

## مطالعه تطبیقی اثربخشی عصاره هیدروالکلی گل سرخ، دگزامتازون و ویتامین E در بهبود آسیب‌های حاد تاندون آشیل در موش صحرایی

### چکیده:

**هدف از بررسی:** تاندونوپاتی که به آن تاندونیت نیز می‌گویند، یک مشکل رایج اسکلتی عضلانی است. ترمیم تاندون به دلیل پایین بودن سرعت متابولیسم و خون‌رسانی ضعیف، پایین‌تر از حد طبیعی است. گل سرخ دارای اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ترمیم‌کننده است. این مطالعه باهدف بررسی اثرات گل سرخ بر آسیب تاندون آشیل با استفاده از ارزیابی هیستوپاتولوژی و بیوشیمیایی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** ۵۶ سر موش صحرایی نر، سالم و از نژاد ویستار انتخاب شدند. القای تاندونیت به وسیله فشار پنس هموستات موسکیتو بر روی تاندون آشیل صورت گرفت. سپس موش‌ها به طور تصادفی به هفت گروه شامل گروه شم، کنترل و سه گروه عصاره هیدروالکلی گل سرخ تقسیم شدند و برای آنها دوزهای ۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به صورت داخل صفاقی و به مدت ۲۰ روز تجویز شد. در گروه‌های مرجع از دگزامتازون و ویتامین E استفاده شد. ارزیابی هیستوپاتولوژیک و فعالیت آنتی‌اکسیدانی با سطح سرمی مالون دی‌آلدئید و سنجش قدرت آنتی‌اکسیدانی کاهش‌دهنده آهن در روزهای ۱۰ و ۲۰ تعیین شد.

**یافته‌ها:** دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی گل سرخ، به‌ویژه ۱۰۰۰ میلی‌گرم، باعث بهبود شدت التهاب، رگ‌زایی، فیبروپلازی و بازسازی کامل تاندون در روزهای ۱۰ و ۲۰ پس از آسیب شد و همچنین باعث کاهش پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع و افزایش ظرفیت کل سرم بر روی آنتی‌اکسیدان روز بیستم شد.

**نتیجه‌گیری:** پس از بررسی کامل، می‌توان نتیجه گرفت که عصاره هیدروالکلی گل سرخ یک عامل ضدالتهابی، ترمیم‌کننده بافت کلاژن و بهبوددهنده مؤثر برای پیشگیری و درمان تاندونیت است. علاوه بر این، بی‌خطر و قابل تحمل بودن این عصاره، آن را به گزینه‌ای امیدوارکننده برای رهایی از علائم تاندونیت تبدیل می‌کند.

**واژگان کلیدی:** آسیب تاندون، التیام، گل سرخ، دگزامتازون، ویتامین E

**دریافت مقاله:** ۵ ماه قبل از چاپ؛ **پذیرش مقاله:** ۱ ماه قبل از چاپ.

دکتر مسعود زارع،<sup>۱</sup> دکتر مصطفی نوربخش،<sup>۱</sup> دکتر عبدالرسول نامجو،<sup>۱</sup> دکتر رضا مرادی کلامویی،<sup>۱</sup> دکتر فرناز السادات صمصام شریعت

### مقدمه

۱. گروه آسیب شناسی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

تاندونوپاتی یک آسیب متداول است که منجر به تغییرات دژنراتیو و التهابی در تاندون‌ها به دلیل بار مکانیکی بالا بر روی آنها است که منجر به بروز درد، کاهش عملکرد و پارگی تاندون می‌شود و اغلب به اشتباه به‌عنوان «تاندونیت» تشخیص داده می‌شود<sup>(۱)</sup>. تاندون‌ها بافت پیوندی محسوب می‌شوند. بافتی که نیرو را بین ماهیچه و استخوان منتقل می‌کند. آنها به دلیل استرس مکانیکی مستعد آسیب هستند. ترمیم تاندون به دلیل عروق محدود و سلولی ضعیف، چالش‌برانگیز و کند است<sup>(۲)</sup>. با وجود پیشرفت در رویکردهای درمانی آسیب‌های تاندون، از پارگی‌های تروماتیک حاد تا استفاده بیش از حد مزمن و تاندیوپاتی دژنراتیو، عملکرد و حرکت آنها همچنان تحت تأثیر منفی قرار می‌گیرد<sup>(۳)</sup>. مدیریت تاندونوپاتی معمولاً شامل مداخلات غیرجراحی، با شواهد حمایتی محدود برای گزینه‌های درمانی مختلف مانند فیزیوتراپی، سرمدرمانی، درمان با امواج شوکی خارج بدنی (ESWT)<sup>۱</sup>، تزریق‌های پری تاندونی با کورتیکواستروئیدها یا محصولات پلاسمای غنی از پلاکت است (PRPS)<sup>۲</sup>. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) و مکمل‌های غذایی<sup>(۴ تا ۵)</sup>، می‌توانند با کاهش التهاب محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو به بهبود تاندون کمک کنند<sup>(۱۰ تا ۱۱)</sup>.

گلوکوکورتیکوئیدها اغلب برای کاهش التهاب و درد استفاده می‌شوند، اما در صورت استفاده طولانی‌مدت می‌توانند اثرات منفی بر بهبود تاندون داشته باشند و خطر پارگی را افزایش دهند<sup>(۱۲)</sup>. تحقیقات نشان داده است که این درمان می‌تواند رشد تنوسیت‌ها و تولید کلاژن را مهار کند، قدرت تاندون را کاهش دهد و باعث تمایز سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز تاندون به غیرتنوسیت‌ها (nontenocytes) شود. درحالی‌که تزریق موضعی گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند درد کوتاه‌مدت را کاهش دهد و عملکرد حرکتی را بهبود بخشد، استفاده طولانی‌مدت می‌تواند منجر به

نویسنده مسئول:  
عبدالرسول نامجو

Email:  
ar.namjo72@gmail.com

1. extracorporeal shockwave therapy.  
2. Platelet Rich Plasma products.

## جدول ۱. سیستم درجه بندی برای مطالعه هیستوپاتولوژیک

معیار ارزیابی ترمیم تاندون				
۳	۲	۱	۰	
مشاهده بیشتر از ۵ سلول التهابی در زمینه میکروسکوپ	مشاهده ۳-۵ سلول التهابی زمینه میکروسکوپ	مشاهده دو سلول التهابی زمینه میکروسکوپ	عدم مشاهده سلول‌های التهابی	میزان و شدت التهاب
وجود بیش از ۴ رگ خونی	وجود ۳-۴ عدد رگ خونی	وجود ۰-۲ عدد رگ خونی	عدم مشاهده رگ خونی	رگ‌زایی
مشاهده الیاف کلاژن ضخیم فراوان با تعداد کمی فیبروبلاست	تشخیص رشته‌های ضخیم کلاژن با تعدادی فیبروبلاست	تشخیص رشته‌های نازک کلاژن با تعدادی فیبروبلاست	تشخیص میزان کم رشته‌های کلاژن با تعداد کم فیبروبلاست	فیبروپلازی
مشاهده فیبروبلاست‌ها، دسته کلاژن ضخیم و فشرده. بدون مشاهده سلول‌های التهابی یا رگ‌های خونی	مشاهده هم‌زمان رگ خونی، فیبروبلاست و رشته‌های کلاژن؛ عدم مشاهده سلول التهابی	مشاهده هم‌زمان سلول التهابی، رگ خونی، فیبروبلاست، رشته‌های کلاژن	مشاهده سلول‌های التهابی؛ بدون مشاهده رگ خونی، فیبروبلاست، یا فیبر کلاژن	التیام کامل تاندون
مقدار ۰ نشان‌دهنده عدم مشاهده است، درحالی‌که مقدار ۳ نشان‌دهنده مشاهده سلول موردنظر در اندازه‌گیری است. آنژیوژنز (رگ‌زایی) یک فرآیند بیولوژیکی حیاتی است که تشکیل رگ‌های خونی جدید را تسهیل می‌کند و از طریق تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال برای تولید مویرگ‌های جدید و خون بزرگ‌تر، نقش مهمی در رشد، تکامل، بهبود زخم و ترمیم بافت ایفا می‌کند. تشکیل بافت فیبری که به‌عنوان فیبروپلازی شناخته می‌شود، جزء حیاتی ترمیم زخم است و در روند بهبود طبیعی و ناهنجاری‌های بافتی خاص مشاهده می‌شود.				

ناشی از H2O2 و دپلرایزاسیون پتانسیل غشای میتوکندری مشخص شده است<sup>(۲۳)</sup>، درحالی‌که نشان‌دهنده شده است که درمان با ویتامین C باعث کاهش سنتز NO توسط سلول‌های تاندون می‌شود<sup>(۲۴)</sup>. ویتامین E، یک آنتی‌اکسیدان محلول در چربی، به محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد کمک می‌کند و دارای اثرات ضدالتهابی است که ممکن است به کاهش درد و تورم ناشی از آسیب‌های تاندون یاری رساند<sup>(۲۷،۲۵)</sup>.

این پژوهش با هدف بررسی و مقایسه خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی عصاره هیدروالکلی گل سرخ، دگزامتازون و ویتامین E، با هدف تعیین میزان تأثیر آنها در ترمیم تاندونیت انجام شد.

## مواد و روش‌ها

کمیته اخلاق دانشگاه در رفتار با حیوانات مطابق با شماره ملی SHK IAU. SHK. REC.1401.046 و راهنمای مؤسسه ملی بهداشت برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی نظارت داشت.

گل سرخ در اردیبهشت‌ماه سال ۱۴۰۱ در مزرعه دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد جمع آوری شد. در ادامه، گل‌ها توسط متخصص مرکز تحقیقات گیاهان دارویی شهرکرد شناسایی و کد ۰۴۸۰۰۰۱۰۰۱ به

پارگی خودبهبودی تاندون شود<sup>(۱۵،۱۳)</sup>. گل سرخ، از خانواده روزاسه (Rosaceae)، گیاه کوچکی است که در بهار گل‌های صورتی معطر تولید می‌کند. این گیاه زینتی محبوب است و کاربردهای مختلفی در صنعت پزشکی دارد. از گل سرخ (damascena R) به دلیل خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد درد، در رایحه‌درمانی، مراقبت از پوست، ترمیم زخم، سلامت گوارش، سلامت قلب و عروق، سلامت تنفسی و تسکین درد استفاده می‌شود<sup>(۲۰،۱۶)</sup>. استفاده موضعی از گل سرخ بر روی زخم‌های پوستی منجر به بهبود زخم، از جمله افزایش تکثیر فیبروبلاست، رسوب کلاژن، بلوغ زخم و استحکام کششی می‌شود و هنگامی که با رتینوئیک اسید ترکیب می‌شود، بهبود قابل‌توجهی در سرعت بسته‌شدن زخم نشان می‌دهد و کاهنده اکسیداتیوی ناشی از استرس و فعالیت آنزیمی آنتی‌اکسیدانی است<sup>(۲۱،۲۰)</sup>.

مطالعات متعددی تأثیر گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)<sup>۳</sup> را بر روی سلول‌های تاندون در شرایط آزمایشگاهی بررسی کرده‌اند به طوری که می‌تواند منجر به کاهش تکثیر سلولی، مهاجرت، زنده ماندن و پایه‌دار شدن سلول شود<sup>(۲۲،۱۱)</sup>. فعال‌سازی میتوکندری آلدهید دهیدروژناز (ALDH2)<sup>۴</sup> برای کاهش استرس اکسیداتیو و جلوگیری از مرگ سلولی

3. Reactive Oxygen Species.

4. Aldehyde Dehydrogenase 2.

**جدول ۲. نتایج کروماتوگرام گل سرخ، زمین کشاورزی  
دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد را نشان می دهد.**

ردیف	ترکیبات	RI*(Min)	IAU SHk (درصد)
۱	Cyclohexanone	۱۱/۴۱	**
۲	Menthone	۱۱/۷۲	۲/۷۱
۳	Menthol	۱۱/۹۸	۱/۰۴
۴	Beta-Citronellol	۱۳/۷۷	۴۱/۷۸
۵	Z-Citral	۱۴/۲	۶/۱۱
۶	Octadien-3-OI	۱۴/۶	۶/۱۱
۷	Geranial	۱۵/۱۷	۹/۰۴
۸	6-Octen-1-OI	۱۵/۲۷	۴/۸
۹	Thymol	۱۵/۸۵	۲۱/۳
۱۰	Camphane	۱۵/۹	۰/۱
۱۱	Menthyl Acetate	۱۵/۹۴	۰/۱
۱۲	Spathulenol	۲۴/۶۶	۲/۲۲
۱۳	Caryophyllene Oxide	۲۴/۸۴	۵/۲۴
۱۴	Isobutyl Phthalate	۳۲/۴۱	۰/۱
۱۵	Heptadecene	۳۲/۵	۰/۱
۱۶	Nonadecane	۳۳/۱۴	۰/۱
۱۷	Eicosane	۳۵/۵۵	-
۱۸	Heneicosane	۳۷/۸۶	۰/۱
۱۹	Tricosane	۴۲/۲	۰/۱
			۸۱/۲۹

RI\*: شاخص‌های نگهداری      \*\*: تشخیص داده نشد      -: مشخص نشد.

دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتیفریوژ شد. سرم خون به دست آمده به سرعت جدا شد، به میکرولوله‌های اپندورف منتقل شد و برای انجام آنالیزهای بیوشیمیایی به آزمایشگاه (برای هر گروه در هر نقطه  $n=4$ ) منتقل شد.

سطح مالون دی آلدئید (MDA)<sup>۵</sup>، شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در پلاسما خون (آماده شده در مرحله قبل)، با روش توصیف شده توسط Buege و Aust<sup>(۲۹)</sup>. سطح MDA با استفاده از ضریب خاموشی مولی محصول برآورد شد ( $\epsilon = 156 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) و به صورت nM در پلاسما بیان شد.

فعالیت آنتی‌اکسیدانی استخراج هیدروالکلی گل سرخ با استفاده از سنجش قدرت آنتی‌اکسیدانی کاهش‌دهنده یون فریک (FRAP)<sup>۶</sup> توسط Oyaizu مورد بررسی قرار گرفت<sup>(۳۰)</sup>. نتایج به صورت میکرومولار Fe (II)/ $\mu\text{g}$  عصاره بیان شد.

آنها اختصاص یافت و محل نگهداری گل‌ها، هرباریوم دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد بود. پس از جابجایی و خشک کردن در سایه، عصاره آن استخراج شد. گلبرگ‌های آسیاب شده در ۳۰۰ سی‌سی اتانول ۹۶ درصد به مدت ۷۲ ساعت در تاریکی خیسانده شدند و عصاره به دست آمده با کاغذ صافی واتمن ۴۲ صاف شد. حلال اتانول، با استفاده از دستگاه چرخشی (IKA، آلمان) از عصاره جدا شد و در نهایت عصاره با استفاده از Millipore ۰/۲۲ میکرون تغلیظ و استریل شد. محلول نهایی برای انجام آزمایش در یک ظرف شیشه‌ای تیره در یخچال نگهداری شد<sup>(۲۸)</sup>.

ویتامین E و دگزامتازون از شرکت داروسازی اسوه و ایران هورمون (تهران، ایران) خریداری شد.

این تحقیق بر روی ۵۶ سر موش صحرایی نر بالغ سالم با دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۳۰ گرم انجام شد که به مدت یک هفته قبل از شروع مطالعه در قفس‌های فولادی نگهداری شدند.

هفت گروه حیوانی مختلف با تیمارهای مختلف شامل گروه‌های شم، کنترل، آزمون و مرجع اختصاص داده شدند. گروه شم یک رژیم غذایی معمولی بدون الفای تاندونیت یا درمان دریافت کردند، در حالی که گروه کنترل بدون هیچ درمانی تحت همان عمل جراحی قرار گرفتند. گروه‌های عصاره هیدروالکلی گل سرخ به روش تزریق داخل صفاقی، در دوزهای مختلف ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیمار شدند و این درمان به مدت ۲۰ روز انجام شد. در نهایت، گروه‌های مرجع با ویتامین E (۱۰۰ واحد بین‌الملل بر کیلوگرم) به روش داخل صفاقی تحت درمان قرار گرفتند و دگزامتازون (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) داخل صفاقی، درمان به مدت هفت روز ادامه داشت.

حیوانات از طریق تزریق داخل صفاقی کتامین هیدروکلراید ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (شرکت برمر فارما آلمان) و از طریق تزریق داخل صفاقی زایلازین هیدروکلراید ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (شرکت Rotex) بیهوش شدند. ناحیه تاندون آشیل با استفاده از روش استاندارد جراحی آسپتیک تراشیده و ضدعفونی شد. در موش‌های صحرایی، یک برش طولی پوستی به اندازه ۱/۵ سانتی‌متر روی پای چپ ایجاد شد تا تاندون آشیل نمایان شود. ناحیه پروگزیمال تاندون که تقریباً در فاصله ۴ میلی‌متری از برش تاندون پاشنه قرار دارد، به مدت یک دقیقه با پنس هالستد موسکیتو کراش داده شد. سپس پوست با یک بخیه نایلونی (۵-۰ Supalon) و یک سوزن (۱/۵ سانتی‌متر) بخیه شد. از روز اول پس از شروع تاندونیت، همه موش‌ها تحت درمان با عصاره هیدروالکلی گل سرخ با دوزهای مختلف ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه تا زمان نمونه‌برداری قرار گرفتند.

به حیوانات این فرصت داده شد تا در قفس آزادانه فعالیت داشته باشند. در پایان مرحله درمان، در روزهای ۱۰ و ۲۰، موش‌ها با تجویز اتر بیهوش شدند. قلب آنها برای دستیابی به خون سوراخ شد و سپس خون اخذ شده به لوله‌های آزمایش استریل شده منتقل شد و با استفاده از سانتیفریوژ مدل Centurion Scientific Ltd 2041 با سرعت ۴۰۰۰

5. MALUN (Malondialdehyde).

6. Ferric ion reducing antioxidant power.

جدول ۳. اثرات عصاره هیدروالکلی گل سرخ بر میانگین وزن حیوان در موش صحرایی قبل و بعد از درمان، در روز ۲۰

ارزش P	تغییرات وزن (گرم)		مسیر	گروه‌ها
	بعد از درمان	قبل از درمان		
<۰/۰۰۱	۲۲۴/۰۰ ± ۴/۶۵	۲۲۱/۰۰ ± ۴/۷۱	P.O.	شم
۰/۰۰۴	۲۱۶/۵۰ ± ۳/۵۷	۲۲۸/۱۷ ± ۴/۹۵	P.O.	کنترل
۰/۰۰۱	۲۱۱/۸۳ ± ۲/۲۷	۲۲۶/۱۷ ± ۲/۳۱	I.P.	عصاره ۲۵۰
۰/۰۱۸	۱۹۷/۷۵ ± ۲/۲۹	۲۲۹/۷۵ ± ۷/۹۲	I.P.	عصاره ۵۰۰
۰/۰۰۷	۲۰۶/۸۳ ± ۲/۳۶	۲۳۰/۸۳ ± ۳/۷۵	I.P.	عصاره ۱۰۰۰
۰/۸۲۲	۲۲۲/۱۷ ± ۲/۲۶	۲۲۲/۰۰ ± ۲/۶۲	I.P.	ویتامین E
۰/۰۷۶	۲۲۷/۶۷ ± ۴/۲۸	۲۲۹/۱۷ ± ۴/۰۹	I.P.	دگزامتازون

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار (n=4) بیان می‌شوند. مقادیر P در ستون آخر، مقایسه دو گروه را قبل و بعد از درمان نشان می‌دهد؛ P.O. تجویز خوراکی سرم فیزیولوژی؛ I.P. تجویز داخل صفاقی؛ ویتامین E (۱۰۰ واحد بین الملل بر کیلوگرم)؛ دگزامتازون (۱ میلی گرم بر کیلوگرم).

نشان داد که ۸۱/۲۹ درصد از کل ترکیبات را تشکیل می‌دهند. بتا سیترونولون به‌عنوان ترکیب اصلی شناسایی شد که ۴۱/۷۸ درصد از عصاره را تشکیل می‌دهد. آنالیز فیتوشیمیایی همچنین حضور ۱۹ ترکیب را نشان داد.

تغییرات میانگین وزن قبل و بعد از مداخله در گروه‌ها نشان داد که با افزایش مقدار تزریق داخل صفاقی عصاره هیدروالکلی گل سرخ، میزان کاهش وزن نیز افزایش می‌یابد. کاهش توده بدن در گروه‌هایی که تحت درمان داخل صفاقی قرار گرفتند به نسبت قابل توجه بود ( $p < 0/05$ ) (به جدول ۳ مراجعه کنید).

ارزیابی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل سرم (FRAP) در روزهای ۱۰ و ۲۰ پس از شروع تاندونیت در موش‌ها نشان می‌دهد که تجویز عصاره هیدروالکلی گل سرخ در دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش قابل توجهی در سطوح FRAP در مقایسه با گروه‌های شم، ویتامین E و عصاره هیدروالکلی گل سرخ ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم شد، بدون اینکه تفاوت معنی‌داری در سایر گروه‌ها مشاهده شود. همچنین نتایج نشان می‌دهد که در روز بیستم، سطح FRAP در گروه RDHE، ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه شاهد، شم، دگزامتازون و عصاره هیدروالکلی با ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به طور معنی‌داری بالاتر بود، اما در گروه‌های دیگر تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p < 0/05$ ).

ارزیابی پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع (MDA) در روزهای ۱۰ و ۲۰ پس از القای تاندونیت در موش‌ها نشان می‌دهد که در روز دهم، کاهش معنی‌داری در سطوح MDA در موش‌های تحت درمان با عصاره هیدروالکلی گل سرخ با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، عصاره هیدروالکلی گل سرخ با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه شم در مقایسه با گروه تحت درمان با عصاره هیدروالکلی گل سرخ با دوز ۵۰۰

بافت تاندون در روزهای ۱۰ و ۲۰ پس از درمان برداشت شد (برای هر گروه در هر نقطه  $n=4$ ). نمونه‌های تاندون به مدت ۲۴ ساعت در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفتند، در پارافین جاسازی شدند، به بخش‌های تاج ۶ میکرومتری بریده شدند و برای ارزیابی مورفولوژی تاندون با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده به‌منظور ارزیابی وسعت و شدت التهاب، رگ‌زایی، فیبروپلازی و بهبودی کامل تاندون، از ۰ تا ۳ با معیارهای تعریف شده مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفتند<sup>(۳۱)</sup>. این معیارها در جدول ۱ نشان داده شده است.

ماسون تری کروم یک پروتکل رنگ‌آمیزی سه‌رنگ برای تشخیص سلول‌ها از بافت همبند اطراف است. تری‌کروم با غوطه‌ور کردن نمونه تثبیت شده در هماتوکسیلین آهن و یگرت اعمال شد<sup>(۳۲)</sup>.

### تجزیه و تحلیل آماری

نتایج پژوهش حاضر با جمع‌آوری، ثبت و انتقال داده‌ها به نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ به دست آمد. یافته‌های کیفی شامل تغییرات هیستوپاتولوژیکی نیز در نظر گرفته شد که بر اساس انحراف معیار ± میانگین یافته‌های کیفی و همچنین رتبه تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA). تفاوت بین گروه‌ها با استفاده از آزمون‌های چندجمله‌ای توکی و کروسکال والیس و دان مورد بررسی قرار گرفت. سطح معنی‌داری  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

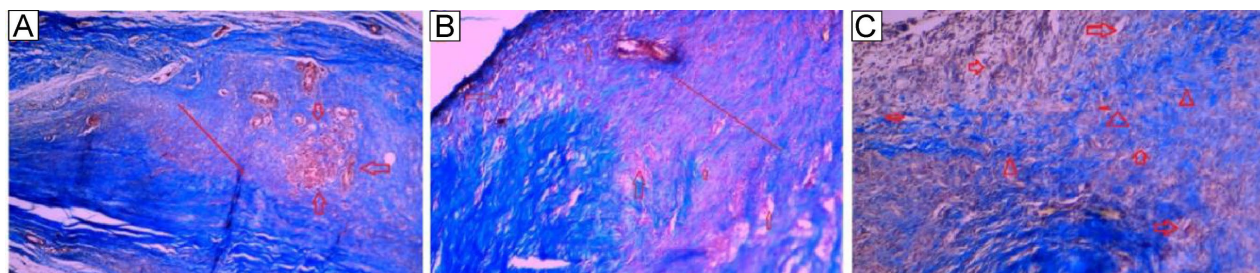
جدول ۲ یافته‌های حاصل از تجزیه و تحلیل طیف‌سنجی جرمی عصاره هیدروالکلی گل سرخ جمع‌آوری شده از زمین کشاورزی دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد را نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل، حضور ۱۷ ترکیب را

رگ‌زایی در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ با دوزهای ۵۰۰ (شکل ۱، C) و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (شکل ۱، A) به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. رتبه فیبروپلازی در گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین E و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ با دوزهای ۲۵۰، ۵۰۰ (شکل ۱، C) و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنی‌دار بود. بالاتر از گروه کنترل (شکل ۱، A) اما کمتر از گروه شم بود ( $p < 0.05$ ). در گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین E و عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ با دوزهای ۲۵۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترمیم کامل تاندون دیده شد، درحالی‌که گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون (شکل ۱، B) و عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (شکل ۱، C) از نظر ترمیم کامل تاندون با گروه کنترل (شکل ۱، A) تفاوتی نداشتند. شدت التهاب و رگ‌زایی در گروه‌های دریافت‌کننده RDHE با دوزهای ۲۵۰ (شکل ۲، E) و ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در القای تاندونیت، روز بیستم به طور

میلی‌گرم بر کیلوگرم وجود داشت. اما در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در روز بیستم پس از القای تاندونیت، موش‌های تیمار شده با عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ویتامین E افزایش معنی‌داری در سطوح MDA نسبت به گروه‌های شم و کنترل نشان دادند ( $p < 0.05$ ).

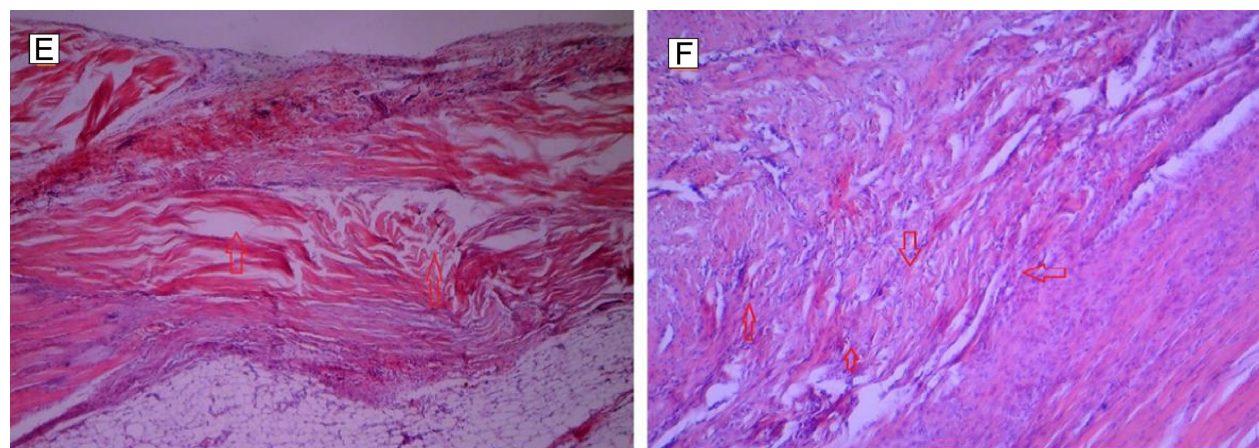
بررسی هیستوپاتولوژیک حاضر شدت التهاب، آنژیوژنز، فیبروپلازی و میزان ترمیم کامل تاندون را سنجید. تفاوت معنی‌داری در فاکتورهای مورد بررسی بین روز دهم و بیستم پس از القای تاندونیت مشاهده شد (جدول ۴). در روز دهم پس از جراحی، شدت التهاب در گروه شاهد (شکل ۱، A) به طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود ( $p < 0.05$ ). شدت التهاب در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ، ویتامین E و دگزامتازون (شکل ۱، B) بیشتر بود، به جز گروه دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم گل‌سرخ. رتبه

شکل ۱. تحلیل بافت تاندون ناشی از القای تاندونیت در روز ۱۰. رنگ آمیزی تری کروم \* ۱۰۰



(A) گروه کنترل: گسترش رشته‌های کلاژن نازک (خط پیوسته) و بافت جوانه‌ای عروقی، پر از سلول (پیکان قرمز).  
(B)؛ دگزامتازون: تشکیل رشته‌های کلاژن نازک (خط مستقیم) و بافت جوانه‌ای عروقی و پر از سلول (فلش قرمز).  
(C)؛ عصاره ۵۰۰ میلی‌گرم: تشکیل رشته‌های کلاژن نازک و نامنظم (سر پیکان) و بافت جوانه‌زده عروقی پر از سلول (فلش قرمز).

شکل ۲. تحلیل بافت تاندون ناشی از القای تاندونیت در روز ۲۰. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین



(E)؛ عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم، تشکیل نامنظم رشته‌های کلاژن در محل آسیب (H&E × 40).  
(F)؛ ویتامین E، تشکیل نامنظم فیبرهای کلاژن در محل آسیب (H&E × 100).

جدول ۴. ارزیابی میانگین رتبه m (Q1-Q3) پارامترهای هیستوپاتولوژیک فرآیند ترمیم تاندون در روزهای ۱۰ و ۲۰ پس از القای تاندونیت در موش های صحرایی نر

پارامتر	روز نمونه برداری	التهاب	رگ‌زایی	فیبروپلازی	ترمیم کامل تاندون
شم	روز ۱۰	۵/۰۰	۳/۰۰	۳۳/۰۰	۳۳/۰۰
	روز ۲۰	۱۰/۵۰	۱۰/۵۰	۲۳/۰۰	۲۵/۵۰
کنترل	روز ۱۰	۳۳/۵۰	۲۶/۵۰	۵/۵۰	۸/۰۰
	روز ۲۰	۲۶/۵۰	۲۳/۰۰	۵/۵۰	۳/۰۰
عصاره ۲۵۰	روز ۱۰	۶/۱۰	۲۶/۵۰	۲۰/۵۰	۲۳/۰۰
	روز ۲۰	۱۰/۵۰	۱۰/۵۰	۲۳/۰۰	۲۵/۵۰
عصاره ۵۰۰	روز ۱۰	۲۳/۵۰	۱۱/۵۰	۲۰/۵۰	۸/۰۰
	روز ۲۰	۱۰/۵۰	۱۰/۵۰	۲۳/۰۰	۲۵/۵۰
عصاره ۱۰۰۰	روز ۱۰	۲۳/۵۰	۱۱/۵۰	۲۰/۵۰	۲۳/۰۰
	روز ۲۰	۱۰/۵۰	۱۰/۵۰	۲۳/۰۰	۲۵/۵۰
ویتامین E	روز ۱۰	۲۰/۱۰	۲۰/۵۰	۲۰/۵۰	۲۳/۰۰
	روز ۲۰	۳۱/۰۰	۲۰/۵۰	۵/۵۰	۱۰/۵۰
دگزامتازون	روز ۱۰	۲۳/۵۰	۲۶/۵۰	۵/۵۰	۸/۰۰
	روز ۲۰	۲۶/۵۰	۲۰/۵۰	۲۳/۰۰	۱۰/۵۰
	p value	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱

تعداد موش (n=4) برای هر گروه در هر نقطه زمانی: تجویز عصاره هیدروالکلی گل سرخ در دوزهای ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم؛ ویتامین E (۱۰۰ واحد بین الملل بر کیلوگرم)؛ دگزامتازون (۱ میلی گرم بر کیلوگرم)؛ حروف مختلف (a, b, c) در هر ستون نشان دهنده تفاوت معنی داری است (P<0.01).

افزایش خون‌رسانی به‌ویژه رگ‌زایی در تشکیل کانال‌های عروقی و تحویل سیتوکین برای بهبود و بازسازی تاندون‌ها مورد توجه محققان قرار گرفته است<sup>(۳۳)</sup>. میزان رگ‌زایی در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی گل سرخ در روزهای دهم و بیستم پس از جراحی به‌ویژه در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری کاهش یافت. ضمناً ترمیم کامل تاندون در گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین E و عصاره هیدروالکلی گل سرخ با دوزهای ۲۵۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم در روز دهم پس از جراحی و عصاره هیدروالکلی گل سرخ با هر سه دوز، در روز بیستم پس از جراحی مشاهده شد. عصاره هیدروالکلی گل سرخ دارای خواص عروقی و اثرات ضد آنژیوژنیک / پیش رگ‌زایی است. مطالعه‌ای روی موش‌ها نشان داد که تزریق گل placenta از خانواده روزاسه به زخم‌ها، منجر به ایجاد زخم‌های کوچک‌تر در روزهای ۴، ۷ و ۱۰ شد. VEGF و EGF در روز ۲ افزایش و TGF-β در روزهای ۷ و ۱۰ کاهش یافت که موجب افزایش تراکم عروق در روز ۱۰ شد. این مطالعه نشان می‌دهد که گل سرخ

معنی‌داری کمتر از گروه شم و همانند گروه کنترل بود (جدول ۴). میزان فیبروپلازی و ترمیم کامل تاندون در گروه دریافت‌کننده ویتامین E (شکل ۲، F) و میزان ترمیم کامل تاندون در گروه دریافت‌کننده دگزامتازون کمتر از گروه شم بود و تفاوت معنی‌داری مشاهده شد. همچنین میزان فیبروپلازی و ترمیم کامل تاندون در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی گل سرخ با دوزهای ۲۵۰ (شکل ۲، E)، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود که در این گروه‌ها در روز بیستم پس از القای تاندونیت، ترمیم کامل تاندون در گروه کنترل مشاهده شد (p<۰/۰۵).

## بحث

تاندونوپاتی یک آسیب شایع است که در ۳۰ درصد از عارضه‌های اسکلتی عضلانی وجود دارد<sup>(۳۴)</sup>. فرآیند ترمیم تاندون‌ها به دلیل اهمیت

باعث آسیب به ترکیبات غشای سلولی، نکرور سلولی و التهاب می‌شود. تشکیل ایکوزانوییدهای فعال در التهاب<sup>(۴۲)</sup>. این مطالعه نشان داد که موش‌های مبتلا به تاندونیت تحت درمان با ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ، افزایش قابل توجهی در FRAP نسبت به سایر گروه‌ها داشتند. این امر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل پلاسما را به سطوح نرمال افزایش داد.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های ارائه شده در این تحقیق استفاده از گل‌سرخ در طب سنتی را برای تسهیل روند بهبود تاندون تأیید می‌کند. عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ به‌ویژه با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرمی، شدت التهاب، رگ‌زایی، فیبروپلازی و سرعت ترمیم کامل تاندون را در روزهای ۱۰ و ۲۰ پس از القای تاندونیت افزایش می‌دهد که نشان دهنده روند بهبود سریعتر است. این امر از طریق افزایش آنژیوژنز و فیبروپلازی مشهود است که نقش مهمی در تأمین جریان خون کافی و ترمیم بافت در محل آسیب‌دیده تاندون ایفا می‌کند و همچنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل سرم را افزایش می‌دهد و سطح پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع را در روز بیستم پس از القای تاندونیت کاهش می‌دهد. این عصاره علاوه بر اثر ضدالتهابی، راه رفتن حیوانات آسیب دیده را نیز بهبود بخشید. تحقیقات بیشتری برای بررسی تأثیر عصاره گل‌سرخ بر التهاب و سازماندهی مجدد دسته‌های کلاژن پس از آسیب تاندون مورد نیاز است. اما بی‌خطر و قابل تحمل بودن این عصاره، آن را به گزینه‌ای امیدوارکننده برای رهایی از علائم تاندونیت تبدیل می‌کند.

### تأمین مالی

این تحقیق هیچ کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های دولتی، تجاری و غیرانتفاعی دریافت نکرد.

### مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان به طور یکسان در تهیه این مقاله مشارکت داشتند.

### تضاد منافع

نویسندگان بر عدم تضاد منافع و مسئولیت انحصاری خود در قبال صحت محتوای مقاله تأکید دارند.

### قدردانی

مایلم عمیق‌ترین قدردانی خود را از همه کسانی که به ما اجازه دادند تا این مقاله را تکمیل کنیم ابراز کنیم. با تشکر ویژه از همکاری که ما را در جمع‌آوری داده‌های لازم یاری کردند و پیشنهادهای ارزشمندی را برای این کار تحقیقاتی ارائه کردند.

### منابع

- Dean BJF, Dakin SG, Millar NL, Carr AJ. Review: Emerging concepts in the pathogenesis of tendinopathy. *Surgeon*. 2017; 15(6):349-354. DOI: 10.1016/j.surge.2017.05.005. PMID: 28619548 PMCID: PMC5714045.

placenta ممکن است یک داروی بالقوه برای افزایش بهبود زخم باشد<sup>(۳۰)</sup>. نتایج مطالعه با آزمایش ما همخوانی دارد. با این حال، مهم است که اذعان کنیم میزان رگ‌زایی ممکن است با مقدار و مدت استفاده از عصاره مرتبط باشد. تحقیقات بیشتر لازم است.

اگرچه التهاب برای مراحل اولیه بهبود زخم ضروری است، اما تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که می‌تواند با کاهش رسوب کلاژن و عروق، اثرات منفی بر روند ترمیم داشته باشد و در نهایت منجر به کاهش خواص مکانیکی ترمیم‌ها شود<sup>(۳۵،۳۴)</sup>. در نتیجه، کاهش التهاب در مراحل اولیه ترمیم زخم برای بهبود کیفیت ترمیم مهم است<sup>(۳۶)</sup>. دگزامتازون به دلیل قابلیت ضدالتهابی که دارد، یک درمان رایج برای آسیب تاندون است، اما می‌تواند اثرات منفی مانند اختلال در ترمیم تاندون و پارگی ایجاد کند. این مطالعه به بررسی اثرات درمان با دگزامتازون بر سلول‌های بنیادی تاندون انسانی پرداخت و دریافت که غلظت‌های پایین تکثیر سلولی را تحریک می‌کند و غلظت‌های بالا آن را کاهش می‌دهد. درمان با دگزامتازون همچنین باعث تمایز غیرتنوسیتی htSC در تمام غلظت‌های مورداستفاده شد که منجر به تشکیل بافت‌های غیرتاندونی و مستعد پارگی تاندون شد<sup>(۳۷)</sup>. مطالعه ما نشان داد که دگزامتازون در ترمیم کامل بافت تاندون ناکافی است و تنها از طریق التهاب و کاهش درد، حرکت را در موش‌ها بهبود می‌بخشد.

مطالعات مختلفی برای آشکارکردن خواص ضدالتهابی گل‌سرخ انجام شده است. مشاهده شده است که گل‌سرخ می‌تواند آزادسازی اینترلوکین‌های خاص از سلول‌های التهابی را کاهش دهد و اثرات ضدالتهابی مشابه دیکلوفناک بر روی تورم پا نشان می‌دهد<sup>(۳۹،۳۸)</sup>. این مطالعه نشان داد که استفاده از عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ به میزان ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، شدت التهاب را در مقایسه با گروه شم کاهش می‌دهد. علاوه بر این، تحقیق انجام شده توسط لطیفی و همکاران، نشان داده است که عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ که به صورت خوراکی یا از طریق تزریق داخل صفاقی در مدل‌های حیوانی تجویز می‌شود، اثرات ضدالتهابی کولیت ناشی از اسید استیک، مشابه اثرات دگزامتازون و پردنیزولون ایجاد می‌کند<sup>(۱۸)</sup>. اثر ضدالتهابی این عصاره در موش‌هایی که ادم آنها توسط کاراگینان ایجاد شده بود نیز تأیید شده است<sup>(۴۰)</sup>.

وقوع واکنش‌های استرس اکسیداتیو و شاخص‌های آسیب در طی تاندونیت افزایش می‌یابد<sup>(۴۲)</sup>. بتاسترونولول، تیمول و ژرانبال به‌عنوان ترکیبات اولیه در عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ، از طریق تجزیه و تحلیل GC-MS شناسایی شده‌اند. مطالعات متعددی خواص آنتی‌اکسیدانی گل‌سرخ را تأیید کرده است<sup>(۴۱)</sup>. تاندونیت با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و میلوپراکسیداز باعث آسیب به بافت تاندون در موش صحرائی می‌شود که منجر به تخریب شدید بافت می‌شود<sup>(۴۳)</sup>. کاهش سطح مالون‌دی‌آلدئید در سرم خون موش‌های تحت درمان با عصاره هیدروالکلی گل‌سرخ، نشان‌دهنده اثر محافظتی آن در جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی است که توسط رادیکال‌های آزاد آغاز می‌شود و

2. Canosa-Carro L, Bravo-Aguilar M, Abuín-Porras V, Almazán-Polo J, García-Pérez-de-Sevilla G, Rodríguez-Costa I, et al. Current understanding of the diagnosis and management of the tendinopathy: An update from the lab to the clinical practice. *Dis Mon.* 2022;68(10):101314. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101314. PMID: 34996610.
3. Shapiro E, Grande D, Drakos M. Biologics in Achilles tendon healing and repair: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015; 8(1):9-17. doi: 10.1007/s12178-015-9257-z. PMID: 25655258 PMCID: PMC4596191.
4. Docheva D, Müller SA, Majewski M, Evans CH. Biologics for tendon repair. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 84:222-39. DOI: 10.1016/j.addr.2014.11.015. PMID: 25446135 PMCID: PMC4519231.
5. Madhi MI, Yausep OE, Khamdan K, Trigkilidas D. The use of PRP in treatment of Achilles Tendinopathy: A systematic review of literature. Study design: Systematic review of literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2020; 55:320-326. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.04.042. PMID: 32566217 PMCID: PMC7298400.
6. Kearney RS, Ji C, Warwick J, Parsons N, Brown J, Harrison P, et al. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection vs Sham Injection on Tendon Dysfunction in Patients With Chronic Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 326(2):137-144. DOI: 10.1001/jama.2021.6986. PMID: 34255009 PMCID: PMC8278266.
7. Gervasi M, Barbieri E, Capparucci I, Annibaldi G, Sisti D, Amatori S, et al. Treatment of Achilles Tendinopathy in Recreational Runners with Peritendinous Hyaluronic Acid Injections: A Viscoelastometric, Functional, and Biochemical Pilot Study. *J Clin Med* 2021; 10(7):1397. DOI: 10.3390/jcm10071397. PMID: 33807327 PMCID: PMC8037202.
8. Vahdatpour B, Forouzan H, Momeni F, Ahmadi M, Taheri P. Effectiveness of extracorporeal shockwave therapy for chronic Achilles tendinopathy: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2018; 23:37. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_413\_16. PMID: 29887905 PMCID: PMC5961283.
9. Magnussen RA, Dunn WR, Thomson AB. Nonoperative Treatment of Midportion Achilles Tendinopathy: A Systematic Review. *Clin J Sport Med.* 2009; 19(1): 54-64. doi: 10.1097/JSM.0b013e3181818ef09. PMID: 19124985
10. Jeong C, Kim SE, Shim KS, Kim HJ, Song MH, Park K, et al. The In Vivo Anti-Inflammatory Actions of Simvastatin-Loaded Porous Microspheres on Inflamed Tenocytes in a Collagenase-Induced Animal Model of Achilles Tendinitis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):820. doi: 10.3390/ijms19030820. PMID: 29534523 PMCID: PMC5877681.
11. Chen H, Ge H an, Wu G bing, Cheng B, Lu Y, Jiang C. Autophagy Prevents Oxidative Stress-Induced Loss of Self-Renewal Capacity and Stemness in Human Tendon Stem Cells by Reducing ROS Accumulation. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 39(6):2227-2238. DOI: 10.1159/000447916. PMID: 27832632.
12. Mikolyzk DK, Wei AS, Tonino P, Marra G, Williams DA, Himes RD, et al. Effect of Corticosteroids on the Biomechanical Strength of Rat Rotator Cuff Tendon. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(5):1172-80. DOI: 10.2106/JBJS.H.00191. PMID: 19411466 PMCID: PMC7002078.
13. Torricelli P, Fini M, Giavaresi G, Carpi A, Nicolini A, Giardino R. Effects of systemic glucocorticoid administration on tenocytes. *Biomed Pharmacother.* 2006; 60(8):380-5. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.003. PMID: 16928425
14. Chen SK, Lu CC, Chou PH, Guo LY, Wu WL. Patellar tendon ruptures in weight lifters after local steroid injections. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009; 129(3):369-72. DOI: 10.1007/s00402-008-0655-1. PMID: 18575877.
15. McQuillan R, Gregan P. Tendon rupture as a complication of corticosteroid therapy. *Palliat Med.* 2005; 19(4):352-3. doi: 10.1177/026921630501900412. PMID: 15984509
16. Ghorbani A, Yousefi M, Rakhshandeh H. A Review of the Pharmacological Properties of Rosa Damascena Mill. *J Gilan Uni Med Sci.* 2019; 28(110):51-60.
17. Hajhashemi V, Ghannadi A, Hajiloo M. Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Rosa damascena Hydroalcoholic Extract and its Essential Oil in Animal Models. *Iran J Pharm Res.* 2010; 9(2):163-8. PMID: 24363723 PMCID: PMC3862064.
18. Latifi G, Ghannadi A, Minaian M. Anti-inflammatory effect of volatile oil and hydroalcoholic extract of Rosa damascena Mill. On acetic acid-induced colitis in rats. *Res Pharm Sci.* 2015; 10(6):514-22. PMID: 26779271 PMCID: PMC4698862.
19. Boskabady MH, Shafei MN, Saberi Z, Amini S. Pharmacological Effects of Rosa Damascena. *Iran J Basic Med Sci.* 2011; 14(4):295-307. PMID: 23493250 PMCID: PMC3586833
20. Kim Seung Ryeol, Lee Eun Sook, Lee Sang Ho; Moh Sang Hyun, Kim Soo Yun, Moh Ji Hong, Kondo Chieko, Cheon Young Woo YWB. Wound Healing Effects of Rose Placenta in a Mouse Model of Full-Thickness Wounds. *Arch Plast Surg.* 2015; 42(06):686-94. PMID: 26618114 PMCID: PMC4659980.
21. Mansouri E, Hardani A, Afzalzadeh MR, zargar AA, Meamar Z. Combined Effects of Retinoic Acid and Hydro-Alcoholic Extract of Rosa Damascena Mill on Wound in Diabetic Rats. *Iran J Pharm Res.* 2016; 15(2):583-9. PMID: 27642329 PMCID: PMC5018286.
22. Lee Y, Fu S, Yeung M, Chun Man Lawrence Lau, Kai Ming Chan, Leung Kim Hung. Effects of redox modulation on cell proliferation, viability, and migration in cultured rat and human tendon progenitor cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2017:2017:8785042. DOI: 10.1155/2017/8785042. PMID: 28761625.
23. Liu YC, Wang HL, Huang YZ, Weng YH, Chen RS, Tsai WC, et al. Alda-1, an activator of ALDH2, ameliorates Achilles tendinopathy in cellular and mouse models. *Biochem Pharmacol.* 2020; 175:113919. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113919. PMID: 32194057
24. Di Giacomo V, Berardocco M, Gallorini M, Oliva F, Colosimo A, Cataldi A, et al. Combined supplementation of ascorbic acid and thyroid hormone T3 affects tenocyte proliferation. The effect of ascorbic acid in the production of nitric oxide. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2017; 7(1):11-18. DOI: 10.11138/mltj/2017.7.1.011. PMID: 28717606 PMCID: PMC5505578.
25. Yarahmadi A, Saeed Modaghegh MH, Mostafavi-Pour Z, Azarpira N, Mousavian A, Bonakdaran S, et al. The effect of platelet-rich plasma-fibrin glue dressing in combination with oral vitamin E and C for treatment of non-healing diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial. *Expert Opin Biol Ther.* 2021; 21(5):687-696. DOI: 10.1080/14712598.2021.1897100. PMID: 33646060.
26. Lewis JS, Sandford FM. Rotator Cuff Tendinopathy: Is There a Role for Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidants? *J Hand Ther.* 2009; 22(1):49-55. DOI: 10.1197/j.jht.2008.06.007. PMID: 18950988.
27. Barker T, Leonard SW, Hansen J, Trawick RH, Ingram R, Burdett G, et al. Vitamin E and C supplementation does not ameliorate muscle dysfunction after anterior cruciate ligament surgery. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47(11):1611-8. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.010. PMID: 19751822.
28. Yassa N, Masoomi F, Rankouhi SER, Hadjiakhoondi A. Chemical Composition and Antioxidant Activity of the Extract and Essential oil of Rosa damascena from Iran, Population of Guilan. *DARU J Pharmaceut Sci.* 2015; 17(3):175-80.

29. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978; 52(C):302-10. DOI: 10.1016/s0076-6879(78)52032-6. PMID: 672633
30. Oyaizu M. Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *Japan J Nut Die.* 1986; 44(6):307-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.44.307>
31. Hadjipour N, Marjani M, Sedaghat R, Marjanmehr SH. Histopathological Absorption Trend Comparison between Chromic Catgut Suture Materials Produced by Different Companies in Rabbits. *J Animal Vet Adv.* 2008; 7(11):1341-4.
32. Foot NC. The Masson Trichrome Staining Methods in Routine Laboratory Use. *Stain Tech.* 2009; 8(3):101-10. <https://doi.org/10.3109/10520293309116112>
33. Sharma P, N Maffulli. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6(2):181-90. PMID: 16849830.
34. Bettinger DA, Pellicane J V., Tarry WC, Yager DR, Diegelmann RF, Lee R, et al. The role of inflammatory cytokines in wound healing: accelerated healing in endotoxin-resistant mice. *J Trauma.* 1994; 36(6):810-3. DOI: 10.1097/00005373-199406000-00010. PMID: 8015002
35. MORI R, KONDO T, OHSHIMA T, ISHIDA Y, MUKAIDA N. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. *FASEB J.* 2002; 16(9):963-74. DOI: 10.1096/fj.01-0776com. PMID: 12087057.
36. Alaseirli DA, Li Y, Cilli F, Fu FH, Wang JHC. Decreasing Inflammatory Response of Injured Patellar Tendons Results in Increased Collagen Fibril Diameters. *Connect Tissue Res.* 2005; 46(1):12-7. doi: 10.1080/03008200590935501. PMID: 16019409.
37. Fu S, He Z, Tang Y, Lan B. Effects and Mechanism of Berberine on the Dexamethasone- Induced Injury of Human Tendon Cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020; 2020:8832218. DOI: 10.1155/2020/8832218. PMID: 33204294 PMCID: PMC7666623.
38. Aridoğan BC, Baydar H, Kaya S, Demirci M, Özbaşar D, Mumcu E. Antimicrobial activity and chemical composition of some essential oils. *Arch Pharm Res.* 2002; 25(6):860-4. DOI: 10.1007/BF02977005. PMID: 12510839.
39. Talib WH, Mahasneh AM. Antimicrobial, Cytotoxicity and Phytochemical Screening of Jordanian Plants Used in Traditional Medicine. *Molecules.* 2010; 15(3):1811-24. DOI: 10.3390/molecules15031811. PMID: 20336015 PMCID: PMC6257285.
40. Rakhshandah H, Boskabady MH, Mossavi Z, Gholami M, Saberi Z. The differences in the relaxant effects of different fractions of *Rosa damascena* on guinea pig tracheal smooth muscle. *Iran J Basic Med Sci.* 2010; 13(3):126-32. DOI: 10.22038/IJBMS.2010.5098.
41. Mardani-Nejad S, Mardaninezhad SH, Khademi S. Evaluation of the antioxidant activity of some rosaceae plants as an alternative to the synthetic antioxidants in food industry. *Am J Food Technol.* 2015 May 10; 12:33.
42. Stark G. Functional consequences of oxidative membrane damage. *J Membr Biol.* 2005; 205(1):1-16. DOI: 10.1007/s00232-005-0753-8. PMID: 16245038.