티트리, 로즈마리, 멜리사 혼합오일이 창상치유에 미치는 효과

장혜숙 · 서영미*

전주대학교

Effect of Mixed Oil of Tea-tree, Rosemary and Melissa on Wound Treatment

Hye Sook Jang and Young Mi Seo*

Department of Nursing Jeonju University, Jeonju-city 55069, Jeollabukdo, Korea

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the effect of essential oil on wound healing rate, an epithelial attachment and collagen density in wound induced rat. This study was a 2×3 factorial design. Factors were treatment period (4 day and 8 day) and treatment type [saline (0.9% NaCl), tyrothricin, mixture of tea-tree, rosemary and melissa oil]. The samples were 24 rats with wound and randomly assigned to six groups of four rats per group. The dependent variables such as a wound healing rate, an epithelial attachment and a collagen density were measured. Dependent variables were statistically significant difference by the two treatment periods and the three treatment types ($p<.001$). There were not statistically significant interactions between treatment periods and treatment type in all dependent variables ($p>.05$). These findings will be provide bases to develop effective interventions for patients who have wound to manage their wound.

Key words : Collagen density, Epithelial attachment, Essential oil, Skin disease

I. 서론

창상은 어떤 원인에 의해서든 피부가 손상된 상태를 의미하는 데, 보통 적극적인 치료가 요구되는 경우는 피부조직의 결손이 있는 개방성 창상이다. 이러한 창상 치유에 있어 중요한 것은 최대한 빨리 피부가 가지고 있는 원래의 구조와 유사하게 재생되도록 하는 것이다. 또한 창상은 오래 열려 있을수록 감염에 따른 이차적인 합병증을 가져올 수 있으며, 이로 인해 치료의 지연, 통증, 일상생활 불편 등을 야기하기 때문에 창상이 조기에 완치 될 수 있도록 해야 한다(Han and You, 2011).

일반적으로 창상치유를 위해 합성 의약품인 국소적 항생제(Fucidin)를 비롯해 창상치유약제와 항생제를 함유한 국소적 도포 크림(Madecassol) 및 연고와 같은 창상치유제(wound dressings)가 널리 사용되고 있으나(Gurtner et al., 2008; Kim et al., 2014), 감염 징후를 보이지 않는 창상에 항균제를 계속적으로 사용할 경우

항균제가 가지고 있는 세포독성이 정상세포의 기능을 저하시킬 수 있다(Han and You, 2011). 또한 이러한 항생제의 무분별한 사용은 항생제에 대한 면역력을 가지게 된 병원성 미생물의 증가에 영향을 주게 된다. 티로트리신(Tyrothricin, 이후 Tyr이라고 함)은 창상치료제의 하나로 국소적 항생제의 성분으로 주로 사용되는 데 그람양성균이나 그람음성균에 보다 강한 항균작용을 나타내는 넓은 적용범위를 가지고 있으나(Kim et al., 2014; Wigger-Alberti et al., 2013), 이를 전신적으로 투약하면 심한 부작용을 유발하기 때문에 국소적으로 적용해야 한다(Robinson and Graessle, 1942). 이와 같은 합성 의약품 사용에 의한 창상치유의 부작용을 최소화하고 피부구조의 원활한 재생을 위해 항균작용과 생체활성능력이 있으면서 부작용이 최소화 될 수 있는 의약품 개발이 요구되고 있다.

현재 창상치유 기간의 단축 및 재생과정에서의 문제점을 최소화해 피부기능을 최대한 유지할 수 있도록 다양한 치료제를 개발하기 위한 접근이 계속되고 있다(Bhawal et al., 2015; Chin and Cordell, 2013). 최근 Seo and Jeong(2015)은 아토피피부염(AD)으로 인한 상처에 단일 오일보다는 혼합 오일의 효과가 더 크다고 보고하였고, Hur and Han(2004)은 라벤더, 미르, 카모마일, 네롤리, 로즈, 그레이프 오일을 혼합하여 회음부절개부위에 대한 효과를 보고

Received on September 24, 2015. Revised on December 5, 2015.

Accepted on December 8, 2015.

*Corresponding author: dudn0408@naver.com

이 논문은 2015학년도 전주대학교의 교비 지원에 의해서 수행되었음

하였다. 따라서 창상 부위에 발생할 수 있는 감염을 최소화 하고 세포재생 능력이 있는 오일을 선택하여 혼합적용 할 필요성이 있다.

티트리(Tea tree, *Melaleuca alternifolia*)는 메티실린 내성 황색 포도상 구균에 감염된 괴사성 상처에서 항균효과 및 세포재생 효과에 따른 상처의 면적 감소 효과가 보고되었고(Edmondson et al., 2011), 로즈마리(Rosemary, *Rosmarinus officinalis*)는 당뇨로 인해 발생한 상처에 혈관, 콜라겐, 과립성 세포 등의 재생효과 (Abu-Al-Basal, 2010) 및 칸디다균에 대한 항균효과가 보고되어 있다(Nejati et al., 2015). 그리고 멜리사(Melissa, *Melissa officinalis*)는 항염증, 항산화 효능이 보고되었고(Cazander et al., 2012), Buckle(2003)은 멜리사가 항균, 세포재생 효과를 가지고 있다고 제시하고 있다. 그러나 아직까지 티트리, 로즈마리, 멜리사를 혼합하여 창상에 적용한 선행 연구를 찾아보기 어렵다. 따라서 본 연구는 티트리, 로즈마리 및 멜리사를 혼합한 오일(TRM오일)의 창상치유 효과를 확인하고자 한다. 그러나 이러한 아로마 오일을 이용한 치유제 개발을 위한 연구를 진행하기 위해서는 이를 이용한 연구결과가 기존의 창상치유제의 주성분으로 사용되어지는 Tyr과 비교해서 그 효능에 차이가 있는지 확인하는 것이 선행되어야 할 필요성이 요구된다. 그러나 아직까지 TRM오일을 Tyr과 비교하여 효과를 제시한 연구는 찾아보기 어렵다.

따라서 본 연구는 창상치유에 대한 TRM오일의 효능을 확인하기 위해 창상을 유발한 쥐에 창상치유에 주로 사용되고 있는 기존의 Tyr과 그 효능을 비교하여 창상치료의 이용 가능성을 기초실험을 통해 확인하고자 시도하였다.

II. 연구방법

1. 연구설계

본 연구는 TRM오일이 창상을 유발한 쥐의 창상치유에 미치는 효과를 규명하기 위한 순수실험으로, 처치기간(4일, 8일)과 처치약물(0.9% N/S, Tyr, TRM오일)을 각 요인으로 하여 총 6개의 실험처치 조건을 갖는 2×3 factorial design으로 하였다.

2. 연구대상

실험동물은 피부병변이 없는 생후 7주(체중 227.42±4.03g)의 Sprague-Dawley(SLC Co., Kanagawa, Japan)계 수컷 흰쥐를 구입하였다. 실험기간동안 무균상자에 1마리씩 분리하여 고형사료와 물을 자유롭게 먹게 하였으며, 온도는 22±1°C, 습도는 52±1%, 명암주기는 12/12 시간씩 자연광으로 조절하였다. 이 같은 조건에서 1주일 동안 적응시킨 후 본 실험에 사용하였다. 실험대상 동물의 수는 Festing et al.(1998)의 방법에 따라 오차 자유도가 18일 때 총

24마리가 요구되어, 6개의 실험처치 조건인 0.9% N/S 4일처치군, Try 4일처치군, TRM오일 4일처치군, 0.9% N/S 8일처치군, Try 8일처치군, TRM오일 8일처치군에 각각 4마리씩 무작위 배정되었다.

3. 실험방법

1) Tyr 제조

0.1g Tyr을 100% alcohol 0.1ml에 넣고, 이를 100ml PBS(pH 8.0)에 혼합하여 0.1% Tyr 용액을 제조하였다.

2) TRM오일 제조

티트리는 화학성분이 탄화수소성(hydrocarbons type)이며, 로즈마리는 옥사이드성(oxide type), 멜리사는 알코올성(alcohol type)으로 화학성이 각각 다르기 때문에(Bakkali et al., 2008) 성분의 균등함을 유지시키기 위해서 동량을 혼합한 후 효능을 검증하기 위해 티트리(Tea tree, Botanical Products Pty. Ltd., Melbourne, Australia), 로즈마리(Rosemary, Botanical Products Pty. Ltd., Melbourne, Australia), 멜리사(Melissa, Botanical Products Pty. Ltd., Melbourne, Australia) 각 에센셜 오일을 1:1:1 비율로 호호바오일에 0.1% 농도로 혼합한 TRM오일을 제조한 후 냉장에서 차광병에 넣어 보관하여 본 실험에 사용하였다.

3) 창상 유도

6개의 처치조건 내의 24마리 모두 등 부위의 피부털을 제거한 후, biopsy punch 5mm를 이용하여 피부에 창상을 유발 시켰다.

4) 도포

각 처치조건에 따라 실험 전에 준비 해둔 0.9% N/S, Tyr 및 TRM 오일을 매일 동일한 시간인 오전 9시, 오후 1시 그리고 오후 5시에 150μl 씩을 처치기간 동안 도포하였다.

5) 조직 채취

실험종결 일(4일, 8일)인 다음 날(5일, 9일)에 경추탈골로 사망을 유도한 즉시 처치부위의 피부조직을 절제하여 10% neutral buffered formalin(NBF) 용액이 담긴 tube에 넣어 고정하여 냉장 보관 후 사용하였다.

6) 측정지표

(1) 생육 저해환 측정

Paper disc method(Han and Shin, 1994)를 사용하여 Sheep

blood agar에 배양된 황색포도알균(ATCC 25923)집락 1~2개를 멸균된 면봉으로 취하여 멸균된 생리식염수 3ml에 현탁시킨 다음 탁도계(bioMerieux, densicheck, France)로 McFarland No. 0.5 표준값을 측정한 후 Muller-Hintone agar plate에 고루 도말하였다. 도말 후 Tyr성분을 비롯하여 허브정유인 Tea tree(T)오일, Rosemary(R)오일, Melissa(M)오일 및 TRM 오일을 각각 20ul씩 흡수시킨 filter paper disc(Φ 6mm, Toyo Roshi Kaisha Ltd., C1012602)를 올려놓고 37°C에서 24시간 배양한 다음 paper disc 주위에 형성된 생육 저해환(clear zone)의 직경을 측정 후 대조군인 Tyr성분에 대한 각 오일의 항균력을 조사하였다.

(2) 창상치유율 측정

쥐의 창상부위에 대한 창상 치유율을 산출하기 위해 생검 직후 및 최종 처치 직후의 조직으로부터 창상의 면적을 측정하였다. 즉, 창상면적 감소 비율을 처치 전과 처치 후를 백분율로 산출하여 6개의 처치군 간을 비교하여 창상 치유율을 측정하였다.

(3) 표피간격과 콜라겐 밀도

Hematoxylin-Eoin(H-E)염색과 Masson-Trichrome(M-T)염색으로 염색한 조직을 광학현미경(CK2, Olympus Optical CO. LTD, Tokyo, Japan)으로 관찰하여 창상부위를 배율확대한 후 영상카메라로 포착하여 TIF(tagged image file)로 저장하였다. 모든 영상은 광학현미경 빛의 강도와 영상분석프로그램의 영상조절 기능을 이용하여 실제 염색과 가장 유사한 영상을 얻었다. 포착한 영상은 450 MHz 펜티엄 프로세서와 영상보드(Media Cybernetics, U.S.A.)가 장착된 컴퓨터시스템을 이용하여 표피간격의 거리를 측정하였다. 또한, 영상값을 조절하여 염색된 콜라겐의 단면적을 계측 후 단위면적 당 콜라겐이 차지하는 밀도를 산출하였다(Park et al., 2012).

4. 자료분석 방법

SPSS/WIN 20.0을 이용하였으며 창상 면적 및 창상 치유율, 표피간격과 콜라겐 밀도를 비교하기 위해 Two-Way ANOVA로 분석하였다. 집단 간 사후분석은 Tukey's HSD 법을 이용하였다. 통계적 유의수준은 $p<.05$ 에서 채택하였다. 또한 생육 저해환 측정은 환의 길이를 측정하여 비교하였다.

Ⅲ. 결과 및 고찰

1. 생육 저해환 측정

황색포도알균에 대한 Tyr, T, R, M 및 TRM오일의 항균효과 결

A, Tyr(tyrothricin)
B, TRM oil
T, Thyme oil
R, Rosemary oil
M, Melissa oil

Fig. 1. Effect of thyme oil, rosemary oil, melissa oil, TRM oil and tyrothricin on growth of staphylococcus aureus (ATCC).

과, 생육 저해환의 직경이 Tyr성분은 20mm로 나타난데 비하여 TRM오일은 21mm, T오일은 18mm, M오일은 17mm, R오일은 14mm로 각각 나타났다(Fig. 1). 따라서, Tyr 및 각 오일의 항균효과는 TRM>Tyr>T>M>R의 순서로 나타났으며, 특히 TRM오일은 Tyr성분 보다 다소 높게 나타남으로서 비슷한 항균효과를 보였다. 동일한 혼합오일을 사용한 선행연구가 없어 그 결과를 비교 제시하기 어려우나, Seo and Jeong(2015)의 AD에 대한 에센셜 오일의 효과연구에서 혼합오일이 단일오일에 비해 AD에 통계적으로 유의하게 나타난 연구결과와 유사하였다. 이는 본 연구에서도 단일오일 보다 혼합오일의 항균효과가 더 높은 것으로 나타났으며, Tyr의 항균효과와 TRM오일의 항균효과가 유사하다는 것을 나타내는 결과로 사료된다.

2. 창상치유율

실험결과 창상치유율에 대한 처치기간과 처치약물 간 상호작용은 통계적으로 유의하지 않았다($F=2.32$, $p=.111$)(Table 1). Seo and Jeong(2015)의 AD에 처치기간과 처치약물을 요인으로 한 factorial design 연구에서는 처치기간과 처치약물 간에 유의한 상호작용을 나타냈다는 보고와 상의한 결과이다. 이는 Seo and Jeong(2015)에서의 처치기간은 7일과 21일인 반면, 본 연구는 4일과 8일로 처치기간과 처치약물 간에 상호작용이 발생하기에 그 기간이 짧아서 나타나지 않은 것으로 사료되므로 처치기간의 재조정 후 반복연구를 할 필요성이 있다. 그러나 처치기간에 따른 창상 면적 및 창상치유율은 통계적으로 유의한 차이를 나타냈고($F=146.49$, $p<.001$), 처치약물 간 창상치유율도 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다($F=21.72$, $p<.001$). N/S처치군은 처치 4일에서 47.23 ± 5.17 , 처치 8일에서 65.98 ± 4.34 로 나타났고, Tyr처치군은 처치 4일에서 54.42 ± 4.74 , 처치 8일에서 66.70 ± 6.23 로 나타났다. 그리고 TRM오일처치군은 처치 4일에서 58.34 ± 3.15 , 처치 8

Table 1. Interactions between Treatments and Period.

(N=24)

Dependent variable	Treat.	Period	4 day (n=12)	7 days (n=12)	Source	F	p
			M±SD	M±SD			
Wound Healing Rate (%)	N/S		47.23±5.17	65.98±4.34	Period	146.49	<.001
	Tyrothricin		54.42±4.74	66.70±6.23	Treat.	21.72	<.001
	TRM oil		58.34±3.15	76.47±3.91	Period×Treat.	2.32	.111
Epithelial Attachments (mm)	N/S		2.53±0.47	1.42±0.18	Period	302.32	<.001
	Tyrothricin		1.73±0.20	0.36±0.04	Treat.	112.00	<.001
	TRM oil		1.33±0.23	0.16±0.02	Period×Treat.	1.26	.294
Collagen Density (μm^2)	N/S		0.06±0.02	0.17±0.03	Period	146.24	<.001
	Tyrothricin		0.15±0.03	0.23±0.04	Treat.	53.41	<.001
	TRM oil		0.16±0.03	0.28±0.03	Period×Treat.	1.98	.151

일에서 76.47±3.91로 나타났다. 처치군 간 사후검정결과 N/S처치군과 Tyr처치군보다 TRM오일처치군의 창상치유율이 좋게 나타났다. Tyr처치군이 N/S처치군보다 창상치유율이 좋았으나 통계적으로 유의하지 않아 사후분석에서 차이가 없는 것으로 나타났다 (Table 1). TRM오일이 Tyr성분보다 황색포도알균에 대한 항균효과가 다소 높았던 본 연구결과와 유사하였고, TRM오일이 Tyr성분보다 항균효과가 더 높고, 각각의 T·R·M오일의 세포 재생기능 (Cazander et al., 2012; Edmondson et al., 2011; Nejati et al., 2015)이 Bassolé et al.(2011)의 연구에서 제시된 바와 같이 시너지 효과가 나타난 결과로 판단된다.

3. 표피간격 및 콜라겐 밀도

실험결과 표피간격에 대한 처치기간과 처치약물 간 상호작용은 통계적으로 유의하지 않았다($F=1.26, p=.294$)(Table 1). 표피간격 역시 창상치유율과 동일한 이유로 상호작용이 나타나지 않은 것으로 사료된다. 그러나 표피간격도 처치기간($F=302.32, p<.001$)과 처치약물($F=112.00, p<.001$) 각각에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다. N/S처치군은 처치 4일에서 2.53±0.47, 처치 8일에서 1.42±0.18로 나타났고, Tyr처치군은 처치 4일에서 1.73±0.20, 처치 8일에서 0.36±0.04로 나타났다. 그리고 TRM오일처치군은 처치 4일에서 1.33±0.23, 처치 8일에서 0.16±0.02로 나타났다. 처치군 간 사후검정결과 TRM오일처치군, Tyr처치군, N/S처치군순으로 표피간격이 좁게 나타났다.

콜라겐 밀도에 대한 처치기간과 처치약물 간 상호작용도 통계적으로 유의하지 않았다($F=1.98, p=.151$). 콜라겐 밀도도 창상치유율, 표피간격과 동일한 이유로 상호작용이 나타나지 않은 것으로 사료된다. 그러나 콜라겐 밀도도 처치기간($F=146.24, p<.001$)과 처치약물($F=53.41, p<.001$) 각각에서 통계적으로 유의한 차이를

나타냈다. N/S처치군은 처치 4일에서 0.06±0.02, 처치 8일에서 0.17±0.03으로 나타났고, Tyr처치군은 처치 4일에서 0.15±0.03, 처치 8일에서 0.23±0.04로 나타났다. 그리고 TRM오일처치군은 처치 4일에서 0.16±0.03, 처치 8일에서 0.28±0.03으로 나타났다. 처치군 간 사후검정결과 TRM오일처치군, Tyr 처치군, N/S처치군 순으로 콜라겐 밀도가 높게 나타났다(Table 1). 피부에 발생한 창상을 치유하기 위해 피부는 원래상태로 복구하고자 하는 항상성에 의하여 원활한 세포분열이 이루어지면 표피간격이 조밀해진다 (Shan et al., 2015). 본 연구결과 TRM오일처치군이 Tyr처치군에 비해 창상치유율이 높은 것과 일치하였다. 또한 창상회복 단계에서의 섬유모세포의 활성화도 동시에 이루어져 콜라겐 합성이 증가하게 되는데(Shan et al., 2015), 본 연구결과에서도 TRM오일이 Tyr성분보다 섬유모세포의 콜라겐 합성을 더 자극하는 것으로 사료된다.

4. H-E 염색결과

조직을 H-E 염색을 한 결과 N/S 4일처치군의 조직에서 단핵염증세포의 침윤을 볼 수 있었으며(Fig. 2, A), Tyr 4일처치군에서는 형성된 육아조직에서 가파가 분리되었다(Fig. 2, B). 또한 TRM 4일처치군에서는 육아조직에 새로 형성된 표피조직의 길이 증가 및 콜라겐 밀도를 나타내고 있었다(Fig. 2, C). 그리고 N/S 8일처치군의 조직에서는 육아조직이 생성되긴 했으나 적은 신생표피 조직형성을 볼 수 있었으며(Fig. 2, D), Tyr 8일처치군에서는 신생표피 조직이 N/S 8일처치군에 비해 더 형성된 것을 볼 수 있었으나 육아조직을 거의 덮지 못하고 있는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2, E). 그러나 TRM 8일 처치군에서는 분리된 가피 밑의 육아조직에 신생표피 조직이 거의 형성된 것을 볼 수 있었다(Fig. 2, F).

Fig. 2. The photographs of epithelial gap TRM-treated rat. (A), N/S (day 4); (B), tyrothricine (day 4); (C), TRM (day 4); (D), N/S (day 8); (E), tyrothricine (day 8); (F), TRM (day 8). NE, neoepidermis; ES, eschar; D, dermis; E, epidermis; SF, subcutaneous fatty tissue; G, granulation tissue; M, muscle. H&E stained. Scale bar=200µm.

IV. 적요

본 연구는 창상치유에 대한 TRM의 효능을 확인하기 위해 창상을 유발한 쥐에 창상치유에 주로 사용되고 있는 기존의 Tyr과 그 효능을 비교하여 창상치료의 이용 가능성을 기초실험을 통해 확인하고자 시도되었다.

각각의 단일 오일(T, R, M)의 항균효과도 확인하였으나 혼합오일인 TRM오일이 단일오일보다 항균효과가 높은 것을 확인하였으며, TRM오일의 항균효과가 Tyr의 항균효과와 유사한 것을 확인하였다. 또한 TRM오일이 단일 오일(T, R, M)을 혼합해 얻어진 시너지 효과를 통해 Tyr보다 상처치유율이 높고 콜라겐밀도를 높였으며, 표피간격을 줄이는 것을 확인하였다. 따라서 본 연구는 TRM 오일이 창상환자 치료제로 사용가능성이 있음을 제시하였다.

기초동물실험에 의해 제시된 효과이므로 사람에게 적용하기 전 다양한 방향으로 반복된 기초연구가 진행될 필요성이 있다. 또한 창상에 효과가 있음이 제시된 오일들을 서로 비교 연구할 필요성도 요구된다.

V. References

Abu-Al-Basal, M.A. 2010. Healing potential of rosmarinus officinalis L. on full-thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *J. of Ethnopharm.* 131(2):443-450.

Bakkali, F., S. Averbeck, D. Averbeck, and M. Idaomar. 2008. Biological effects of essential oils. *Food and Chem. Toxicol.* 46(2):446-475.

Bassolé, I.H.N., A. Lamien-Meda, B. Bayala, L.C. Obame, A.J. Ilboudo, C. Franz, J. Novak, R.C. Nebie, M.H. Dicko. 2011. Chemical composition and antimicrobial activity of cymbopogon citratus and cymbopogon giganteus essential oils alone and in combination. *Phytomedicine* 18(12):1070-1074.

Bhawal, K.U., H.J. Lee, R. Uchida, S. Okumura, S. Harayama, Y.

Eguchiet, M. Fukumoto, N. Kuboyama. 2015. The pro-healing effect of protamine-hydrolysate peptides on skin wounds involves TGF-β/Smad signaling. *J. of Hard Tiss. Bio.* 24(1):91-98.

Buckle, J. 2003. *Clinical aromatherapy* (2nd ed.). Churchill Livingstone, Philadelphia, USA.

Cazander, G., G.N. Jukema, and P.H. Nibbering. 2012. Complement activation and inhibition in wound healing. *Clin. and Develop. Imm.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/534291>

Chin, K.B. and B. Cordell. 2013. The effect of tea tree oil on wound healing using a dressing model. *J. of Alter. and Comp. Med.* 19(12):942-945.

Edmondson, M., N. Newall, K. Carville, J. Smith, T.V. Riley, and C.F. Carson. 2011. Uncontrolled, open-label, pilot study of tea tree oil solution in the decolonisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positive wounds and its influence on wound healing. *Inter. Wound J.* 8(4):375-384.

Festing, M.F.W., V. Baumans, R.D. Combes, M. Halder, C.F. Hendriksen, B.R. Howard, D. Lovell, G. Moore, P. Overend, M.S. Wilson. 1998. Reducing the use of laboratory animals in biomedical research: Problems and possible solutions. *ATLA* 26(3):283-301.

Gurtner, G.C., S. Werner, Y. Barrandon, and M.T. Longaker. 2008. Wound repair and regeneration. *Nature* 453(7193):314-321.

Han, J.S. and D.H. Shin. 1994. Antimicrobial effect of each solvent fraction of *Morus alba* linne, *sophora flavescens* AITON on *Listeria monocytogenes*. *Kor. J. of Food Sci. and Tech.* 26(5):539-544.

Han, S.K. and H.J. You. 2011. Wound coverage using advanced technology in Korea. *J. the Kor. Med. Asso.* 54(6):594-603.

Hur, M.H. and S.H. Han. 2004. Clinical trial of aromatherapy on postpartum mother's perineal healing. *J. of Kor. Aca. of Nur.* 34(1):53-62.

Kim, J.Y., J.H. Jun, S.J. Kim, K.M. Hwang, S.R. Choi, S.D. Han, M.W. Son, E.S. Park. 2015. Wound healing efficacy of a chitosan-based film-forming gel containing tyrothricin in various rat wound models. *Arch. Pharm. Res. Res.* 38(2):229-238.

Nejati, H., M.R. Farahpour, and M.N. Nagadehi. 2015. Topical *Rosemary officinalis* essential oil improves wound healing against disseminated candida albicans infection in rat model. *Comp. Clin. Path.* 1-7.

Robinson, H.J. and O.E. Graessle. 1942. In vitro and in vivo studies of gramicidin, tyrothricin and tyrocidine. *J. of Phar. and Exper. Thera.* 76(3):316-325.

Seo, Y.M. and S.H. Jeong. 2015. Effects of blending oil of lavender and thyme on oxidative stress, immunity, and skin condition in atopic dermatitis induced mice. *J. Kor. Acad. of Nur.* 45(3):367-377.

Shan, Y.H., L.H. Peng, X. Liu, X. Chen, J. Xiong, and J.Q. Gao. 2015. Silk fibroin/gelatin electrospun nanofibrous dressing functionalized with astragaloside IV induces healing and anti-scar effects on burn wound. *Inter. J Pharm.* 479(2):291-301.

Wigger-Alberti, W., M. Stauss-Grabo, K. Grigo, S. Atiye, R. Williams, and H.C. Korting. 2013. Efficacy of a tyrothricin-containing wound gel in an abrasive wound model for superficial wounds. *Skin pharm. and Physi.* 26(1):52-56.