

اللَّهُ
الْكَرِيمُ
الْحَمِيدُ



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
پایان نامه کارشناسی ارشد

آقای سعید پرهام رشته قارچ شناسی پزشکی پایان نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان
« طراحی و ارزیابی سیستم انتقال فلوکونازول بر پایه فیلم های پلی وینیل الکل و کیتوزان
برای درمان کاندیدیازیس جلدی در مدل حیوانی » در تاریخ ۱۳۹۳/۱۱/۷ ارائه کردند.
بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای
تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنند. ۴۲۴۲

امضاء	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دکتر شهلا رودبار محمدی	استاد راهنمای اصلی
	دکتر فریبا گنجی	استاد راهنمای دوم
	دکتر شیرین شهبازی	استاد ناظر
	دکتر محمد قهری	استاد ناظر
	دکتر معصومه شمس قهفرخی	نماینده تحصیلات تکمیلی

آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عنوانین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی یا هم‌اکنونی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می‌باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می‌باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب سعید پرهام دانشجوی رشته قارچ‌شناسی پزشکی ورودی سال تحصیلی ۱۳۹۱ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا

تاریخ

۹۴، ۱۱، ۱۲

آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:
"کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته قارچ شناسی پزشکی است که در سال ۱۳۹۳ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر شهلا رودبار محمدی و دکتر فریبا گنجی از آن دفاع شده است."

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.

ماده ۶: اینجانب سعید پرهام دانشجوی رشته قارچ شناسی پزشکی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا



سعید پرهام ۹۴، ۱۱، ۱۳



پایان نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته قارچ شناسی پزشکی

عنوان

طراحی و ارزیابی سیستم انتقال فلوکونازول بر پایه فیلم های پلی وینیل
الکل و کیتوزان برای درمان کاندیدیازیس جلدی در مدل حیوانی

نگارش

سعید پرهام

اساتید راهنما

دکتر شهلا رودبار محمدی و دکتر فریبا گنجی

تقدیم به :

پدرم

کوهی استوار و حامی من در تمام مراحل زندگی.

مادرم

دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر.

خواهر و برادران عزیزم

که وجودشان شادی بخش و صفایشان مایه آرامش من است.

تشکر و قدردانی

سپاس ایزد منان را که به من نعمت زیستن و فرصت آموختن عطا کرد.

سپاس فراوان از:

استاد بزرگوارم سرکار خانم دکتر شهلا رودبار محمدی، که از ابتدای راه با راهنمایی‌های ارزشمند مرا در نگارش این تحقیق یاری نمودند.

استاد گرامی سرکار خانم دکتر فریبا گنجی، که همواره راهنما و راهگشای نگارنده در اتمام و اکمال این اثر بوده‌اند.

اساتید محترم گروه قارچ‌شناسی پزشکی، جناب آقای دکتر یادگاری و سرکار خانم دکتر شمس که در محضر ایشان کسب علم و اخلاق نموده‌ام.

کارشناس محترم گروه قارچ‌شناسی پزشکی، سرکار خانم رازقی که در فراهم آوردن امکانات و تجهیزات مرا یاری نموده‌اند.

چکیده

کاندیدا آلبیکنس یک قارچ آندوژن است که به شکل سلول‌های مخمری و رشته‌ای رشد می‌کند و عامل عفونت‌های فرصت طلب می‌باشد. با توجه به عوارض جانبی ناشی از مصرف خوراکی فلوکونازول از قبیل التهاب مجاری گوارشی و عوارض کبدی که جامعه درگیر آن می‌باشد، می‌توان رویکرد جدیدی در استعمال این دارو اتخاذ کرد. در تداوم عفونت‌ها به نظر می‌رسد مقاومت به فلوکونازول و مقاومت متقاطع نسبت به سایر آژول‌ها، از جمله موارد گسترش عفونت است. هدف از انجام این مطالعه طراحی و تهیه یک سیستم جهت انتقال موضعی دارو بوده است.

در این مطالعه فیلم‌های ترکیبی پلی وینیل الکل و کیتوزان با نسبت‌های مختلف حاوی فلوکونازول از نظر تحویل موضعی دارو در مدل موشی مورد ارزیابی قرار گرفتند. فیلم‌ها از نظر تورم پذیری، میزان انتقال بخار آب، میزان تبلیور، سازگاری زیستی و خاصیت ضد میکروبی ارزیابی شدند. برای سنجش رهایش دارو در شرایط *In vitro* از روش UV-VIS اسپکتروفتومتر استفاده گردید. همچنین برای ارزیابی اثر درمانی فیلم‌ها، کاندیدیازیس جلدی در موش‌های *balb/c* به عنوان یک مدل در نظر گرفته شد. به منظور ایجاد کاندیدیازیس جلدی در موش از سوسپانسیون کاندیدیایی به غلظت 1×10^6 cfu/ml استفاده گردید. در این مطالعه ۴۸ سر موش در ۸ گروه ۶ تایی شامل: ۱. گروه درمان شده با فیلم (۱:۰) ۲. گروه درمان شده با فیلم (۳:۱) ۳. گروه درمان شده با فیلم (۱:۱) ۴. گروه درمان شده با فیلم (۳:۱) ۵. گروه درمان شده با فیلم (۰:۱) ۶. گروه درمان شده با محلول فلوکونازول ۰/۲٪ ۷. گروه غیر عفونی بدون درمان ۸. گروه عفونی بدون درمان بودند. ارزیابی میزان عفونت به وسیله روش هیستوپاتولوژیکی صورت گرفت. برای ارزیابی هیستوپاتولوژیک، در پایان دوره درمان (روز سوم درمان) پوست تمام موش‌ها در موضع عفونت بریده شد و پس از طی مراحل آماده سازی با روش‌های H&E و PAS رنگ آمیزی و مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج نشان داد افزایش غلظت کیتوزان و کاهش غلظت پلی وینیل الکل باعث افزایش تورم پذیری فیلم‌ها می‌شود و در مقابل تغییر نسبت پلیمرها تأثیری بر میزان انتقال بخار آب نداشت. آزمون پراش اشعه ایکس نشان داد کیتوزان از ساختار شبه آمورف تشکیل شده و در مقابل پلی وینیل الکل دارای یک ساختار کریستالی خاص است. همچنین میزان رهایش فلوکونازول با افزایش غلظت کیتوزان افزایش یافت به طوری که فیلم کیتوزان خالص (۱:۰) ۹۳٪ دارو را در مدت ۶ ساعت آزاد کرد. از ارزیابی هیستوپاتولوژیکی موش‌ها چنین می‌توان نتیجه گرفت که درمان کاندیدیازیس جلدی توسط فیلم‌های تهیه شده به مدت سه روز موفقیت آمیز بوده است.

کلمات کلیدی: کاندیدیازیس، فلوکونازول، کیتوزان، پلی وینیل الکل، سامانه انتقال.

فهرست مطالب

فصل اول : مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

- ۱-۱. عفونتهای قارچی ۲
- ۲-۱. کاندیدیازیس ۲
- ۱-۲-۱. سندرمهای کاندیدیازیس جلدی ۳
- ۳-۱. دارو رسانی از طریق پوست ۴
- ۴-۱. ساختار پوست انسان ۵
- ۱-۴-۱. اپیدرم غیر زنده یا لایه شاخی ۶
- ۲-۴-۱. اپیدرم زنده ۶
- ۳-۴-۱. درم ۶
- ۵-۱. مزیت‌های نظری مسیر انتقال پوستی ۶
- ۶-۱. بهینه سازی جذب پوستی ۷
- ۷-۱. نانوذرات و دارورسانی از طریق پوست ۹
- ۱-۷-۱. مزایای دارو رسانی موضعی از طریق پوست ۹
- ۲-۷-۱. ویژگی‌های عبور از پوست ۱۰
- ۳-۷-۱. مکانیسم‌های عبور از پوست ۱۰
- ۸-۱. اتوزوم و کاربرد آن در دارورسانی پوستی ۱۱
- ۹-۱. نانوذرات هیدروژل در دارورسانی ۱۲
- ۱۰-۱. طبقه بندی هیدروژل ها ۱۴
- ۱-۱۰-۱. نانوذرات هیدروژل (نانوژل) ۱۴
- ۱۱-۱. کیتوزان ۱۵

۱۵	۱-۱۱-۱. تاریخچه کیتوزان
۱۵	۲-۱۱-۱. خواص کیتوزان
۱۵	۱-۲-۱۱-۱. خواص شیمیایی
۱۶	۲-۲-۱۱-۱. خواص فیزیکوشیمیایی
۱۶	۳-۲-۱۱-۱. خواص بیولوژیکی
۱۷	۱۲-۱. مروری بر مطالعات گذشته

فصل دوم : مواد و روشها

۲۰	۱-۲. تهیه فیلم
۲۱	۲-۲. ارزیابی فیلمها
۲۱	۱-۲-۲. میزان ضخامت فیلم
۲۱	۲-۲-۲. میزان تورم پذیری فیلم
۲۲	۳-۲-۲. میزان انتقال بخار آب
۲۲	۴-۲-۲. آنالیز پراش اشعه ایکس
۲۳	۵-۲-۲. ارزیابی زیست سازگاری فیلمها
۲۳	۱-۵-۲-۲. روش MTT
۲۴	۲-۵-۲-۲. روش تهیه رنگ MTT
۲۴	۳-۵-۲-۲. نحوه انجام روش MTT
۲۵	۶-۲-۲. کنترل رهش دارو در شرایط In vitro
۲۵	۱-۶-۲-۲. تهیه محلولهای استاندارد و منحنی کالیبراسیون
۲۵	۲-۶-۲-۲. اندازه گیری رهش دارو
۲۶	۷-۲-۲. ارزیابی خواص ضد میکروبی فیلمها
۲۷	۳-۲. تهیه ارگانسیم جهت تلقیح

- ۲۷..... ۱-۳-۲. طرز تهیه محیط کشت و محلولهای مورد نیاز.
- ۲۷..... ۱-۱-۳-۲. طرز تهیه محیط کشت سابورو دکستروز آگار.
- ۲۸..... ۲-۱-۳-۲. طرز تهیه بافر فسفات سالین (PBS).
- ۲۸..... ۲-۳-۲. تهیه سوسپانسیون قارچی.
- ۲۸..... ۴-۲. مدل حیوانی.
- ۲۹..... ۱-۴-۲. بیهوشی.
- ۲۹..... ۲-۴-۲. ایجاد زخم.
- ۲۹..... ۳-۴-۲. عفونی کردن.
- ۳۰..... ۴-۴-۲. گروه بندی مدل حیوانی.
- ۳۱..... ۵-۴-۲. مراقبت ویژه.
- ۳۱..... ۶-۴-۲. ارزیابی هیستوپاتولوژی.
- ۳۲..... ۱-۶-۴-۲. روش انجام مراحل مختلف هیستوپاتولوژی.
- ۳۲..... ۲-۶-۴-۲. مرحله فیکس کردن بافتها.
- ۳۲..... ۳-۶-۴-۲. طرز تهیه فرمالین ۱۰٪.
- ۳۲..... ۴-۶-۴-۲. مراحل پاساژ بافتی.
- ۳۶..... ۵-۶-۴-۲. رنگ آمیزی.

فصل سوم : نتایج

- ۴۱..... ۱-۳. میزان ضخامت فیلمها.
- ۴۱..... ۲-۳. نتایج حاصل از میزان تورم پذیری فیلمها.
- ۴۲..... ۱-۲-۳. نتایج آنالیز آماری دادههای بدست آمده از آزمایش میزان تورم پذیری.
- ۴۲..... ۳-۳. نتایج حاصل از میزان انتقال بخار آب.
- ۴۳..... ۱-۳-۳. نتایج آنالیز آماری دادههای بدست آمده از روش WVTR.

۴۳	نتایج حاصل از ارزیابی زیست سازگاری فیلمها به روش MTT
۴۴	نتایج آنالیز آماری دادههای بدست آمده از روش MTT
۴۴	نتایج حاصل از XRD
۴۶	نتایج حاصل از رهائش دارو در شرایط In vitro
۴۶	نتایج حاصل از منحنی کالیبراسیون
۴۷	نتایج حاصل از رهائش فلوکونازول
۴۸	نتایج حاصل از تست ضد میکروبی
۵۰	نتایج حاصل از ارزیابی هیستوپاتولوژی

فصل چهارم : بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها

۵۵	بحث
۶۲	پیشنهادات
۶۳	فهرست منابع و مآخذ
۶۹	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

۴۱.....	جدول ۱-۳
۴۸.....	جدول ۲-۳
۴۹.....	جدول ۳-۳

فهرست نمودارها

- نمودار ۱-۳ میزان تورم پذیری فیلم‌ها پس از ۱۰ دقیقه ۴۲
- نمودار ۲-۳ میزان انتقال بخار آب پس از ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت ۴۳
- نمودار ۳-۳ بقای نسبی سلول‌های اپی تلیال کشت شده در مجاورت فیلم‌های ترکیبی کیتوزان و پلی وینیل الکل ۴۴
- نمودار ۴-۳ شمای XRD از فیلم با نسبت (۱:۰) ۴۶
- نمودار ۵-۳ شمای XRD از فیلم با نسبت (۳:۱) ۴۶
- نمودار ۶-۳ شمای XRD از فیلم با نسبت (۱:۱) ۴۶
- نمودار ۷-۳ شمای XRD از فیلم با نسبت (۱:۳) ۴۷
- نمودار ۸-۳ شمای XRD از فیلم با نسبت (۰:۱) ۴۷
- نمودار ۹-۳ منحنی کالیبراسیون فلوکونازول ۴۸
- نمودار ۱۰-۳ رهایش فلوکونازول از فیلم‌های ترکیبی فلوکونازول و پلی وینیل الکل ۴۹

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱ مسیر انتقال پوستی ۸
- شکل ۲-۱ راه‌های عبور ذرات از طریق پوست ۱۱
- شکل ۳-۱ اتوزوم ۱۲
- شکل ۱-۲ دستگاه XRD مدل X'pert MPD ۲۳
- شکل ۲-۲ دستگاه سل دیفیوژن ۲۶
- شکل ۳-۲ روش Pour plate ۲۷
- شکل ۴-۲ ایجاد زخم در موش ۲۹
- شکل ۱-۳ تست ضد میکروبی در مقابل فیلم‌ها ۵۰
- شکل ۲-۳ تست ضد میکروبی در مقابل دیسک‌های استاندارد ۵۰
- شکل ۳-۳ هیستوپاتولوژی از پوست موش‌های گروه شاهد با رنگ آمیزی PAS و بزرگنمایی عدسی ۴۰ ۴۰
- ۵۱ ۵۱
- شکل ۴-۳ هیستوپاتولوژی از پوست موش‌های گروه شاهد با رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی عدسی ۴۰ ۴۰
- ۵۲ ۴۰
- شکل ۵-۳ هیستوپاتولوژی از پوست موش‌های گروه کنترل منفی با رنگ آمیزی PAS و بزرگنمایی ۴۰ ۴۰
- ۵۲ ۴۰
- شکل ۶-۳ هیستوپاتولوژی از پوست موش‌های گروه درمان شده با فیلم (۱:۱) حاوی فلوکونازول با رنگ آمیزی PAS و بزرگنمایی ۴۰ ۴۰
- ۵۳ ۴۰
- شکل ۷-۳ هیستوپاتولوژی از پوست موش‌های گروه درمان شده با فیلم (۱:۱) حاوی فلوکونازول با رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی ۴۰ ۴۰
- ۵۴ ۴۰

فصل اول :

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱. عفونت‌های قارچی

افزایش بروز عفونت‌های قارچی، به طور هشدار دهنده‌ای متخصصان مراقبت‌های بهداشتی را به چالشی بزرگ کشانده است. این افزایش بطور مستقیم در ارتباط با افزایش افراد دچار نقص ایمنی می‌باشد که ناشی از شیمی درمانی و استفاده از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی است. HIV و سایر بیماری‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی نیز در این مشکل نقش دارند. عفونت‌های قارچی، سطح و زیر جلد، بافت‌های کراتینی و غشاهای مخاطی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برخی از بیماری‌های پوستی میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان مبتلا می‌کنند. اگرچه این بیماری‌ها بندرت زندگی فرد را تهدید می‌کنند در مواردی می‌توانند اثرات سوء در کیفیت زندگی افراد داشته باشند و در برخی شرایط به افراد دیگر سرایت کنند یا به فرم تهاجمی تبدیل شوند.

عفونت‌های قارچی سیستمیک ممکن است بوسیله ارگانسیم‌های فرصت طلب در افراد نقص ایمنی یا بوسیله ارگانسیم‌های مهاجم اندمیک ایجاد شود. عفونت‌های سیستمیک می‌توانند تهدید کننده زندگی و با عوارض و مرگ و میر بالایی همراه باشند [۱].

۱-۲. کاندیدیازیس

گونه‌های کاندیدا در همه جا پراکنده اند و بسیاری از آنها پاتوژن‌های قارچی شایع اند که می‌توانند انسان را تحت تأثیر قرار دهند [۲]. مدت‌های طولانی کاندیدا آلبیکنس به عنوان عامل اصلی کاندیدیازیس در نظر گرفته می‌شد اما در دهه‌های اخیر شیوع گونه‌های دیگر از قبیل کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کفیر، کاندیدا تروپیکالیس و دیگر گونه‌های غیر آلبیکنسی رو به افزایش است [۳]. گونه‌های کاندیدا طیف وسیعی از بیماری‌ها را از عفونت‌های جلدی مخاطی تا

عفونت‌های مهاجم از قبیل کاندیدیازیس کبد و طحال، پریتونیت کاندیدایی و کاندیدیازیس سیستمیک ایجاد می‌کنند. بیماران بستری در ICU که جراحی شده اند هدف اولیه برای عفونت‌های قارچی بیمارستانی ناشی از گونه‌های کاندیدا می‌باشند [۴].

۱-۲-۱. سندرم‌های کاندیدیازیس جلدی

- **کاندیدیازیس جلدی منتشر:** یک فرم غیر معمول از کاندیدیازیس جلدی می‌باشد که به شکل بثورات منتشر بیشتر در تنه، قفسه سینه و اندام‌های تحتانی آشکار می‌شود. در این فرم بیمار دارای سابقه خارش منتشر و با شدت بیشتر در مقعد، بغل، دست‌ها و پاها است.
- **اینترتریگو:** بیشتر در نواحی که پوست فرد با یکدیگر در تماس باشد و نواحی گرم و مرطوب بدن ایجاد می‌شود و بثورات قرمز رنگ خارش دار رخ می‌دهد.
- **ضایعات پیشرونده پوست:** ضایعات پوستی در حدود ۱۰٪ از بیماران مبتلا به کاندیدیازیس منتشر و کاندیدی می‌رخ می‌دهد. ضایعات معمولاً به شکل اریتما و ماکرودول با مرزهای گسسته دیده می‌شود. در آزمایش مستقیم نمونه‌های بیوپسی سلول‌های مخمری، هایف و سودوهایف دیده می‌شود و کشت ۵۰٪ از موارد برای گونه‌های کاندیدا مثبت است.
- **فولیکولیت:** عفونت عمده در فولیکول‌های مو یافت می‌شود و بندرت می‌تواند تبدیل به عفونت گسترده شود.
- **پارونیشیا و اونیکومایکوزیس:** پارونیشیا و اونیکومایکوزیس بیشتر در افرادی که دست-هایشان در تماس با آب می‌باشد و افراد مبتلا به دیابت ملیتوس رخ می‌دهد. بیمار سابقه منطقه دردناک در اطراف، زیر و بستر ناخن خواهد داشت. در معاینه فیزیکی ناحیه‌ای از التهاب دیده می‌شود که همراه با گرمی و قرمزی می‌باشد و ممکن است به زیر ناخن گسترش یابد. در نهایت منجر به افزایش ضخامت ناخن، برآمدگی، تغییر رنگ و بعضاً از دست دادن ناخن می‌شود [۵].

امروزه با توجه به عوارض جانبی ناشی از مصرف خوراکی فلوکونازول از قبیل التهاب مجاری گوارشی و عوارض کبدی که امروزه جامعه درگیر آن می‌باشد، باید رویکرد جدیدی در استعمال این دارو اتخاذ کرد. از این رو پروتکل‌های درمانی بیشتر به سمت استفاده از استراتژی‌هایی می‌باشد که حتی الامکان دارو به صورت هدفمند در دسترس سلول‌های قارچی قرار گیرد.

هدف از این مطالعه استفاده از فیلم‌های پلی وینیل الکل (PVA) و کیتوزان می‌باشد که به عنوان یک نگهدارنده و انتقال دهنده موجب رهایش دارو به صورت موثر و مستمر به سمت موضع هدف می‌باشد.

۱-۳. دارو رسانی از طریق پوست

اگرچه برخی از داروها دارای اثرات جانبی می‌باشند که در هیچ دُزی قابل حذف نیست برخی داروها اثرات نامطلوبی را نشان می‌دهند که به طور خاص در ارتباط با روش مصرف آن می‌باشد.

یکی از تلاش‌های اخیر در حذف برخی از مشکلات داروهای رایج، توسعه سیستم‌های انتقال جلدی می‌باشد.

مصرف خوراکی داروها برای قرن‌ها بکار گرفته شده است و اخیراً به شکل قرص‌ها و کپسول‌ها استفاده می‌شوند. داروهای قابل تزریق تقریباً از ۱۳۰ سال قبل بوجود آمدند اما زمانی به شکل یک روش قابل قبول در آمدند که پیشرفت‌هایی در فهم بهتر از استریلیزاسیون صورت گرفت.

همچنین استعمال موضعی قرن‌ها برای درمان عفونت‌های پوستی بکار گرفته شده است. درمان موضعی، نفوذ دارو به خارجی‌ترین لایه‌های پوست برای درمان موضع عفونت با هدف کاهش تجمع سیستمیک دارو می‌باشد.

سیستم انتقال جلدی دارو از دهه ۱۹۵۰ در ایالات متحده بکار گرفته شده است. نفوذ جلدی یا جذب پوستی دارو می‌تواند به عنوان عبور یک ماده از قبیل دارو از خارج پوست به وسیله لایه‌های متنوع آن به جریان خون تعریف شود. زمانی که دارو به صورت سیستمیک مصرف شود می‌تواند اثرات جانبی ناخواسته یا اثرات سمی ایجاد کند. مسلماً هر دُز دارویی در پزشکی دارای جایگاه خاص خود

می‌باشد اما برخی از دزهای مصرفی در سیستم انتقال جلدی مزایای متمایزی را نسبت به روش‌های قدیمی دارد.

امروزه مزایا و معایب سیستم‌های انتقال جلدی دارو مشخص شده است. مزایای این سیستم‌ها عبارتند از: جلوگیری از برخورد سیستم گوارش با مواد شیمیایی، عدم ایجاد ناراحتی معده و دیگر موارد فیزیولوژیکی منع مصرف خوراکی، این سیستم می‌تواند جذب کافی از داروهای خاصی را فراهم آورد، پذیرش درمان از جانب بیمار افزایش می‌یابد، سیستم از تاثیر انتقال اولیه دارو جلوگیری می‌کند، سیستم باعث کاربرد مؤثر داروهای با نیمه عمر کوتاه می‌شود، امکان مصرف داروهایی با پنجره درمانی محدود را مهیا می‌سازد، سطوح پلاسمایی داروهای بسیار قوی را کنترل می‌کند و در موارد بروز توکسیسیتی، مصرف دارو می‌تواند به سرعت قطع شود.

معایب این سیستم شامل: داروهایی که به سطوح خونی بالایی احتیاج دارند نمی‌توانند مصرف شوند، گاهی ممکن است فاقد چسبندگی لازم برای اتصال به سطوح مختلف پوست باشد، دارو یا فرمول دارویی می‌تواند موجب تحریک یا حساسیت پوستی شود، پچ‌ها ممکن است اشکالاتی را در پوشیدن لباس ایجاد کنند، استفاده از این سیستم ممکن است برای تمام بیماران مقرون به صرفه نباشد. در توسعه سیستم‌های انتقال جلدی یک سری از عوامل مرتبط باید مورد توجه قرار گیرند. این عوامل می‌توانند به پنج بخش کلی تقسیم شوند: زیست‌فعالی دارو، ویژگی‌های پوست، فرمولاسیون، چسبندگی و طراحی سیستم. انتقال دارو از طریق پوست فرایند پیچیده‌ای می‌باشد که فاکتورهای زیادی نفوذ آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای فهم بهتر وضعیت باید موارد زیر در نظر گرفته شود: ساختار پوست و ویژگی‌های آن، نفوذ مولکولی، رابطه فیزیکوشیمیایی با پوست و بستر انتقال، بستر یا سیستم انتقال ماده نفوذ کننده را حمل می‌کند، همچنین ترکیب پوست، ماده نفوذ کننده و سیستم انتقال به عنوان کل مجموعه در نظر گرفته می‌شود.

۱-۴. ساختار پوست انسان

پوست از سه لایه اصلی تشکیل شده است: