

## بررسی اثر نانو اکسید روی بر زخم‌های ناشی از سوختگی در موش سوری ماده

سمیه ابراهیمی<sup>۱</sup>، نسیم حیاتی رودباری<sup>۲</sup>، کاظم پریور<sup>۳</sup>، علیرضا بدیعی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> استاد، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> دانشیار، دانشکده شیمی، پردیس علوم تهران، دانشگاه تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** سوختگی یکی از عوامل انتشار بیماری است و داروهای موضعی متفاوتی برای درمان سوختگی‌ها استفاده می‌شود. هدف این مطالعه، بررسی اثرات استفاده موضعی نانو اکسید روی سوختگی پوست موش ماده بالغ نژاد NMRI بود.

**روش بررسی:** ۳۰ موش ماده بالغ نژاد NMRI در گروه‌های شاهد ۱ (بدون سوختگی)، شاهد ۲ (سوختگی بدون درمان)، شش سوختگی و درمان با آب مقطر و توپین (۲۰)، تجربی ۱ (سوختگی و درمان با نانو اکسید روی با غلظت ۳۰۰ میلی‌گرم)، تجربی ۲ (سوختگی و درمان با نانو اکسید روی با غلظت ۵۰۰ میلی‌گرم) تقسیم شدند. در شرایط استریل و بی‌هوشی، زخمی به قطر یک سانتی متر پشت هر موش ایجاد شد. موش‌ها به مدت ۲۱ روز تیمار و سپس آسان‌کشی شدند. ضخامت لایه شاخی، اپیدرم، درم، هیپودرم، تعداد فولیکول مو و تعداد رگ درمی و قطر رگ‌ها، قطر زخم و اسکار مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** قطر زخم و اسکار در تمامی گروه‌ها کاهش (p < ۰/۰۰۱) نسبت به شاهد ۲ داشتند. ضخامت لایه شاخی اپیدرم افزایشی (p < ۰/۰۰۱) در گروه‌های شاهد ۱، شش، تجربی ۱ و ۲ نسبت به گروه شاهد ۲ داشت. ضخامت هیپودرم در گروه‌های شش (p < ۰/۰۰۱)، شاهد ۱، تجربی ۱ و ۲ افزایشی (p < ۰/۰۰۱) نسبت به گروه شاهد ۲ داشت. ضخامت درم در گروه‌های شاهد ۱، شش، تجربی ۱ و ۲ افزایشی (p < ۰/۰۰۱) نسبت به گروه شاهد ۲ داشت. تعداد فولیکول مو در گروه شاهد ۱ افزایش معنی‌داری (p < ۰/۰۰۱) نسبت به گروه شاهد ۲ داشت. تعداد رگ درمی و قطر رگ درمی در گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که نانو اکسید روی بر ترمیم لایه‌های پوستی سوخته و فولیکول مو تاثیر مناسبی دارد.

**واژگان کلیدی:** نانو اکسید روی، سوختگی، درمان، اپی‌درم، درم، پوست.

### مقدمه

علم نانو تکنولوژی یکی از علوم قرن بیست و یکم است و در رابطه با ذراتی با قطر ۱۰۰-۱ نانومتر بحث می‌کند. این علم، نانو اکسید روی را به عنوان بیومولکول طبیعی به شمار می‌آورد (۱). نانومواد خواص خود را با وزن‌های مختلف نشان

می‌دهد و هر مقدار اندازه نانومواد کاهش یابد، قدرت نفوذ بیشتری می‌یابد. روی کاتیونی دو ظرفیتی است و عنصر ضروری برای بیش از ۳۰۰ نوع متالو آنزیم می‌باشد و در فرآیند رونویسی، همانند سازی، سنتز نوکلئیک اسید و پروتئین می‌باشد (۲). نانو اکسید روی ترکیبی الکترونیک و عاملی آنتی‌باکتریال می‌باشد و در ساخت داروها نیز استفاده می‌شود (۳). نانو اکسید روی ماده‌ای ضد التهاب برای پوست سوخته می‌باشد (۴). عنصر روی باعث ترمیم اپی‌درم پوست شده و آثار باقی مانده از زخم‌های ناشی از سوختگی را

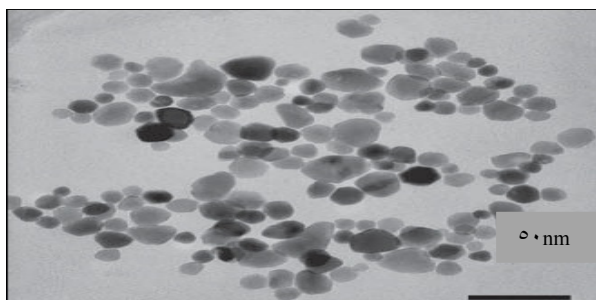
آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست شناسی،

تهران، ایران. نسیم حیاتی رودباری (email: nasimhayati@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۳/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۷/۲

نانو اکسید روی مورد استفاده، از شرکت نانو پارس لیما تهیه شد. این ذرات به شکل پودر سفید رنگی با ذراتی به قطر ۲۰ نانومتر بودند (شکل ۱).



شکل ۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی (SEM) نانوذرات روی با قطر ۲۰ نانومتر

بعد از بیهوشی حیوان با تزریق درون صفاقی مخلوط کتامین (۲ipmg/Kg) \_ زایلازین (۳ipmg/kg) از ناحیه شکم روی سطح میز قرار گرفت و موهای پشت حیوان باتیغ کاملاً تراشیده شد. سپس به کمک هویه و در مدت ۳۰ ثانیه دمای آن به ۱۰۰ درجه سانتی گراد رسید و سوختگی با قطر یک سانتی متر در پشت بدن موش ایجاد شد. هویه نیز از قبل، به مدت یک دقیقه گرم شده بود، و در مدت ۱۵ ثانیه در پشت حیوان قرار گرفت (۱۳). بررسی ما شامل پنج گروه بود:

۱- گروه شاهد ۱: هیچ گونه سوختگی و تزریقی روی آن‌ها صورت نگرفت.

۲- گروه شاهد ۲: فقط سوختگی ایجاد شد.

۳- گروه شم: سوختگی ایجاد شد و حلال نانو اکسید روی (آب مقطر+توئین ۲۰) به مدت ۲۱ روز استعمال شد.

۴- گروه تجربی ۱: سوختگی ایجاد شد و محلول حاوی ۳۰۰ میلی گرم نانو اکسید روی به مدت ۲۱ روز استعمال شد.

۵- گروه تجربی ۲: سوختگی ایجاد شد و محلول حاوی ۵۰۰ میلی گرم نانو اکسید روی به مدت ۲۱ روز استعمال شد.

به طور تصادفی در ۱۰ لام تهیه شده از هر گروه، ضخامت لایه‌ها و قطر رگ‌ها، توسط گراتیکول مدرج و تعداد رگ‌های درمی و فولیکول‌های مو توسط گراتیکول مشبک با بزرگنمایی ۱۰۰ شمارش شدند.

نتایج به دست آمده به صورت داده‌های اولیه به کامپیوتر داده شد و با استفاده از نرم افزار Excel ورژن ۱۹ هیستوگرام‌ها ترسیم شد. داده‌ها به صورت میانگین (و انحراف معیار) گزارش شدند و مقایسه میانگین گروه‌ها به وسیله نرم‌افزار SPSS ورژن ۱۹ و با استفاده از آماره‌های One-way ANOVA و تست تعقیبی Tukey انجام شد.  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

کاهش می‌دهد. نانو اکسید روی باعث بسته شدن زخم‌های حاصل از سوختگی می‌شود (۵). عنصر روی در همه اندام‌ها، بافت‌ها، مواد بین سلولی و محافظی در برابر اشعه ماورای بنفش می‌باشد. وجود این عنصر باعث کاهش بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شود. غذاهای دریایی، گوشت گاو، گوشت بره، تخم مرغ و حبوبات، مغز دانه‌ها و ماست حاوی این عنصر می‌باشد. علائم پزشکی کمبود روی به صورت بی‌اشتهایی، تضعیف بویایی و چشایی، افسردگی در بزرگسالان، و کاهش رشد در کودکان است (۶،۷). نانو اکسید روی به راحتی از طریق لایه شاخی پوست جذب می‌شود؛ به همین دلیل از آنها در ساخت وسایل آرایشی استفاده می‌شود (۸). استفاده موضعی نانو اکسید روی باعث فعال شدن ماکروفاژها و سلول‌های لانگرهانس پوست می‌شود (۹). استفاده بیش از حد این نانوماده باعث التهابات شدید در بدن می‌شود (۱۰). نانو اکسید روی در سنتز ویتامین E و C و مکمل‌های غذایی شرکت می‌نماید (۱۰). زخم‌های ناشی از سوختگی توسط مکمل‌های روی بهبود می‌یابند و به مبارزه با رادیکال‌های آزاد اکسیژنی می‌پردازند. کمبود روی باعث اختلال در رشد، اختلالات عصبی، و ریزش مو می‌شود (۱۱). علائم کمبود روی با تب، سختی ماهیچه، تهوع، خستگی، درد، سرفه کردن، و افزایش تعداد گلبول‌های سفید خونی همراه است. در مسمومیت‌های الکلی طولانی مدت، روی به همراه مولکول کاسپاز شروع به آپوپتوز سلولی می‌کند، و یکی از اندام‌های مهمی که تحت تاثیر آن قرار می‌گیرد مغز است و با شوک روحی علائم خود را نشان می‌دهد (۱۲).

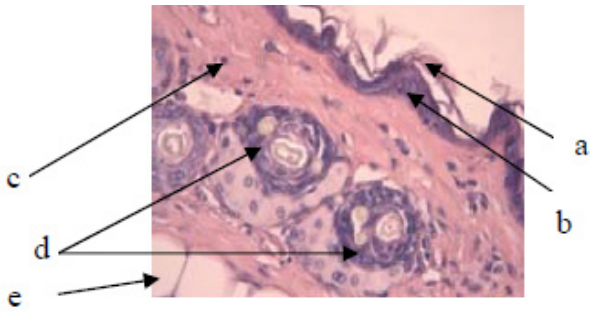
## مواد و روشها

در این مطالعه که به صورت پایان‌نامه در مجتمع آزمایشگاهی رازی دانشگاه علوم و تحقیقات انجام شد، موش‌های ماده بالغ نژاد NMRI از انستیتو پاستور ایران، پژوهشکده تهران تهیه شدند. ۳۰ سر موش با وزن ۲۶-۳۰ گرم خریداری و به اتاق حیوانات دانشگاه علوم و تحقیقات تهران منتقل شدند.

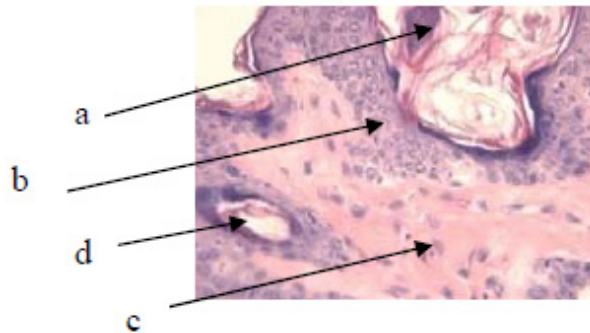
پس از انتقال موش‌ها به اتاق حیوانات، تراشه‌های چوبی کف قفس هر چند روز یک بار عوض شد و غذا و آب مصرفی آنها نیز در همین مدت زمانی تعویض گردیدند. درجه حرارت اتاق نگهداری حدود ۲۳ درجه سانتی گراد بود. دوره شبانه‌روزی بر اساس ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی تنظیم گردید. بدین ترتیب دما، نور، رطوبت در حد ثابت تنظیم شد.

## یافته‌ها

مشاهدات ماکروسکوپی، اثرات مثبت نانواکسید روی را در ترمیم بافت‌های پوستی بعد از سوختگی تایید کرد. تصاویر فتومیکروگراف مقاطع عرضی نمونه‌های پوستی در شکل‌های ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ نشان داده شده است.

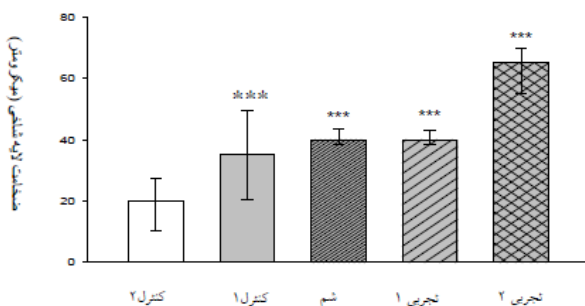


شکل ۵- فتومیکروگراف نمونه پوستی گروه تجربی ۱ (بزرگنمایی ۴۰۰). a- لایه شاخی، b- اپی‌درم، c- درم، d- فولیکول مو، e- هیپودرم

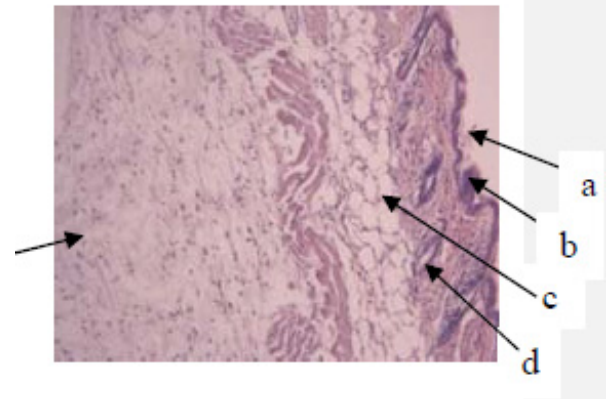


شکل ۶- فتومیکروگراف نمونه پوستی گروه تجربی ۲ (بزرگنمایی ۴۰۰). a- لایه شاخی، b- اپی‌درم، c- درم، d- فولیکول مو

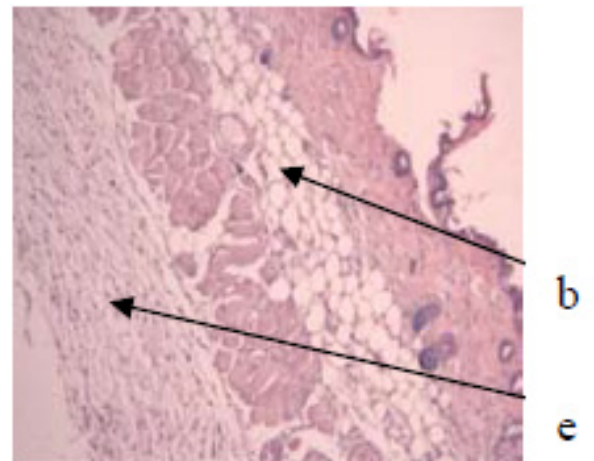
ضخامت لایه‌های شاخی، اپی‌درم، درم و تعداد فولیکول‌های مو در گروه‌های تجربی ۱ (شکل ۵) و گروه تجربی ۲ (شکل ۶) نسبت به گروه شاهد ۲ (شکل ۳) افزایش محسوسی در ترمیم داشت. ضخامت لایه‌های شاخی، اپی‌درم، درم و تعداد فولیکول‌های مو در گروه‌های تجربی ۱ (شکل ۵) و گروه تجربی ۲ (شکل ۶) نسبت به گروه شاهد ۲ (شکل ۳) افزایش محسوسی در ترمیم داشت. ضخامت لایه شاخی در گروه‌های شاهد ۱ ( $p=0/001$ )، شم، تجربی ۱ و تجربی ۲ ( $p=0/001$ ) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ داشت (نمودار ۱).



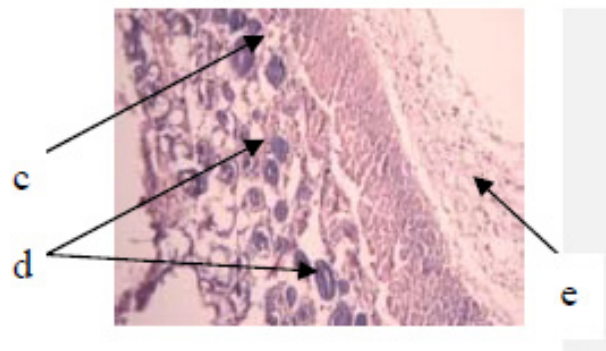
نمودار ۱- مقایسه ضخامت لایه شاخی گروه‌ها با گروه شاهد ۲. در گروه‌های شاهد ۱، شم، تجربی ۱ و ۲ افزایش معنی‌داری ( $p<0/001$ ) نسبت به گروه شاهد ۲ مشاهده شد.



شکل ۲- فتومیکروگراف نمونه پوستی گروه شاهد ۱ (بزرگنمایی ۱۰۰). a- لایه شاخی، b- اپی‌درم، c- درم، d- فولیکول مو، e- هیپودرم

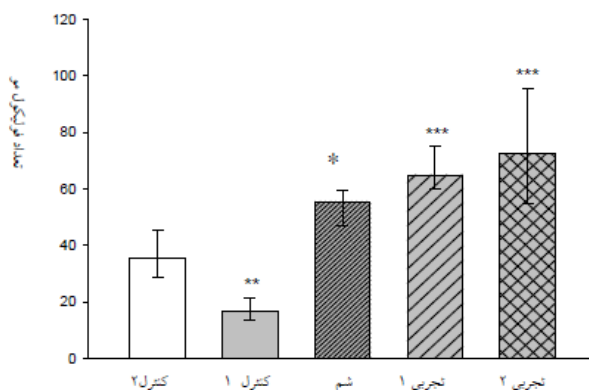


شکل ۳- فتومیکروگراف نمونه پوستی گروه شاهد ۲ (بزرگنمایی ۱۰۰). b- اپی‌درم، e- هیپودرم

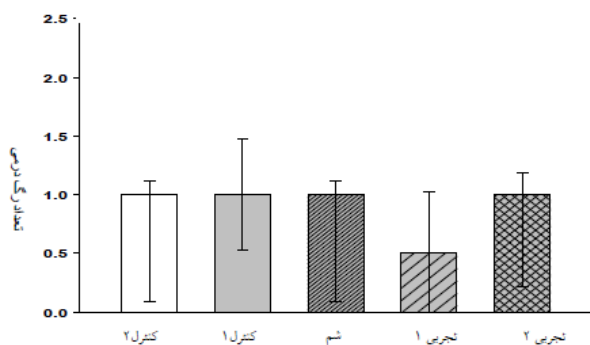


شکل ۴- فتومیکروگراف نمونه پوستی گروه شم (بزرگنمایی ۱۰۰). c- درم، d- فولیکول مو، e- هیپودرم

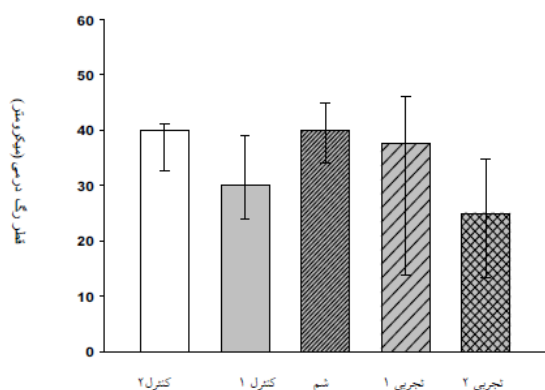
در بررسی ضخامت هیپودرم به این نتیجه رسیده شد که در گروه‌های شاهد ۱، تجربی ۱ و تجربی ۲ ( $p=0/0001$ ) و شم ( $p=0/009$ ) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ داشت (نمودار ۳).



**نمودار ۵-** مقایسه تعداد فولیکول موی گروه‌ها با گروه شاهد ۲. در گروه شاهد ۱ کاهش معنی‌دار ( $p < 0/01$ ), و در گروه‌های شم ( $p < 0/001$ ), تجربی ۱ و ۲ افزایش معنی‌داری ( $p < 0/001$ ) نسبت به گروه شاهد ۲ مشاهده شد.

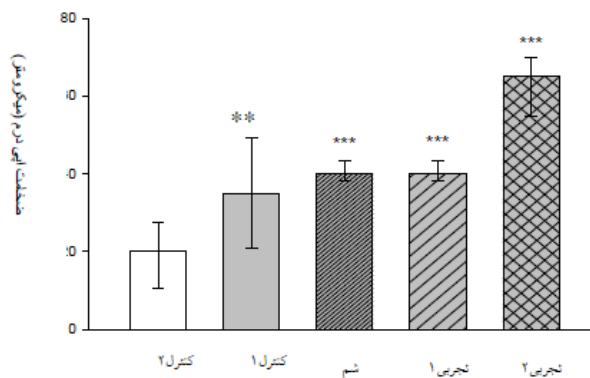


**نمودار ۶-** مقایسه تعداد رگ درمی گروه‌ها با گروه شاهد ۲. هیچ کدام از گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ نداشتند.

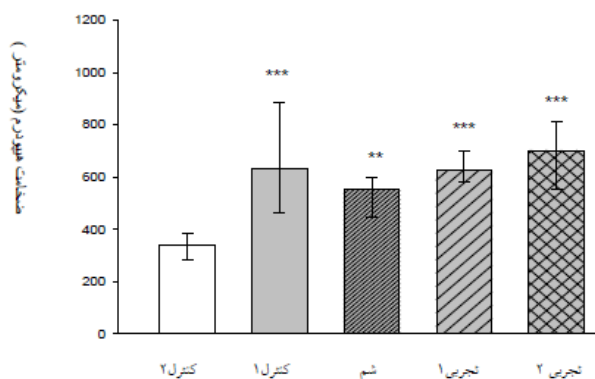


**نمودار ۷-** مقایسه قطر رگ درمی گروه‌ها با گروه شاهد ۲. هیچ کدام از گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ نداشتند.

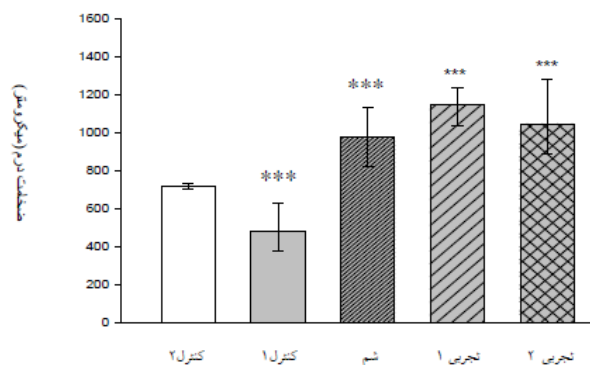
ضخامت لایه اپی‌درم در گروه شاهد ۱ ( $p=0/0001$ ) کاهش معنی‌دار، و در گروه‌های شم، تجربی ۱ و تجربی ۲ ( $p=0/0001$ ) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ داشت (نمودار ۴).



**نمودار ۲-** مقایسه ضخامت لایه اپی‌درم گروه‌ها با گروه شاهد ۲. گروه‌های شاهد ۱، شم، تجربی ۱ و ۲ افزایش معنی‌داری ( $p < 0/001$ ) را نسبت به گروه شاهد ۲ نشان دادند.



**نمودار ۳-** مقایسه ضخامت هیپودرم گروه‌ها با گروه شاهد ۲. گروه‌های شاهد ۱، تجربی ۱ و ۲ افزایش معنی‌دار ( $p < 0/001$ ) و گروه شم ( $p < 0/001$ ) نسبت به گروه شاهد ۲ داشتند.



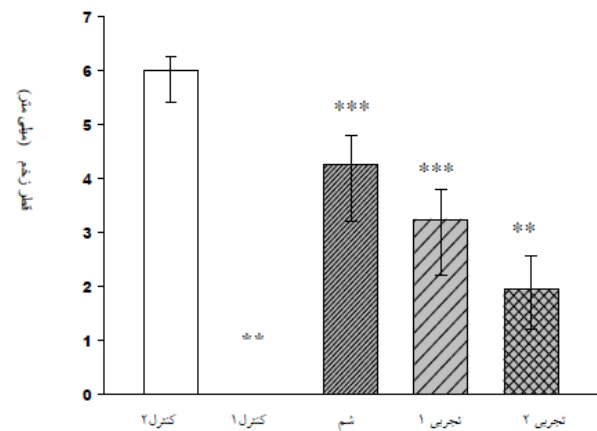
**نمودار ۴-** مقایسه ضخامت لایه درم گروه‌ها با گروه شاهد ۲. گروه شم، تجربی ۱ و ۲ افزایش معنی‌دار ( $p < 0/001$ ) و گروه شاهد ۱ کاهش معنی‌داری ( $p < 0/001$ ) را نسبت به گروه شاهد ۲ نشان دادند.

ضخامت لایه اپی‌درم در گروه‌های شاهد ۱، شم، تجربی ۱ و تجربی ۲ ( $p=0/0001$ ) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ داشت (نمودار ۲).

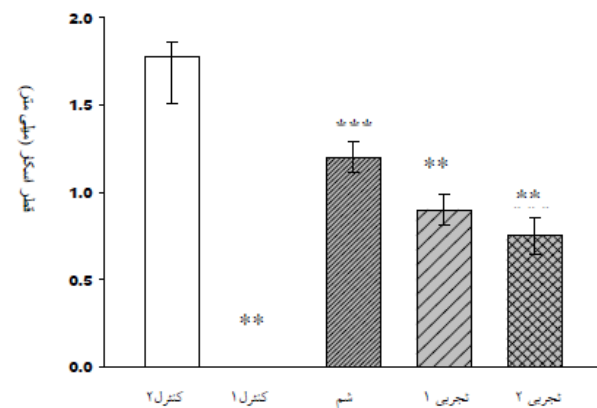
Sheree و همکارانش در مطالعه خود دریافتند که استفاده موضعی نانو اکسید روی با قطر ۳۰-۲۵ نانومتر باعث شفافیت پوست می‌شود و پوست اطراف چشم را حدود ۷۰-۹۰٪ روشن می‌نماید. در آزمایشات انجام شده در طی درمان پوست سوخته، تیرگی‌هایی که در اثر سوختگی ایجاد شده بود، تا حدودی بهبود یافته بود (۱۴). Gamer و همکارانش از نانو اکسید روی به همراه تیتانیوم دی اکساید برای ساخت کرم ضد آفتاب استفاده نمودند، زیرا به راحتی از استراتوم کورنئوم پوست می‌تواند عبور نماید. در طی آزمایشات انجام شده به این نتیجه رسیدند که نانو اکسید روی از طریق حلال توفین ۲۰ به راحتی از لایه استراتوم کورنئوم عبور می‌کند (۳) Sue jang و همکارانش در تحقیقاتی نفوذ نانو اکسید روی به همراه اولئیک اسید و یا اتانول را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که در این شرایط، موهای موش رشد مناسبی نداشتند (۱۵). آنها به این نتیجه رسیدند که رشد موها در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ که با نانو اکسید روی ترمیم می‌شوند تا حدودی افزایش می‌یابد. Park و همکارانش در مقایسه نانو اکسید روی با قطر ۲۰ و ۱۰۰ نانومتر نسبت به سطح پوست به این نتیجه رسیدند که نانو اکسید روی با قطر ۱۰۰ نانومتر دارای خاصیت سمی می‌باشد، اما نانو اکسید با قطر ۲۰ نانومتر عملکرد مناسبی برای درم دارد. خاصیت سمی نانو اکسید روی توسط Thiazolyl blue, tetrazolium bromide تشخیص داده می‌شود (۱۶). نتایج نشان داد نانو اکسید روی با قطر ۲۰ نانومتر در گروه‌های تجربی ۱ و ۲، لایه درم پوست را احتمالاً ترمیم کرده است. Gamer و همکارانش دریافتند که خصوصیات لیپوفیلیک نانو اکسید روی مانع دفع آب از پوست می‌شود و رشد موها نیز بیشتر شده و یا این که تثبیت می‌شود، و موهای جدید جانشین موهای قدیمی شده و ملانین در پوست تکثیر می‌یابد (۳). در آزمایشات انجام شده مشخص شد که پوست سوخته شده تیمار شده با نانو اکسید روی در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ مانع چروک شدن پوست در حال ترمیم است. Agren و همکارانش ترمیم پوست سوخته توسط نانو اکسید روی را بررسی کردند و نانو اکسید روی را عنصری مناسب برای ترمیم اپی‌درم و از بین بردن آثار زخم معرفی نمودند و اسکار ناشی از زخم بسیار کوچک شده بود (۱۷). نتایج نشان داد که گروه‌هایی که با نانو اکسید روی تیمار شده بودند، اسکار کوچکتری نسبت به گروه‌های دیگر داشتند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که نانو اکسید روی بر اکثر فاکتورهای ارزیابی ترمیم پوست سوخته موثر است و با استفاده موضعی آن می‌توان از عمیق‌تر شدن زخم جلوگیری به عمل آورد.

تعداد فولیکول در گروه شاهد ۱ ( $p=0/002$ ) کاهش معنی‌دار و در گروه‌های شم ( $p=0/015$ )، تجربی ۱ و تجربی ۲ ( $p=0/001$ ) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ داشت (نمودار ۵).



**نمودار ۸-** مقایسه قطر زخم گروه‌ها با گروه شاهد ۲. در گروه‌های شاهد ۱، شم، تجربی ۱ و ۲ کاهش معنی‌داری ( $p<0/001$ ) نسبت به گروه شاهد ۲ مشاهده شد.



**نمودار ۹-** مقایسه قطر اسکار گروه‌ها در مقایسه با گروه شاهد ۲. گروه‌های شاهد ۱، شم، تجربی ۱ و ۲ کاهش معنی‌داری ( $p<0/001$ ) نسبت به گروه شاهد ۲ داشتند.

در بررسی تعداد رگ (نمودار ۶) و قطر رگ درمی (نمودار ۷) به این نتیجه رسیدیم که هیچ کدام از گروه‌ها اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد ۲ ندارند.

قطر زخم (نمودار ۸) و قطر اسکار (نمودار ۹) در گروه‌های شاهد ۱، شم، تجربی ۱ و تجربی ۲ ( $p=0/001$ )، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ داشتند.

## بحث

استفاده موضعی نانو اکسید روی بر ترمیم لایه شاخی، اپی‌درم، درم، هیپودرم، و تعداد فولیکول موی موش ماده بالغ سوری تاثیر مثبتی داشت و قطر اسکار و قطر زخم را کاهش داد.

## تشکر و قدردانی

تهران و هم چنین آقای نیک نفس جهت همکاری برای اجرای این تحقیق قدردانی می‌شود.

از همکاری دلسوزانه اساتید محترم گروه زیست شناسی و دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات

**REFERENCES**

- 1- Park YH, Jeong SH, Yi SM, Choi BH, Kim YR, Kim IK, et al. Analysis for the potential of polystyrene and TiO<sub>2</sub> nanoparticles to induce skin irritation, phototoxicity, and sensitization. *Toxicol In Vitro* 2011;25:1863-69.
- 2-Nitzan Y, Cohen A, Zinc in skin pathology and care. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 205–10.
- 3-Gamer A, Leibold E, van Ravenzwaay B. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro* 2006; 20: 301–307.
- 4-Rezaie A, Mohajeri D, Zarkhah A, Nazeri M. Comparative assessment of *Matricaria chamomilla* and zinc oxide on healing of experimental skin wounds on rats. *Ann Biol Res* 2012; 3:550-60.
- 5-Arslan K, Karahan O, Okus A, Unlu Y, Erilmaz M, Serden A, et al. Comparison of topical zinc oxide and silver sulfadiazine in burn wounds: an experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012; 18 :376-83 .
- 6- Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR.. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002; 41: 606–11.
- 7-Henzel J, DeWeese M, Lichti E. Zinc concentrations within healing wounds. Significance of post operative zinc uria on availability and requirements during tissue repair. *Arch Surge* 1970; 100: 349–57.
- 8-Oberdorster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, et al; ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* 2005; 2: 8.
- 9-Kim S, Lim Y, Soltesz E, De Grand A, Lee J, Nakayama A, et al. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 93–97.
- 10-Peters K, Unger R, Kirkpatrick C, Gatti A, Monari E. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. *J Mater Sci Mater* 2004; 15:321–25.
- 11-Rasik A, Shukla A. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *Int J Exp Path* 2000; 81: 257-63.
- 12-Laura M, Lothar R, Hajo H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1342-65.
- 13-Parivar K, Yaghmaie P, Hayati Roodbari N, Mohammadi Mohaghegh P. Effect of synchronized oral administration and topical application kombucha on third-degree burn wounds regeneration in mature rats. *Medical Sciences* 2012; 22:1-11. [In Persian]
- 14- Cross SE, Innes B, Roberts MS, Tsuzuki T, Robertson TA, McCormick P. Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: in-vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulation. *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20:148-54.
- 15- Jang YS, Lee EY, Park YH, Jeong SH, Lee SG, Kim YR, et al. The potential for skin irritation, photo toxicity, and sensitization of ZnO nano particles. *Mol Cell Toxicol* 2012; 8:171-77.
- 16- Park YH, Kim JN, Jeong SH, Choi JE, Lee SH, Choi BH, et al. Assessment of dermal toxicity of nanosilica using cultured keratinocytes, a human skin equivalent model and an in vivo model. *Toxicology* 2010; 267:178-81.
- 17-Agren M, Ostfeld U, Kallehave F, Gong Y, Raffn K, Crawford M, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial evaluating topical zinc oxide for acute open wounds following pilonidal disease excision. *Wound Repair Regen* 2006; 14:526-35.