زخم را معمولا به سه مرحله التهابی، تکثیری (ترمیمی) و بلوغ (دوباره شکل گیری) تقسیم می‌نمایند. مرحله التهابی که حدود سه روز به طول می‌انجامد با آسیب و از هم گسیختگی بافتی (ایجاد زخم) آغاز می‌شود و از مشخصات آن یکسری وقایع عروقی و سلولی می‌باشد. مهاجرت و نفوذ سلول‌های التهابی معمولا بعنوان معیاری برای ارزیابی وسعت و شدت التهاب بکار می‌رود. مرحله تکثیری یا ترمیمی با تشکیل و کامل شدن مجدد بافت پوششی آغاز شده و با تولید عروق خونی جدید، مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها و رسوب بستر خارج سلولی ادامه می‌یابد. تظاهر بالینی این مرحله تشکیل جوانه گوشتی است. در این مرحله نیز با بررسی متغیرهای فوق‌الذکر می‌توان روند التیام زخم را مورد ارزیابی قرار داد. در مرحله بلوغ یا دوباره شکل‌گیری، مویرگ‌ها تحلیل رفته و تولید رشته‌های کلاژن (فیبروپلازی) غالبیت داشته و رشته‌های کلاژن بصورت دستجاتی بزرگ درمی‌آیند و ساختمان کلاژنی متراکمی به نام اسکار را ایجاد می‌کنند. در این مرحله است که استحکام زخم حاصل و دوباره شکل‌گیری اسکار روی می‌دهد و از متغیرهای ذکر شده در این مرحله نیز می‌توان برای ارزیابی روند التیام زخم استفاده نمود (۹، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۸، ۱۹، ۲۰).

سالیانه مبالغ زیادی صرف هزینه درمان و مراقبت از زخم‌ها می‌شود. درمان رایج برای التیام زخم‌ها شامل تمیز و خشک نگهداشتن زخم و پوشاندن آن می‌باشد. بعلاوه، استفاده از مواد ضدعفونی کننده، آنتی بیوتیک‌های موضعی یا خوراکی و درمان‌های جراحی مانند بخیه زدن و برداشت بافت آسیب دیده نیز توصیه شده است (۱۹). ترکیبات شیمیایی که معمولا به‌عنوان عوامل ضد میکروبی و مواد ضدعفونی کننده زخم‌ها بکار می‌روند علاوه بر گرانی و سایر جنبی نامطلوب، موجب تاخیر در روند التیام

زخم می‌شوند. با توجه به اهمیت موضوع، تلاش برای یافتن روش‌ها و داروهای جدید و موثر در بهبود التیام زخم همواره مورد توجه بوده است. یکی از این روش‌ها استفاده از گیاهان دارویی است (۱۳). اثرات مفید برخی از گیاهان دارویی در بهبود روند التیام زخم است از دیرباز مورد توجه بوده است. برخی از این گیاهان بسیار شناخته شده‌اند و فرآورده‌های دارویی این گیاهان در اشکال مختلف به بازارهای دارویی جهان عرضه شده است. این گیاهان با درجات مختلف دارای اثرات ضدالتهابی بوده و موجب بهبود و تسریع روند التیام زخم می‌شوند (۵، ۶، ۷ و ۱۰).

یکی از گیاهان موجود در بازار گیاهان سنتی ایران، گیاه بابونه است. این گیاه دارای فواید بسیاری می‌باشد (۱). در منابع مختلف به اثرات گوناگون این گیاه شامل اثرات ضد عفونی کنندگی، ضد درد، آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌هیستامینی، ضد باکتریایی، و فعالیت‌های مهم پلاکتی اشاره شده است (۲، ۳، ۴، ۸، ۱۱، ۱۵، ۱۶ و ۱۷). همچنین، مطالعات مدل‌های حیوانی صورت گرفته بر روی بابونه توان فعالیت ضدالتهابی، برخی فعالیت‌های ضد موتاسیونی و پایین‌آوردندگی کلاسترول، و اثرات ضداسپاسمی و تسکین‌دهندگی اضطراب را به اثبات رسانیده‌اند (۲، ۱۱).

در این مطالعه سعی شده است که اثر گیاه بابونه بر روی التیام زخم‌های پوستی در خوکچه هندی مورد ارزیابی هیستولوژیک قرار گیرد تا بدین وسیله بتوان به ادعاهایی که درباره خواص مختلف این گیاه از جمله بهبود دهندگی زخم آن وجود دارد، پاسخ علمی و منطقی داد و با بکارگیری معیارهای علمی کاربرد این گیاه را در طب سنتی توجیه نمود. شایان ذکر است که در این رابطه، ارزیابی بافت شناختی می‌تواند معیار قطعی تری را برای اثبات اثرات مفید گیاه بابونه بر بهبود روند التیام زخم فراهم آورد.

مواد و روش کار

برای انجام این مطالعه، ۶۰ سر خوکچه هندی نر بالغ به ظاهر سالم با میانگین وزنی 50 ± 400 گرم از موسسه پاستور (کرج، ایران) خریداری شد. به منظور سازگاری با



داخل قلبی کتامین هیدروکلراید کشته شدند. پس از ارزیابی ماکروسکوپی، نمونه‌هایی از پوست ناحیه زخم برداشته شده و در داخل ظروف حاوی محلول فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. حجم فرمالین حداقل ۱۰ برابر حجم نمونه بود. پس از ۲۴ ساعت محلول فرمالین تعویض شد. نمونه‌ها برای مدت حداقل یک هفته در داخل این محلول قرار گرفتند. پس از طی مراحل آماده‌سازی و تهیه بلوک‌های پارافینی از بافت‌های مورد نظر برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرومتر با دوره برداشت سی در میان توسط میکروتوم گردان تهیه شد. برش‌های حاصله پس از قرار گرفتن روی لام و گذر از مراحل معمول با روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند. آنگاه برش‌های تهیه شده به لحاظ متغیرهایی که بطور معمول و قراردادی جهت بررسی روند التیام زخم (زمان لازم برای تشکیل و کامل شدن مجدد بافت پوششی، وسعت التهاب، شدت التهاب، میزان آنژیوژنز، میزان فیبروپلازی، و زمان لازم برای التیام کامل زخم) مطالعه می‌شوند، مورد ارزیابی هیستولوژیک قرار گرفتند. برای این منظور در هر برش در نواحی مورد نظر حداقل ۱۰ میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی ۴۰۰X بررسی، درجه بندی و میانگین آنها تعیین شد. تغییرات مشاهده شده از ۰ تا ۳ درجه بندی شدند. درجه ۰ نشان دهنده عدم مشاهده تغییر، درجه ۱ نشان دهنده تغییرات خفیف، درجه ۲ نشان‌دهنده تغییرات متوسط، و درجه ۳ نشان دهنده تغییرات شدید بود. بدین ترتیب، یافته‌های بدست آمده از مشاهدات هیستولوژیک بصورت اعداد ۰ تا ۳ در جداولی ثبت شدند. داده‌های هیستولوژیک با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis، نرم افزار SPSS 16، با فرض $P \leq 0.05$ به لحاظ آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

در این مطالعه تغییرات هیستولوژیک اثر گیاه بابونه بر التیام زخم‌های پوستی در خوکیچه هندی مورد ارزیابی قرار گرفت. متغیرهای ارزیابی شده التیام زخم شامل تشکیل و کامل شدن بافت پوششی، شدت التهاب، وسعت التهاب، میزان آنژیوژنز، میزان فیبروپلازی، و ارزیابی التیام کامل

شرایط محیط جدید، خوکیچه‌ها به مدت یک هفته در محیط آزمایشگاه حیوانات نگهداری شدند و در طی این مدت از نظر سلامت مورد معاینه قرار گرفتند. سپس حیوانات شماره گذاری شده و بصورت تصادفی به ۳ گروه و هر گروه براساس فواصل زمانی معین (روزهای ۳ و ۵ و ۷ و ۱۴) به چهار زیرگروه تقسیم شدند و در هر زیرگروه ۵ سر حیوان قرار گرفت. شایان ذکر است که حیوانات در طول نگهداری، قبل و بعد از شروع آزمایش تا هنگام کشته شدن، رژیم غذایی یکسانی دریافت می‌کردند، و آب و غذا بصورت آزادانه در اختیار آنان قرار می‌گرفت. قبل از شروع آزمایش، پماد ۷/۵٪ عصاره اتانولی از بخش‌های هوایی خوب خشکانیده پودر شده گیاه بابونه به روش سوکسله و با استفاده از پایه وازلین مهیا گردید. این پماد در ظرف‌های ۵۰ گرمی بسته‌بندی و در دمای (۴-) درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. قبل از شروع آزمایش برای محاسبه و بدست آوردن میزان مجاز ماده تزریقی داروی بیهوشی، حیوانات توسط ترازو وزن شدند، و سپس با تزریق داخل صفاقی کتامین هیدروکلراید ۱۰٪ و زایلازین ۲۰٪، به ترتیب، بمیزان ۶۰ و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش شدند. سپس موهای ناحیه پشت هر حیوان در سمت راست ستون فقرات تراشیده شده و نواحی مورد نظر توسط محلول بتادین ۱۰٪ (بهورزان، ایران) ضدعفونی شد. هر حیوان بر روی شان استریل منتقل شده و آنگاه یک برش مربعی شکل در سمت راست بر روی پوست ناحیه پشت هر حیوان توسط تیغ جراحی ایجاد شد. ابعاد برش ۲ X ۲ سانتی‌متر و عمق آن تمام ضخامت پوست بود و پوست منطقه برش بطور کامل از بخش‌های زیرین جدا شد. بعد از آن، ناحیه زخم با سالی‌نرمال شستشو شد. بر روی زخم‌های ایجاد شده در گروه دارو، پماد (۷/۵٪) تهیه شده از گیاه بابونه، بر روی زخم‌های ایجاد شده در گروه دارونما، ماده پایه (وازلین)، دو بار در روز تا هنگام کشتن حیوانات در دوره‌های زمانی معین فوق‌الذکر مالیده شد. بر روی زخم‌های ایجاد شده در گروه شاهد، هیچگونه ماده‌ای مالیده نشد. در طول دوره آزمایش، وضعیت ظاهری زخم‌ها نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس، حیوانات زیرگروه‌های مختلف در دوره‌های زمانی معین اشاره شده توسط تزریق



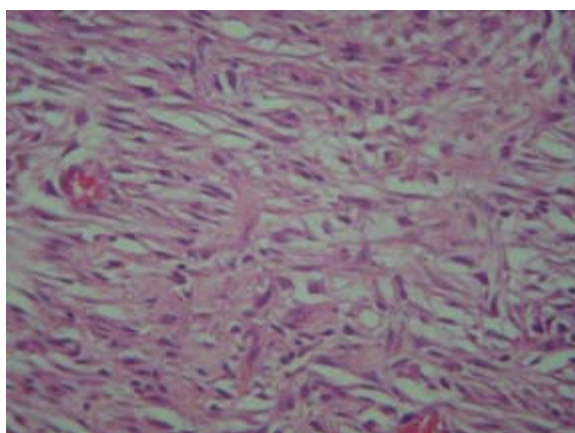
روزها این اختلاف معنی دار نبود ($P < 0/05$) (تصاویر ۱، ۲ و ۳).

در بررسی متغیر شدت التهاب در روزهای ۵ و ۷ در بین گروه‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ولی در سایر روزها این اختلاف معنی دار نبود ($P < 0/05$) (تصاویر ۱، ۲ و ۳).

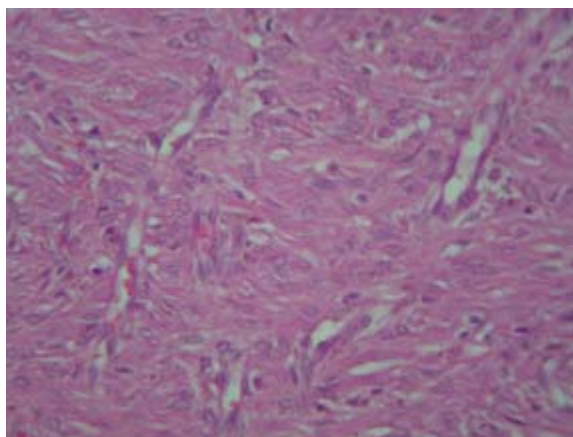
در مجموع، در پایان دوره آزمایش (روز چهاردهم)، بررسی متغیر التیام کامل زخم اختلاف معنی‌داری را در بین گروه‌های مختلف نشان داد ($P < 0/05$) (تصاویر ۶، ۷ و ۸).

زخم‌ها بودند. پس از جمع آوری داده‌های هیستولوژیک، نتایج بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. مقایسه نتایج بدست آمده از متغیرهای تشکیل و کامل شدن مجدد بافت پوششی، آنژیوژنز، و فیبروپلازی در دوره‌های زمانی ۳ و ۵ و ۷ و ۱۴ در گروه‌های دارو، دارونما، و شاهد تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد ($P < 0/05$).

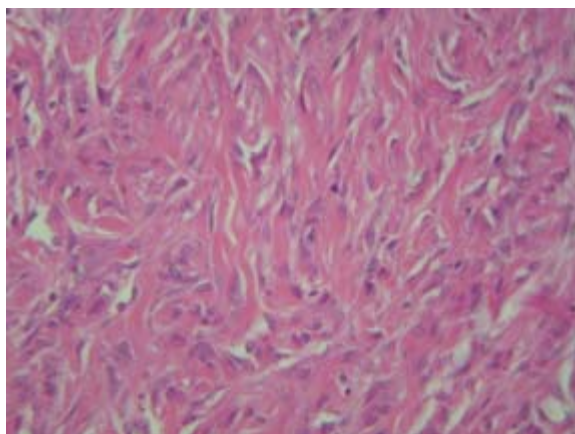
در ارزیابی متغیر وسعت التهاب در روز ۷ در بین گروه‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری دیده شد و در بقیه



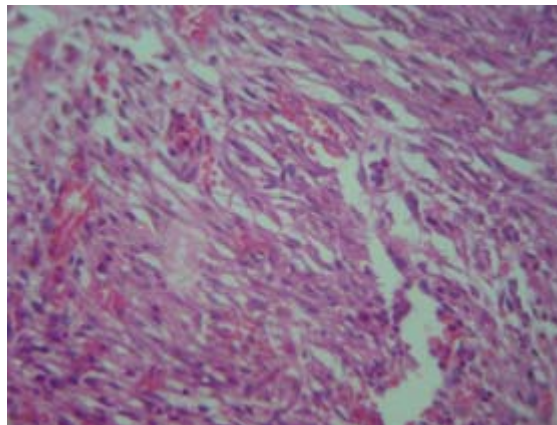
تصویر ۲- نمای ریزبینی پوست خوکچه هندی گروه دارونما در روز هفتم (هماتوکسیلین و ائوزین X ۴۰۰).



تصویر ۱- نمای ریزبینی پوست خوکچه هندی گروه دارو در روز هفتم (هماتوکسیلین و ائوزین X ۴۰۰).

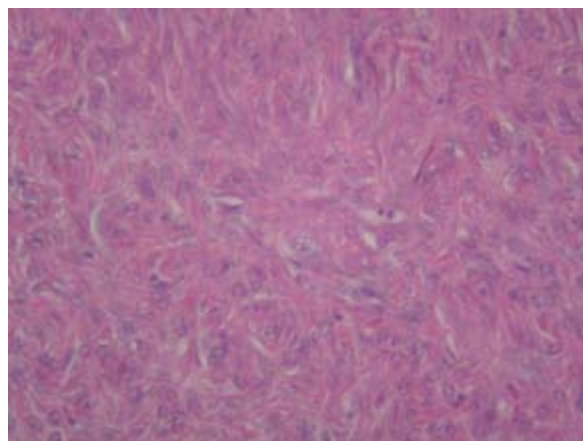


تصویر ۴- نمای ریزبینی پوست خوکچه هندی گروه دارو در روز چهاردهم (هماتوکسیلین و ائوزین X ۴۰۰).

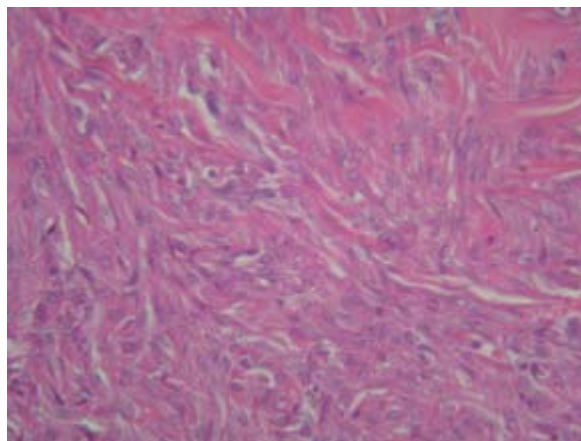


تصویر ۳- نمای ریزبینی پوست خوکچه هندی گروه شاهد در روز هفتم (هماتوکسیلین و ائوزین X ۴۰۰).





تصویر ۶- نمای ریز بینی پوست خوکیچه هندی گروه شاهد در روز چهاردهم (هماتوکسیلین و ائوزین X ۴۰۰).



تصویر ۵- نمای ریز بینی پوست خوکیچه هندی گروه دارونما در روز چهاردهم (هماتوکسیلین و ائوزین X ۴۰۰).

با توجه به این که چنین مطالعه‌ای (با رهیافت هیستولوژی) تاکنون در ایران و خارج از کشور صورت نگرفته است، مقایسه نتایج به دست آمده با نتایج دیگران امکان پذیر نیست. اکثر مطالعات انجام شده، مطالعات بر روی خواص ضدالتهابی و بهبود دهندگی التیام زخم بصورت بالینی می‌باشد. در متون مختلف برای بابونه خواص متعددی ذکر شده است که از جمله می‌توان به اثرات ضدعفونی کنندگی، ضد دردی، آنتی اکسیدانی، آنتی هیستامینی، ضد باکتریایی، و فعالیت‌های مهم پلاکتی اشاره کرد (۲، ۳، ۴، ۸، ۱۱، ۱۵، ۱۶ و ۱۷). همچنین، مطالعات مدل‌های حیوانی صورت گرفته بر روی بابونه توان فعالیت ضدالتهابی، برخی فعالیت‌های ضد موتاسیونی و پایین آوردگی کلاسترول، و اثرات ضد اسپاسمی و تسکین دهندگی اضطراب را به اثبات رسانیده‌اند (۲ و ۱۱).

نتایج بدست آمده از این مطالعه حداقل بیانگر آن است که گیاه بابونه می‌تواند با کاهش شدت و وسعت التهاب به التیام بهتر زخم کمک نماید. همچنین، در پایان دوره آزمایش به لحاظ التیام کامل زخم اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده و مشخص شد که اثرات التیامی گیاه بابونه در مقایسه با گروه‌های دیگر بهتر و مناسب تر می‌باشد. با این وجود، برای اظهار نظر قطعی تر و روشن شدن نقش این گیاه در التیام زخم نیاز به

بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی از این مطالعه، ارزیابی هیستولوژیک اثر گیاه بابونه بر روی برخی متغیرهای مربوط به التیام زخم مانند تشکیل و کامل شدن مجدد بافت پوششی، وسعت و شدت التهاب، میزان آنژیوژنز، فیبروپلازی، و التیام کامل زخم‌های پوستی در دوره‌های زمانی تعریف شده (روزهای ۳ و ۵ و ۷ و ۱۴) در سه گروه دارو، دارونما، و شاهد بود. نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که بین تشکیل و کامل شدن بافت پوششی در بین سه گروه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

بررسی متغییر وسعت و شدت التهاب، اختلاف معنی‌داری را در بین سه گروه نشان داد. در این ارتباط نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که استفاده از پماد تهیه شده از گیاه بابونه می‌تواند موجب کاهش وسعت و شدت التهاب گردد و بیانگر آن است که ترکیبات موجود در این گیاه ممکن است اثرات ضد التهابی داشته باشد.

بررسی و مقایسه میزان آنژیوژنز در خوکیچه‌های هندی گروه‌های مختلف هیچ اختلاف معنی‌داری را در بین گروه‌های مختلف نشان نداد در نتیجه ترکیبات موجود در این گیاهان احتمالاً خواص آنژیوژنیک ندارند.

در ارزیابی میزان فیبروپلازی در گروه‌های مختلف نیز نتایج بیانگر آن است که بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.



- 12- Mignati, P., Rifkin, D.B., Weight, H.G., Parks, W.C. (1996). The molecular and cellular biology of wound repair. 2nd ed., New York, plenum press, PP: 355-371.
- 13- Pierce, G.F., Moustoe, T.A. (1995) Pharmacological enhancement of wound healing. *Annual Review of Medicine*. **4**:467-81.
- 14- Raghov, R. (1994) The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *Fed Am Soc Exp Biol J*. **8**:823-831.
- 15- Ramose-c-Silva, M., Ferreira, A.F., Bibas, R., Carneiro, S. (2006) Clinical evaluation of fluid extract of Chamomilla recutita for oral aphthae. *J Drugs Dermatol*. **5(7)**:612-7.
- 16- Reis, L.S., Pardo, P.E., Oba, E., Kronka Sdo, N., Frazatti-Gallina, N.M. (2006) Matricaria chamomilla CH12 decreases handling stress in Nelore calves. *J Vet Sci*. **7(2)**:189-92.
- 17- Schempp, H., Weiser, D., Kelber, O., Elsthner, E.F. (2006) Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast(R)) and its components. *Phytomedicine*. **1**:36-44.
- 18- Singer, A.J., Clark, R.A. (1999) Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*, **341**: 738-46.
- 19- Wolverton, S.E. (2001) Comprehensive dermatologic drug therapy. WB saunders company, Philadelphia, 472-96.
- 20- Yamaguchi, Y., Yoshikawa, K. (2001) Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol*, **28 (10)**: 521-34.

مطالعات و تحقیقات بیشتر می‌باشد.

پیشنهاد می‌شود که اثرات التیامی این گیاه با اثرات درمانی داروهای رایج مورد بررسی و مقایسه قرار گیرد و با طراحی مطالعات دقیق تر و حذف هر چه بیشتر عوامل مخدوش کننده که ممکن است سبب بروز واریانس شوند نتایج قطعی تری بدست آید.

منابع

- ۱- ثمنی، م.، دهیور، ا.ر.، شریف زاده، م. (۱۳۷۴) شیمی درمانی- فارماکولوژی داروهای ضد میکروب و ضد سرطان. انتشارات دکتر مرتضی ثمنی، صفحه ۲۶۶.
- ۲- زرگری، ع. (۱۳۶۸) گیاهان دارویی، جلد سوم، موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، صفحه ۱۲۲-۱۱۷.
- 3- Amirghofran, Z., Azadbakht, M., Karimi, M.H. (2000) Evaluation of the Immunomodulatory effects of five herbal plants. *J Ethnopharmacol*. **72(1-2)**:167-72.
- 4- Block, K.I., Gyllenhaal, C., Mead, M.N. (2004) Safety and efficacy of hebal sedatives in cancer care. *Integr Cancer Ther*. **3(2)**:128-48.
- 5- Davis, R.H., Leitner, M.G., Russo, J.M., Byrne, M.E. (1989) Wound healing, oral and topical activity of Aloe vera. *J.Am. Pediatr. Med. Assoc.*, **79**:559-62.
- 6- Della Loggia, R., Tuboro, A., Sosa, S., Becker, H., Saar, S., Isaac, O. (1994) The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of calendula officinalis flowers. *Planta. Med.*, **60**:516-20.
- 7- Glowania, H.J., Raulin, C., Swoboda, M. (1987) The effect of Chamomile on wound healing- a controlled, clinical, experimental double-blind trial. *Z Hautkr*, **62**:1262-71.
- 8- Kobayashi, Y., Takahashi, R., Ogino, F. (2005) Antipuritic effect of the single oral administration of German chamomile flower extract and its comined effect with antiallergic agents in ddy mice. *J Ethnopharmacol*. **3;101(1-3)**:308-12.
- 9- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. (2005) Robbins and cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; PP: 107-16.
- 10- Mazotta, M.Y. (1994) Nutrition and wound healing. *Journal of the American podiatric medical Association*, **84**:456-62.
- 11- McKay, D.L., Blumberg, J.B. (2006) A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res*. **20(7)**:519-30.

