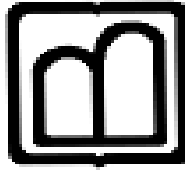


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات بهداشتی درمانی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه‌ی دکترای حرفه‌ای داروسازی

عنوان:

ارزیابی اثر ترمیم زخم هیدروژل پلی وینیل الکل بارگذاری شده با نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید جهت تسریع بهبود زخم در موش صحرایی مدل Dawly-Spague male

اساتید راهنما:

دکتر زینب احمدیان

دکتر حسینعلی ابراهیمی

اساتید مشاور:

دکتر شب‌نم ستاری

نگارش:

هادی بالغ بیرق

شهریور ۱۴۰۲

کد پایان نامه: د-۱۷۹

سوگند نامه

اکنون که به لطف خدا، بعنوان دانشجوی رشته داروسازی در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل پذیرفته شده ام، در پیشگاه خداوند متعال به قرآن کریم سوگند یاد می کنم : در آموختن و دانش افزایی و ارتقای صلاحیت های حرفه ای خود کوشا باشم . از شأن و منزلت حرفه ای ام پاسداری کنم و از آنچه با پرهیزکاری و شرافت انسانی و اخلاقی منافات داشته باشد، دوری گزینم . به حقوق دیگران (اعم از بیماران، اساتید، کارکنان و دیگر دانشجویان) احترام گذارم و به قوانین و مقررات دانشگاه پای بند باشم . حرمت و کرامت بیماران را پاس بدارم و در تکریم شخصیت آنها از هیچ کوششی فروگذار نباشم . همواره در پی آن باشم تا صبور، راستگو و درستکار بوده و به مقررات حرفه ای ام وفادار بمانم . همواره محرم راز بیماران بوده، دانسته ها و اطلاعاتی که در فرآیند آموزش و درمان بیماران دریافت می دارم را به مشابه امانت الهی تلقی نموده و هرگز در محافل خصوصی و مجامع عمومی افشا ننمایم . در فعالیت های حرفه ای خود، هرگز بر اساس سلیق شخصی و کشش های نفسانی عمل ننموده و خارج از قلمرو حرفه ای با بیماران ارتباط برقرار ننمایم . همواره در ارائه خدمت مقید به موازین اخلاقی و متعهد به رعایت ارزش های دینی و پایبند به منشور اخلاقی و حقوقی بیماران باشم و در ارائه خدمات به بیماران در اموری که خارج از حرفه تخصصی ام می باشد، وارد نشده آنها را به متخصصان ذی صلاح ارجاع دهم . من این عهد و پیمان را با اتکا به شرف و وجدان خویش تعهد می کنم و از خداوند متعال می خواهم در پیمودن این راه خطیر در جهت خدمت به مردم، ارتقای سلامت جامعه و اعتلای میهن اسلامی خویش، بینش مرا افزون، اراده ام را راسخ و گام هایم را استوار گرداند . اینک با پیمانی استوار زیر این سوگند نامه را به دست خود امضا می نمایم و آن را بنام سند شرافت حرفه ای خویش به اداره آموزش دانشکده داروسازی می سپارم .

نام و نام خانوادگی و امضاء دانشجو

گواهی صحت و اصالت پایان نامه

موضوع پایان نامه:

ارزیابی اثر ترمیم زخم هیدروژل پلی وینیل الکل بارگذاری شده با نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید جهت تسریع بهبود زخم در موش صحرایی مدل DAwly-Spague male

کد پایان نامه: د-۱۶۹

اینجانب هادی بالغ بیرق دانشجوی دکترای عمومی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل موارد ذیل را تایید می نمایم:

(۱) گواهی می نمایم که تحقیقات ارائه شده در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده و صحت و اصالت مطالب نگارش شده مورد تأیید است. همچنین در موارد استفاده از دستاوردهای دیگر محققان به مرجع مربوطه اشاره شده است. بدیهی است مسئولیت تمامی مطالبی که نقل قول دیگران نباشد را بر عهده خویش دانسته و پاسخگوی آن خواهم بود.

(۲) گواهی می نمایم چنانچه بر اساس مطالب مندرج در پایان نامه قصد چاپ و انتشار مقاله، کتاب و ... را داشته باشم، استاد راهنمای خود را مطلع نموده و با اجازه ایشان اقدام به هر گونه انتشار علمی خواهم کرد.

(۳) گواهی می نمایم کلیه حقوق مادی و معنوی حاصل از این اثر متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو: هادی بالغ بیرق

امضاء تاریخ

تقدیم به

نخست به آستان حضرت دوست که هر چه دارم از اوست.

و پدر عزیزم، مادر مهربانم

تشکر و قدردانی

خداوند را سپاس می‌گوییم که به من فرصت داد تا عمر خود را در راه تحصیل علم و دانش سپری کنم و همواره استادانی دلسوز و فرزانه بر سر راهم قرار داد تا در این راه دراز و بی‌پایان علم جوئی، راهنمای راهم باشند. در اینجا لازم است از همه ایشان مراتب سپاس قلبی و تشکر خالصانه خود را داشته باشم.

از استادان ارجمند و مهربانم سرکار خانم دکتر زینب احمدیان و آقای دکتر حسینعلی ابراهیمی که مسئولیت استاد راهنما، دکتر شبنم ستاری که مسئولیت استاد مشاور این رساله را به عهده گرفتند و همگی با حوصله‌ی بسیار و باریک بینی ژرف مرا در این رساله یاری کردند صمیمانه تشکر می‌نمایم و قدردان زحماتشان هستم. در پایان از تمامی عزیزانی که در آزمایشگاه‌های دانشکده داروسازی علوم پزشکی اردبیل و دوستان عزیز می‌باشند که مرا حمایت نمودند نهایت قدردانی را دارم

چکیده فارسی

عنوان: ارزیابی اثر ترمیم زخم هیدروژل پلی وینیل الکل بارگذاری شده با نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک

اسید جهت تسریع بهبود زخم در موش صحرایی مدل Dawly-Spague male

مقدمه: زخم به عنوان یک مشکل مهم درمانی همواره مورد توجه خاص تحقیقات زیست پزشکی می‌باشد. در مطالعات انجام شده، زخم پوش های مختلفی برای تسریع بهبود زخم پیشنهاد شده است که هر کدام مزایا و معایب خاص خود را داشتند. در بین زخم پوش های مختلف، هیدروژل ها به دلیل دارا بودن خواص فیزیکی شیمیایی و زیستی مناسب توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. از طرفی خاصیت ضد باکتری بسیاری از نانوذرات در روند تسریع بهبود زخم تایید شده است. در این مطالعه با بهره گیری از خواص زیستی مطلوب هیدروژل و نانوذرات ضد باکتری، زخم پوش هیدروژلی پلی لیزین پرشاخه/ پلی وینیل الکل (PVA/PL) حاوی نانوذرات نقره بهبود یافته با تانیک اسید (AgTA NPs) در مدل حیوانی بررسی و مطالعه شد. انتظار می‌رود اثرات ضد باکتری، ضد التهاب و آنتی اکسیدان نانوذرات نقره بهبود یافته با تانیک اسید و پلی لیزین روند بهبود زخم را تسریع کند. از طرفی اثرات درمانی داروی آلانتوئین (Alla) به عنوان مدل دارویی ضدالتهاب در هیدروژل تهیه شده بررسی شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه اثرات درمانی زخم پوش هیدروژل بر پایه PVA/PL حاوی AgTA NPs و داروی Alla جهت تسریع بهبود زخم در موش صحرایی مدل Dawly-Spague male بررسی شد. حیوانات به صورت کاملاً تصادفی به چهار گروه ۶ تایی تقسیم بندی شدند. پس از ایجاد زخم، محل زخم در حیوانات هر گروه با زخم پوش هیدژولی و فیلم تگادرم به عنوان زخم پوش پوشیده شد. حیوانات با هیدروژل، هیدروژل حاوی AgTA NPs و هیدروژل حاوی AgTA NPs و داروی Alla در طی یک دوره ۱۴ روزه درمان شدند. در مدت زمان درمان زنده مانی حیوانات پایش شد. همین طور در روزهای مختلف، محل زخم توسط دوربین دیجیتال مشاهده و عکس برداری شد. اثرات ضد باکتری، سمیت حیوانی و مساحت زخم در گروه‌های مختلف بررسی و مطالعه شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان دادند که هیدروژل تهیه شده خواص ضد باکتری بسیار مناسبی برای درمان زخم دارد. همین‌طور بررسی پایش زخم در گروه‌های مختلف نشان داد که هیدروژل PVA/PL حاوی AgTA NPs و داروی Alla در طول مدت آزمایش روند سریعتری را در درمان زخم دارد. نتایج بافت شناسی نیز نشان دادند که هیدروژل سمیتی بر روی بافت‌های مهم حیوان مانند کبد، کلیه و طحال ندارد و هیدروژل اثرات مثبتی روی بهبود بافت زخم داشت.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان دادند که هیدروژل تهیه شده با دارا بودن خواص ضدباکتری و ضدالتهابی، دوره ترمیم زخم پوستی را کوتاه می کند و با کاهش میزان ماندگاری جای زخم انتخاب مناسب و مطلوبی برای کمک به ترمیم آسیب های پوستی می باشد.

کلمات کلیدی: التیام زخم، نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید، هیدروژل پلی وینیل الکل، پلی لیزین پرشاخه، آلانتوئین

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده فارسی	ز
فهرست مطالب	ح
فهرست علائم و اختصارات	ل
فهرست جداول	ن
۱- فصل اول : مقدمه تحقیق	۱
۱-۱- مقدمه و بیان مسئله	۲
۲-۱- ترمیم زخم	۳
۳-۱- فرایند بهبود زخم	۳
۴-۱- عوامل محلی مؤثر بر بهبودی	۶
۱-۴-۱- اکسیژن رسانی	۶
۲-۴-۱- عفونت ها	۷
۵-۱- عوامل سیستمیک مؤثر بر بهبودی زخم	۹
۱-۵-۱- سن	۹
۲-۵-۱- هورمون های جنسی در افراد مسن	۹
۳-۵-۱- استرس	۱۰
۴-۵-۱- دیابت	۱۲
۵-۵-۱- داروها در ترمیم زخم	۱۴
۱-۵-۵-۱- استروئیدهای گلوکوکورتیکوئیدی	۱۴
۲-۵-۵-۱- داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی	۱۵
۳-۵-۵-۱- داروهای شیمی درمانی	۱۶

- ۱۷-۵-۶- چاقی ۱۷
- ۱۸-۵-۷- مصرف الکل ۱۸
- ۱۹-۵-۸- استعمال سیگار ۱۹
- ۲۱-۵-۹- تغذیه ۲۱
- ۲۱-۵-۱۰- کربوهیدرات ها، پروتئین ها و اسیدهای آمینه ۲۱
- ۲۲-۵-۱۱- اسیدهای چرب ۲۲
- ۲۲-۵-۱۲- ویتامین ها، ریزمغذی ها و عناصر کمیاب ۲۲
- ۲۴-۶- پانسمان هیدروژل ۲۴
- ۲۷-۷- از بین بردن رادیکال آزاد بیش از حد ۲۷
- ۲۸-۷-۱- پلی فنول های طبیعی ۲۸
- ۳۰-۷-۲- پلی ساکاریدها ۳۰
- ۳۱-۷-۳- اسیدهای آمینه و پپتیدها ۳۱
- ۳۱-۷-۴- مواد پلیمری مصنوعی ۳۱
- ۳۳-۸- نانوذرات نقره ۳۳
- ۳۶-۸-۱- زیست سازگاری نانوذرات نقره ۳۶
- ۴۰-۹-۱- سنتز هیدروژل با استفاده ترکیبات ضد باکتری ۴۰
- ۴۴-۱۰-۱- پلی لیزین و اثرات آن ترمیم زخم ۴۴
- ۴۵-۱۱-۱- آلانتوئین و اثرات آن در ترمیم زخم ۴۵
- ۴۶-۱۲-۱- اهداف و فرضیات ۴۶
- ۴۶-۱۲-۱- هدف کلی ۴۶
- ۴۶-۱۲-۲- اهداف اختصاصی ۴۶
- ۴۶-۱۳-۱- فرضیات تحقیق ۴۶

۴۷.....	۲- صل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها
۴۸.....	۲-۱- نوع مطالعه
۴۸.....	۲-۲- مکان انجام مطالعه
۴۸.....	۲-۳- طراحی مطالعه
۴۹.....	۲-۴- مواد شیمیایی، وسایل آزمایشگاهی، دستگاه ها و حیوانات مورد استفاده در این پژوهش
۴۹.....	۲-۴-۱- مواد شیمیایی
۵۰.....	۲-۴-۲- تجهیزات دستگاهی
۵۲.....	۲-۴-۳- حیوانات آزمایشگاهی
۵۳.....	۲-۵- نانوذرات نقره و زخم پوش هیدروژل مورد استفاده
۵۳.....	۲-۵-۱- تهیه نانوذرات نقره
۵۳.....	۲-۵-۲- زخم پوش های هیدروژل حاوی نانوذرات نقره
۵۴.....	۲-۶- بررسی اثر سمیت حیوانی هیدروژل
۵۴.....	۲-۷- بررسی زیست سازگاری هیدروژل به صورت درون تن
۵۵.....	۲-۸- بررسی اثر ترمیم زخم هیدروژل
۵۵.....	۲-۹- روش تجزیه و تحلیل داده ها
۵۶.....	۳- فصل سوم: نتایج
۵۷.....	۳-۱- بررسی سمیت حیوانی و زیست سازگاری هیدروژل
۵۷.....	۳-۱-۱- بررسی فاکتورهای خونی و بیوشیمیایی هیدروژل PLAG-Alla
۵۹.....	۳-۱-۲- بررسی زیست سازگاری هیدروژل بر اندام های کلیه، کبد و طحال حیوانات
۶۱.....	۳-۲- بررسی بافت شناسی زخم
۶۲.....	۳-۳- بررسی ترمیم زخم هیدروژل به صورت درون تن
۶۲.....	۳-۳-۱- اندازه گیری مساحت زخم

۶۶	فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری
۶۷	۱-۴ - بحث و بررسی متون مربوط به زخم و درمان آن
۶۸	۲-۴ - مطالعات مربوط به اثرات بالینی پانسمان های نانوذرات نقره در ترمیم زخم
۷۰	۳-۴ - مطالعات مربوط به پلی وینیل الکل و بهبود زخم
۷۲	۴-۴ - مطالعات مربوط به نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید
۷۴	۵-۴ - بررسی زیست سازگاری و سمیت حیوانی هیدروژل
۷۴	۶-۴ - مطالعات بررسی ترمیم زخم هیدروژل به صورت درون تن
۷۵	۷-۴ - نتیجه گیری
۷۵	۸-۴ - محدودیت ها
۷۵	۹-۴ - پیشنهادات
۷۶	منابع و مأخذ

AC :Activated Carbon

AD :Advanced Dressings

ADs :Advanced Dressings

ADSCs :Adipose-Derived Stem Cells

AMPs :Antimicrobial Peptides

AgNPs : Silver Nanoparticles

CRISPR : Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeats

ECM :Extracellular Matrix Deposition

EGF : Epidermal Growth Factor

EMT :Electromagnetic Therapy

EpSC :Epidermal Stem Cells

ESCs : Embryonic Stem Cells

FDA :Food and Drug Administration

FGF : Fibroblast Growth Factor

GAG : Glycosaminoglycan

HA: Hyaluronic Acid

IL-1 β :Interleukin-1 β

iPSCs :Induced Pluripotent Stem Cells

JEB :Junctional Epidermolysis Bullosa

MDGF :Macrophage-Derived Growth Factor

MMPs :Metalloproteinases

NPs :Nanoparticles

NPWT :Negative Pressure Wound Therapy

PDGF :Platelet-Derived Growth Factor

PHMB :Polyhexanide And Betaine

ROS :Reactive Oxygen Species

SCs :Silver Cores

SDF-1 :Stromal Cell-Derived Factor 1

TALEN :Transcription Activator-Like Nuclease Effector

TA :Tannic Acid

TDs :Traditional Dressings

TGF- β :Transforming Growth Factor-beta

TiO₂ :titanium dioxide

TNF α :Tumor Necrosis Factor α

ZFN : Zinc Nuclease Finger

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴۷.....	جدول ۱-۲- فهرست مواد و وسایل مصرفی
۴۸.....	جدول ۲-۲- فهرست دستگاه های مورد استفاده

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- اثرات استرس بر بهبود زخم.	۱۱
شکل ۲-۱- اثرات بالقوه دیابت بر بهبود زخم.	۱۳
شکل ۳-۱- استراتژی های درمانی پانسمان های هیدروژل ضد التهابی.	۲۵
شکل ۴-۱- ساختار شیمیایی ترکیبات پلی فنولی.	۲۷
شکل ۵-۱- تصویر شماتیکی از هیدروژل پاسخگوی گونه های اکسیژن فعال (ROS) با داروهای درمانی برای درمان زخم های آلوده به باکتری.	۳۱
شکل ۶-۱- تصویر شماتیکی از تهیه نانوذرات نقره اصلاح شده با تانیک اسید به عنوان عامل کاهنده.	۳۴
شکل ۱-۲- تصویر شماتیکی از مراحل انجام مطالعه.	۴۹
شکل ۲-۲- شماتیکی از دستگاه های استفاده شده در این کار تحقیقاتی.	۵۰
شکل ۳-۲- تصویری از مدل حیوانی استفاده شده در این کار تحقیقاتی.	۵۷
شکل ۱-۳- بررسی فاکتورهای خونی و بیوشیمیایی حیوانات، (ns; nonsignificant)	۵۸
شکل ۲-۳- بررسی زیست سازگاری اندام های کلیه، کبد و طحال حیوان در گروه های فیلم و هیدروژل های شکل ۳-۳- تصویر بافت شناسی با H&E از ترمیم زخم پوستی در حیوانات تحت درمان با فیلم، هیدروژل های PAg، PLAG و PLAG-Alla در طی دوره درمان ۱۴ روزه.	۵۹
شکل ۴-۳- عکس های گرفته شده از محل زخم در روز های ۰، ۳، ۷ و ۱۴ در حیوانات تحت درمان با فیلم، هیدروژل های PAg، PLAG و PLAG-Alla در طی دوره درمان ۱۴ روزه.	۶۲
شکل ۵-۳- نمودار مساحت باقیمانده زخم در حیوانات تحت درمان با فیلم و هیدروژل های PAg، PLAG و PLAG-Alla با استفاده از نرم افزار ImageJ (n=3; mean \pm SD)	۶۳