

# بررسی اثرات پروبیوتیک لاکتوباسیلوس پلانتاروم بر ترمیم زخم پوستی در رت

میترا حیدری نصرآبادی<sup>۱</sup>، مریم تاج آبادی ابراهیمی<sup>۲</sup>، شکوفه دهقان بنادکی<sup>۳</sup>، منصوره ترابی کجوسنگی<sup>۴</sup>، فریما زاهدی<sup>\*۴</sup>

<sup>۱</sup>استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، تهران- ایران  
<sup>۲</sup>استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران- ایران  
<sup>۳</sup>کارشناس زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، تهران- ایران  
<sup>۴</sup>کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی تکوینی، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، تهران- ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های موجود در لوله گوارش هستند که علاوه بر کمک به گوارش مولکول های پیچیده به سیستم ایمنی بدن نیز کمک کرده و باعث کاهش التهاب می شوند. اثرات سودمند این باکتری در ترمیم زخم های گوارشی به اثبات رسیده است اما تحقیقات کمی در زمینه اثرات ترمیمی این باکتری ها بر زخم های پوستی انجام شده است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر لاکتوباسیلوس پلانتاروم جدا شده از محصولات لبنی- سنتی ایران بر ترمیم زخم پوستی می باشد.

**مواد و روش ها:** پس از جداسازی ۲۲ سویه لاکتوباسیل از محصولات لبنی- سنتی ایران و بررسی میزان تولید آگزو پلی ساکارید سویه ها با روش فنل سولفوریک در نهایت، لاکتوباسیلوس پلانتاروم که توانایی تولید آگزوپلی ساکارید بالایی داشت، انتخاب گردید. سپس موش های صحرایی نر از نژاد ویستار به گروه های پنج تایی تجربی، کنترل و کنترل منفی تقسیم شدند و زخمی مربع شکل به ابعاد ۱/۵ × ۱/۵ cm در پشت موش ها ایجاد گردید. پس از گذشت ۲۴ ساعت از ایجاد زخم، گروه های کنترل و تجربی به ترتیب تحت درمان موضعی با اوسرین و اوسرین حاوی لاکتوباسیلوس پلانتاروم قرار گرفتند، اما گروه های کنترل منفی هیچ درمانی دریافت نکردند. مساحت زخم هر سه روز یک بار اندازه گیری شد. زخم پوستی موش ها پس از کشته شدن در روزهای یک، سه و چهارده برداشته شد و تحت مطالعات بافت شناسی و آماری قرار گرفت. **یافته ها:** لاکتوباسیلوس پلانتاروم ابعاد زخم را نسبت به دو گروه کنترل و کنترل منفی به طور معنی داری کاهش و ترمیم زخم را افزایش داد. بررسی مطالعات بافت شناسی در روز سوم نشان دهنده افزایش معنی دار میزان نوتروفیل ها در واحد سطح ( $P > 0.001$ ) و افزایش ماکروفاژها و فیبروبلاست ها بود ( $P > 0.001$ ). همچنین در روز چهاردهم در میزان نوتروفیل ها، ماکروفاژها و فیبروبلاست ها کاهش معنی دار ( $P > 0.001$ ) مشاهده شد. **نتیجه گیری:** یافته های فوق نشان دادند که لاکتوباسیلوس پلانتاروم توانسته به طور معنی داری موجب کاهش التهاب و تسریع روند بهبود زخم در موش صحرایی شود. مطالعات بیشتری جهت شناسایی دقیق تر مکانیسم عمل لاکتوباسیلوس پلانتاروم در طی ترمیم زخم پوستی نیاز است. **کلمات کلیدی:** زخم پوستی، ترمیم، پروبیوتیک، لاکتوباسیلوس پلانتاروم، آگزوپلی ساکارید

## مقدمه:

در بیماری هایی نظیر دیابت ملیتوس، فشار خون بالا و چاقی است (Johnston., 1990; Cordoso et al., 2010). افزایش کیفیت درمان زخم نیز همیشه مورد تاکید دانشمندان بوده است. راه هایی وجود دارد که به توان به کمک آن ها به زخم و بافت زخمی کمک کرد تا سرعت ترمیم زخم را افزایش دهد. از جمله داروها و پمادهای متعدد شیمیایی که هرکدام دارای نواقص، محدودیت ها و اثرات جانبی متعددی هستند. در طب سنتی نیز از گیاهان و مواد طبیعی گوناگونی برای ترمیم زخم ها استفاده می شود (Jeffrey et al., 2010; Boirivant et al., 2007). استفاده از پروبیوتیک ها به زمانی برمی گردد که انسان ها شروع به

زخم و ترمیم آن یک پدیده بیولوژیکی- بیوشیمیایی متشکل از مجموعه ای از مکانیسم ها شامل تغییرات فیزیولوژیکی مورفولوژیکی می باشد. تسریع روند ترمیم زخم در دوران ما به عنوان یک اصل در علم درمان مورد توجه می باشد که هدف از آن علاوه بر هماهنگی سرعت بهبودی با سرعت زندگی، بهبود زخم های بد درمان و مزمن

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، دانشکده علوم زیستی، گروه زیست شناسی.

Email: Zahedi.farima@Gmail.com com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۸/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۰/۲۴

مهیا بود. به منظور تطابق با محیط جدید به مدت ده روز در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند و در قفس های بزرگ از جنس پلی اتیلن گلیکول که قابل استریل شدن هستند، نگهداری شدند. سپس این حیوانات در گروه های کنترل منفی، کنترل و تجربی به طور تصادفی قرار داده شدند.

در این مطالعه ۲۲ سویه لاکتوباسیل جدا شده از محصولات لبنی تخمیری ناحیه ليقوان، توسط تاج آبادی و همکاران از نظر تولید اگزوپلی ساکارید با روش فنول سولفوریک بررسی شدند (Tajabady et al., 2008; Dubois et al., 1956).

این باکتری ها در کلکسیون میکروبی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی در محیط MRS broth حاوی ۰.۲۵٪ گلیسرول در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری می شوند. لاکتو باسیلوس پلانتاروم که بالاترین تولید اگزوپلی ساکارید در بین این ۲۲ سویه نشان می داد، جهت مطالعات بعدی انتخاب شد. به منظور تهیه پماد، لاکتوباسیلوس پلانتاروم در محیط MRS agar در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و ۸ درصد دی اکسید کربن به مدت ۴۸ ساعت کشت داده شد. سپس بوسیله قاشقک استریل باکتری از سطح محیط کشت جمع آوری گردید. هر روز آزمون به ازاء هر موش گروه تجربی 1011-10101 CFU/m از کشت ۴۸ ساعته لاکتوباسیلوس پلانتاروم به هشت میلی لیتر اوسرین به عنوان ماده پایه اضافه و کاملا مخلوط شد تا به صورت یکنواخت درآید. از این پماد به ضخامت یک میلی متر روی زخم موش های گروه تجربی مالیده شد. شایان ذکر است جهت افزایش دقت آزمون و اطمینان از بقاء لاکتو باسیلوس پلانتاروم پماد به صورت روزانه از کشت تازه باکتری تهیه می شد. جهت ایجاد زخم پوستی، ابتدا موش ها توسط تزریق درون صفاقی توسط داروی کتامین زایلین بیهوش گردیدند و موهای قسمت میانی از پشت حیوانات به طور کامل تراشیده و محل ایجاد زخم با الکل ۷۰ درجه، ضد عفونی شد. با استفاده از یک شابلون و یک ماژیک نوک باریک زخمی مربع شکل به ابعاد ۵/۱ × ۵/۱ سانتی متر بر روی ناحیه تراشیده شده، ایجاد گردید (Full-thickness). به وسیله قیچی جراحی سطح پوست در ناحیه زخم به طور کامل جدا گردید و روز جراحی، روز صفر در نظر گرفته شد. در مراحل مختلف ضمن رعایت مسایل اخلاقی سعی شد از هر گونه آزار جسمی و روش غیر ضروری اجتناب گردد.

پس از ایجاد زخم، برای روزهای یک، سه و چهار ده موش های صحرائی به طور تصادفی به ۳ گروه کنترل منفی، کنترل و تجربی تقسیم گردیدند که در هر گروه ۵ سر حیوان وجود داشت. ۲۴

به مصرف غذاهای تخمیری کردند. متچینکوف دانشمند روسی اولین کسی بود که متوجه تاثیر مثبت خوردن یک نوع ماست تخمیر شده از شیر بر حفظ سلامت روستاییان بلغاری و هم چنین طول عمر آن ها شده است (Metchnikof., 1907). از آن پس آزمایشات بی شماری به خصوص در زمینه تاثیر این باکتری ها بر ترمیم زخم های گوارشی صورت گرفت (Nils-Georg., 2004; Demirer et al., 2009).

شناخت تنوع و عملکرد میکروب های روده انسان بوسیله مطالعات کلینیکی نشان داد که پروبیوتیک ها دارای عملکردهای مشخصی می باشند که آن ها را به عنوان باکتری هایی که دارای اثرات مثبت روی سلامتی ما هستند، معرفی گردانید. پروبیوتیک ها موجب کاهش التهاب و تسریع روند بهبود زخم می شوند (Savunen et al., 2008). همچنین آن ها به عنوان میکروارگانیسم های شناخته می شوند که توانایی تولید و ترشح اگزوپلی ساکاریدها (EPS)، که یک لایه لعابی متصل به سطح سلول است را دارند (Shivanada et al., 2010; Laws et al., 2008). این اگزوپلی ساکارید ها دارای نقش های متعددی چون تحریک سیستم ایمنی (Shivanada et al., 2010) و فعالیت آنتی تومورال (Valander et al., 2009; Huang., 2008) می باشند.

همان طور که گفته شد بیشتر کارهای تحقیقاتی تا به امروز بر روی اثر ترمیمی پروبیوتیک ها بر زخم های گوارشی بوده و با وجود این که پروبیوتیک ها دارای سویه ها و گونه های متعدد می باشند، تحقیقات کمی بر روی اثرات این باکتری ها بر ترمیم زخم های پوستی صورت گرفته است. در سال ۲۰۰۴ میلادی کاملیا رودریگوئز و همکارانش طی تحقیقی متوجه اثر مثبت این باکتری ها در ترمیم زخم های پوستی توسط کفیر شدند (Rodrigues et al., 2004). و به همین منظور از آن جا که اثر ترمیمی باکتری های پروبیوتیک بر زخم های پوستی به طور کامل مشخص نشده است، لذا مطالعه حاضر جهت بررسی و مقایسه اثرات استفاده از این باکتری ها در ترمیم زخم های باز در رت های نر نژاد ویستار می باشد. نتایج این مطالعه می تواند در اهمیت به کارگیری این باکتری ها به عنوان یک داروی موثر در بهبود زخم های پوستی مفید باشد.

## مواد و روش ها

۴۵ عدد موش صحرائی نر نژاد ویستار از موسسه رازی کرج خریداری شد و در مدت زمان انجام کل طرح، دمای محیط  $22 \pm 4$  درجه سانتی گراد، ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی برای موش ها

در جدول ۱ سطح معنی داری گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل ( $p > 0.01$ )، ( $p > 0/001$ ) به ترتیب با \*\*\* و \*\* و سطح معنی-داری گروه تجربی نسبت به گروه کنترل منفی ( $p > 0/01$ )، ( $p > 0/001$ ) به ترتیب با ### و ## نشان داده شده است. تعداد نوتروفیل-ها، ماکروفاژها و فیبروبلاست ها در ۲۰ میدان دید شمارش گردید و سپس میانگین این اعداد محاسبه و جهت آنالیزهای آماری و رسم نمودارها مورد استفاده قرار گرفت. جدول ۱ میزان شاخص های بافت - شناسی التیام زخم در گروه های مختلف و روزهای بررسی در آزمایش را نشان می دهد. در هیچ یک از موش های صحرایی گروه های تجربی، نشانه ای از عفونت مشاهده نشد. همان طور که در جدول مشاهده می شود افزایش تعداد فیبروبلاست ها در گروه تجربی در روز سوم بررسی ( $p > 0/01$ ) و کاهش آن در روز چهاردهم بررسی ( $p > 0/001$ ) نسبت به دو گروه کنترل منفی و کنترل از نظر آماری معنی دار بود. همچنین، کاهش تعداد نوتروفیل ها در گروه تجربی در روز سوم بررسی و چهاردهم بررسی ( $p > 0.01$ ) نسبت به دو گروه کنترل منفی و کنترل از نظر آماری معنی دار بود. از نظر تعداد ماکروفاژها در روز سوم ( $1/770 \pm 18/860$ ) و چهاردهم بررسی ( $2/910 \pm 3/548$ ) در گروه تجربی نسبت به دو گروه کنترل منفی و کنترل به ترتیب افزایش و کاهش معنی داری مشاهده گردید ( $p > 0/01$ ).

### بحث

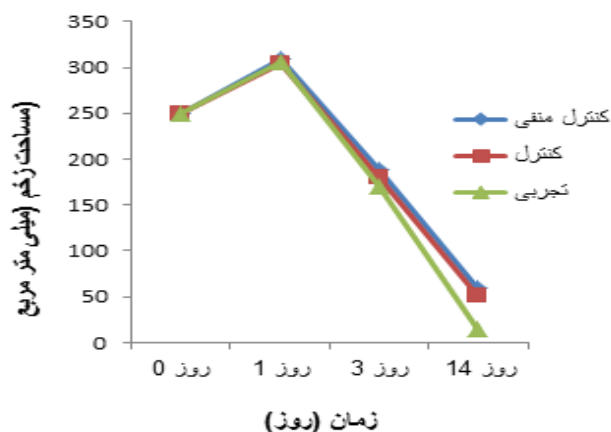
امروزه همگام با پیشرفت علم و کشف داروهایی موثرتر در درمان بیماری ها، نیاز به دارویی که توسط آن بتوان روند ترمیم زخم پوستی را نیز سرعت بخشید بسیار مورد توجه می باشد. اثرات مفید پروبیوتیک ها که باکتری های مقیم در لوله گوارش هستند، بر ترمیم زخم های گوارشی به اثبات رسیده است و تحقیقات اندکی بر روی اثر بخش بودن این باکتری ها بر ترمیم زخم های پوستی صورت گرفته است (Zareie et al., 2006). پروبیوتیک ها، میکروارگانیسم های موجود در دستگاه گوارش هستند که از خصوصیات عملکردی آن ها می توان به تعدیل سیستم ایمنی (Settanni et al., 2010)، کاهش کلسترول سرمی (Salminen et al., 2010)، کاهش آلرژی های پوستی و غذایی (Boirivant et al., 2007)، کاهش عفونت های گوارشی در اطفال (Weizman., 2008)، کاهش عفونت های راجعه گوش و اسهال های مزمن و مسافرتی (Dewulf et al., 2008) اشاره کرد. با مطالعه بر روی پروبیوتیک ها اثرات آن ها روی ترمیم و تمایز سلول ها که یکی از مباحث اصلی در بیولوژی تکوینی است

ساعت پس از جراحی به ترتیب گروه های کنترل و تجربی تحت درمان موضعی با یک میلی لیتر ماده پایه کرم یعنی اوسرین و یک میلی لیتر اوسرین حاوی لاکتو باسیلوس پلانتاروم به ازاء هر موش قرار گرفتند ولی گروه کنترل منفی هیچ دارویی دریافت نکردند. دفیزیولوژی شستشو داده و بعد از انجام تثبیت کامل از نمونه ها مقاطع بافتی تهیه گردید و با رنگ آمیزی معمولی بافت (هماتوکسیلین- اتوزین) رنگ شدند انجام مطالعات آسیب شناسی در دو زمینه، میزان اپی تلیزاسیون و شمارش سلول های درگیر در روندهای التهابی (ماکروفاژ و نوتروفیل) صورت پذیرفت. کلیه آنالیزهای آماری این مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS 16 انجام شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری در مورد اطلاعات کمی روش آماری آنوا (ANOVA) استفاده گردید و نتایج آزمایش ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شد. معیار استنتاج آماری  $P \geq 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می شود، در اندازه گیری درصد مساحت زخم باز به جز روز یک در گروه تجربی در مقایسه با دو گروه دیگر تفاوت مشخص آماری مشاهده شد، درصد بهبود زخم در روز سوم در گروه کنترل منفی ( $0.271 \pm 0.12/56$ )، در گروه کنترل ( $0.637 \pm 0.13/71$ ) و در گروه تجربی ( $0.596 \pm 0.27/46$ ) بود که اختلاف معنی داری را نشان داد ( $p < 0/001$ ).

درصد بهبود زخم در روز چهاردهم در گروه کنترل منفی ( $0.188 \pm 0.73/01$ )، در گروه کنترل ( $1.724 \pm 0.73/55$ ) در گروه تجربی ( $2.132 \pm 0.94/53$ ) بود که اختلاف معنی داری را نشان داد ( $p < 0/001$ ).



نمودار ۱- تغییرات اندازه مساحت زخم در طول دوره تیمار

جدول ۱- میزان شاخص های بافت شناسی التیام زخم در روزها و گروه های مختلف

روز	شاخص گروه	نوتروفیل میانگین (انحراف معیار)	ماکروفاژ میانگین (انحراف معیار)	فیبروبلاست میانگین (انحراف معیار)
سوم	کنترل منفی	۱۱/۰۵±۰/۳۵۱	۵/۱۲±۰/۵۵۷	۱/۴۰±۰/۲۰۹
	کنترل	۱۰/۷۷±۰/۲۷۴	۴/۹۲±۰/۴۵۴۵	۲/۱۱±۰/۲۷۷
	تجربی	*** ۲۰/۴۰±۱/۲۰۱ ***	*** ۱۸ /۸۶۰±۱/۷۷۰ ***	** ۴/۷۷۰±۱/۳۷۹ **
چهاردهم	کنترل منفی	۳/۰۲±۰/۱۸۲	۹/۴۰±۰/۹۱۰	۱۱/۸۲±۰/۳۶۲
	کنترل	۲/۷۸±۰/۱۸۴	۸/۵۵±۰/۷۴۵	۱۲/۰۲±۰/۵۲۰
	تجربی	** ۱/۱۵±۱/۹۰۷ **	*** ۲/۹۱۰±۳/۵۴۸ ***	*** ۴/۲۲±۲/۱۵۶ ***

مشخص شده است، که امکان دارد تحریک سیستم ایمنی اختصاصی و غیر اختصاصی از مکانیسم های اثر پروبیوتیک ها باشد. پروبیوتیک ها در سطوح متعددی بر روی سیستم ایمنی تاثیر می گذارند که از جمله می توان به افزایش سطح سایتوکاین ها و ایمونوگلوبولین ها، افزایش تکثیر سلول های مونونوکلنار، فعال کردن ماکروفاژها، افزایش فعالیت سلول های کشنده طبیعی و تحریک ایمنی در برابر باکتری های بیماری زا و پروتوزوآها اشاره کرد (Ogueke et al., 2010; Caroline et al., 2010). نشان داده شده است. که تمامی سلول های باکتریایی، تکثیر سلول های ایمنی را افزایش می دهند و تولید سایتوکاین های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز تومور  $\alpha$  و اینترلوکین ۶ را القاء می کنند (Resta-Lenert et al., 2003). پروبیوتیک ها تکثیر لنفوسیت ها و تولید سایتوکاین ها توسط سلول های T را تحت تاثیر قرار می دهند. مهم تر از همه این که پروبیوتیک ها این اثرات مثبت را بر روی سیستم ایمنی بدون ایجاد یک پاسخ التهابی مضر اعمال می کنند. نتایج آسیب شناسی این تحقیق نیز نشان می دهند که لاکتوباسیلوس پلانتراروم فرآیند ترمیم را در تمام ضخامت زخم های باز ایجاد شده در پوست، به صورت معنی داری تسریع می کند (Yli-Knuutila et al., 2006). در مطالعه حاضر در گروه تجربی عفونتی دیده نشد، زیرا پروبیوتیک ها با یک مکانیسم ضد میکروبی که شامل ترشح پپتیدهای ضد میکروبی، مهار هجوم باکتری ها و مهار چسبندگی

باکتری های پاتوژن به سلول های اپیتلیالی می باشد، مانع ایجاد عفونت در زخم می گردند (Sasidharan et al., 2010). این که یک سویه پروبیوتیک تا چه حد بتواند این اثرات را اعمال کند، بستگی به ویژگی های خاص سویه دارد. همچنین میزان تولید اگزوپلی ساکارید در آن ها اهمیت دارد و می تواند توان ترمیمی آن ها را بالا برد. در این مطالعه مساحت زخم در روزهای آغازین مطالعه به واسطه التهاب و کشش پوست در تمام گروه ها افزایش قابل توجهی را نشان داد، اما از روز سوم به بعد در گروه تجربی شاهد کاهش چشمگیری در مساحت زخم بودیم که بیانگر تأثیر مثبت لاکتوباسیلوس پلانتراروم در گرانولاسیون و اپیتلیوم سازی و افزایش کلژن زخم در موش صحرایی می باشد (Tramontinal et al., 2002). در روز سوم مطالعه شاهد افزایش میزان نوتروفیل ها که از سلول های مهم کانون التهاب می باشند بودیم، که این مسأله همراه با افزایش ماکروفاژها در محل ضایعه می تواند ثابت کننده تأثیر مثبت این باکتری در بهبود روند التهاب باشد (Giles et al., 2009). در روز سوم بررسی ما که معرف مرحله التهاب فرآیند التیام زخم است، درمان موضعی زخم ها با پماد حاوی باکتری موجب افزایش معنی دار در تعداد فیبروبلاست ها در مقایسه با دو گروه کنترل منفی و کنترل شد، فیبرونکتین حین تشکیل بافت دانه دار، بستر مناسبی بر ای مهاجرت و رشد سلول ها فراهم می کند تا انقباض زخم به طور موثر صورت گیرد. علاوه بر این فیبرونکتین تکیه گاهی مناسب برای رشته زایی محسوب می شود

(Darby et al., 2007). در روز چهار دهم بررسی در گروه تجربی تعداد فیبروبلاست ها در مقایسه با گروه کنترل منفی و کنترل رو به کاهش نهاد که موید شروع مرحله تجدید ساختار است و از طرف دیگر شروع زودتر فاز تجدید سنتز کلاژن در این مرحله رخ داده و دسته های کلاژن با قطر بیشتر تشکیل شده و اتصال عرضی بین مولکول کلاژن هم تغییر می کند. الیاف کلاژن باعث می شود تا محل زخم بعد از ترمیم به بافت اولیه قبل از جراحات شباهت پیدا کند و مانع ایجاد جوشگاه سفید رنگ و زشت می شود (Arul et al., 2007). با توجه به نتایج فوق نشان داده شد که باکتری مذکور ترمیم زخم را از روز سوم به بعد بهبود بخشیده است که این تاثیر هم در کاهش سطح زخم و افزایش درصد بهبود و هم در کاهش مدت لازم برای بهبود کامل زخم بروز کرد. در حالی که در گروه تجربی فاز التهاب در روز سوم بررسی به اتمام رسیده و فاز تکثیر سلولی آغاز شده بود، گروه های کنترل و کنترل منفی در مدت زمان مشابه، در فاز التهابی قرار داشتند.

توانایی در تحریک سنتز فیبروبلاست ها و تحریک ماکروفاژها و مهار فرآیند آماس خصوصیات بارزی هستند که باعث شده امروزه استفاده از باکتری های پروبیوتیک در محصولات لبنی مورد توجه قرار گیرد (Valander et al., 2009; Qiu et al., 2007).

همچنین میزان تولید اگزوپلی ساکارید در باکتری های پروبیوتیک اهمیت بسیار زیادی دارد، برخی از این باکتری ها اگزوپلی ساکارید فراوانی ترشح می کنند که ممکن است از طریق ایجاد چسبندگی و نیز ایجاد بستر و زمینه برای حرکت سلول های اپیتلیال موجب التیام و بسته شدن سریع تر زخم گردد (Low et al., 2006; Berger et al., 2005). شاید مکانیسم اثر لاکتوباسیلوس پلانتروم در این مطالعه ایجاد تحریک، کمک به التهاب و تقسیم سلولی (فیبروبلاست ها) در تولید کلاژن ها باشد که این اثرات احتمالا ناشی از ترشحات باکتری و توانایی تحریک تولید فاکتور های رشد است، که بایستی به عنوان یک طرح جداگانه مورد بررسی قرار گیرد. امید است مطالعات کامل تری در مورد کاربرد و اثرات مثبت لاکتوباسیل ها در روند ترمیم زخم پوستی صورت پذیرد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، انجمن علمی زیست شناسی دانشجویان دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند و تمام کسانی که ما را در انجام این طرح یاری رساندند، تقدیر و تشکر می شود.

## References

- 1- Arul V, Kartha R, Jayakumar R. A therapeutic approach for diabetic wound healing using biotinylated GHK incorporated collagen matrices. *Life Sci*, 2007; 80: 275-284.
- 2- Berger W, Timothy S, Elston N, Andrews D. Diseases of the Skin. *Clin Dermatol*, 2005; 10: 2-3.
- 3- Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Gastroenterology*, 2007; 23: 679- 692.
- 4- Caroline R, Alexis R, Donald B, Cristian A. The effect of an autologous cellular gel-matrix integra tedim plant system on wound healing. *J Trans Med*, 2010; 8: 59-66.
- 5- Cordoso CA, Favoreto S, Oliveira L, Vancim J, Barban G, Ferraz D. Oleic acid modulation of the immune response in wound healing a ew approach for skin repair. *Immunobiology*, 2010; 1; 204- 210.
- 6- Darby I, Hewitson T. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytology*, 2007; 257: 143-179.
- 7- Demirer S, Aydintug S, Aslım B, Kepenekci I, Sengül N, Evirgen O. Effects of probiotics on radiati on- induced intestinal injury in rats . *Elsevier Nutrition*, 2009; 22: 179-186.
- 8- Dewulf J, Bereton J, Claisse O, Pot B. properties of non-conventional lactic acid bacteria: Immuno modu- lation by *Oenococcus oeni*. *Int Food Microbiol*, 2010; 140: 136-145.
- 9- Dubois M, Gilles KA, Hamilton JK, Roberts PA, Smith F. Colorimetric method for the determination of sugars and related substances. *Anal Chem*, 1956; 28: 350-356.
- 10- Giles N, Webb S, Adcraft K, Evil L. Bone marrow-derived cells in the healing - burn wound - More than just inflammation. *Burns*, 2009; 35: 356-364.
- 11- Huang L. Carbohydrates and cutaneous wound healing. *Carbohydrate Chemi*, 2008; 17: 253-274.
- 12- Jeffrey E, Robert K, Donald H. A Practical Guide to Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2010; 125: 230-244.
- 13- Johnston DE. Wound healing in skin, plastic and reconstructive surgery. *Clinic Rep*, 1990; 1: 1-45.
- 14- Laws A, Gu Y, Marshall V. Characterisation and design of bacterial exopolysaccharides from lactic acid bacteria. *Biotechnol*, 2008; 19: 597-625.
- 15- Low DA, Ahlgren D, Horne DJ, McMahan C, Obeg J, Broadbent JR. Role of *Streptococcus thermo philus* MR.1C capsular exopolysaccharide in cheese moisture retention. *Appl Environ Microbiol*, 2006; 64: 2147- 2151.
- 16- Metchnikoff E. *The Prolongation of Life*. Heinemann, 1907; 86: 128-135.
- 17- Nils-Georg A, Roland M, Lisa N and Torkel W. Probiotics in gastric and intestinal disorders as func- tional food and medicine. *Scand of Nut*, 2004; 48: 15-25.
- 18- Ogueke CC, Owuamanam CI, Ihediohanma NC and Iwouno JO. Probiotics and Prebiotics: Unfol ding Prospects for Better Human Health. *Pakistan J Nut*, 2010; 9 :833-843.
- 19- Qiu Z, Kwon H, Kamiyama Y. Effects of plasma fibronectin on the healing of full-thickness skin wounds in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sury Res*, 2007; 138: 64-70.
- 20- Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infecti-

with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut*, 2003; 52: 988–997.

- 21- Rodrigues K, Gaudino Caputo L, Carlos J, Carvalho T, Evangelista J, Schneedorf JM. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefir extract. *Int J Antimicrob Agents*, 2004; 13: 404–408.
- 22- Salminen S, Nybom S, Meriluoto J, Carmen Collado M, Vesterlund S, El-Nezami H. Interaction of probiotics and pathogens-benefits to Micro human health? *Current Opin Biotechnol*, 2010; 21: 157-167
- 23- Sasidharan S, Nilawaty R, Xavier R, Lachimanan Y. Wound Healing Potential of *Elaeis guineensis* Jacq eaves in an Infected Albino Rat Model. *Molecules*, 2010; 15: 3186-3199.
- 24- Savunen TJ, Viljanto AJA. Prediction of wound tensile strength an experimental study. *British J Surgery*, 2008; 79: 401–403.
- 25- Schwartz S. *Principles of surgery*. Mc grawhill company, 1984; 4: 289-304.
- 26- Settanni A, Moschetti G. Non-starter lactic acid bacteria used to improve cheese quality and prod
- 27- Shivanada N, Marshal JR, Isitor G. Wound healing potential of ethanolic extract of *Kalanchoe pinna te* Lam. Leaf- a preliminary study, 2010; 48: 572-576.
- 28- Tajabady EM, Hejazi MA, Noohi A. Study on probiotic properties of *Lactobacilluse* isolated from traditional dairy products of Lighvan. *Quart J Sci*, 2008; 7: 941-952.
- 29- Tramontinal VA, Machado MN, Nogueirafilho GR, Kim SH, Vizzioli MR, Toledo S. Effect of bismuth subgallate (local hemostatic Agent) on wound healing in rats. *Histological and histometric findings. Braz J Dent*, 2002; 1: 11-16
- 30- Valander P, Theopold C, Bleiziffer O, Bergmann J, Sevansson H, Feng Y. Cell suspensions of autologous keratinocytes or autologous fibroblast accelerate the healing of full thickness skin wound in a diabetic porcine wound healing model. *J Surg Res*, 2009; 157: 14-20.
- 31- vander Wal M, Leeuwen M, Ulrich M, Middelkoop E. Biological background of dermal. *Burns*, 2009; 36: 305-321.
- 32- Weizman Z. Effect of probiotic infant formulas on protection from infection in child care centers. *BioGaia*, 2008; 42: 1-12.
- 33- Yli-Knuuttila H, Snäll J, Kari K, Meurman JH. Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. *Oral Microbiol Immunol*, 2006; 21: 129–131.
- 34- Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, Yang PC, Ngan BY, McKay DM, Soderholm JD, Perdue MH, Sherman P.M. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*, 2006; 55: 1553–1560.