

# مطالعه‌ی تجربی اثر کوآنزیم Q10 بر روی ترمیم زخم سوختگی قرنیه در خرگوش

ابراهیم امیری<sup>۱</sup>، علیرضا جهاننیده<sup>۲\*</sup>، پرویز تاجیک<sup>۳</sup>، سعید حصارکی<sup>۴</sup>

## چکیده

هدف از این مطالعه ارزیابی تجربی تاثیر کوآنزیم Q10 بر روی ترمیم زخم سوختگی شیمیایی قرنیه در خرگوش بود. در این تحقیق از ۲۰ سر خرگوش نیوزلندی بالغ سالم با میانگین وزنی ۲ کیلوگرم و یک محدوده‌ی سنی استفاده شد. پیش از شروع مطالعه همه‌ی حیوانات به مدت یک هفته در محیطی با شرایط یکسان و دسترسی آزادانه به آب و غذای استاندارد پلیت شده و همچنین برنامه‌ی نور دهی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی برای آنها اعمال شد. پس از القای بیهوشی کامل، چشم چپ هر کدام از خرگوش‌ها با ۲ قطره تتراکاین ۰/۵ درصد آغشته شد و زخم قرنیه در چشم چپ هر یک از خرگوش‌ها ایجاد شد و پس از ایجاد سوختگی برای اطمینان از یکسان بودن زخم‌ها رنگ آمیزی چشم با فلوسئین انجام شد. بعد از آن خرگوش‌ها را به ۴ گروه ۵ تایی آزمایش I، آزمایش II، آزمایش III و کنترل تقسیم شدند. در گروه آزمایش 2: I میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، گروه آزمایش 5: II میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، گروه آزمایش 10: III میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بلافاصله در روز جراحی تا ۲۱ روز بعد از جراحی روزانه کوآنزیم Q10 گاوآز شد و در گروه شاهد مساوی با سایر گروه‌ها آب مقطر گاوآز شد. در پایان هفته‌ی سوم حیوانات بیهوش شده و عمل برداشت کره‌ی چشم انجام شد. نمونه‌ها در محلول بافر فرمالین خنثی ۱۰ درصد فیکس و با میکروتوم به قطعات ۵ μm برش داده شد. همه‌ی برش‌ها با رنگ آمیزی هماتوکسین و اتوزین (H&E) رنگ شد و زیر میکروسکوپ نوری جهت میزان عروق زایی، ادم استروما، نظم رشته‌های کلاژن و همچنین واکنش‌های التهابی بررسی شدند. بر اساس نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد کوآنزیم Q10 در ترمیم زخم سوختگی شیمیایی قرنیه موثر بوده و دوز ۱۰ میلی گرم با توجه به نتایج پاتولوژی تاثیر بهتری داشته باشد.

واژگان کلیدی: کوآنزیم Q10، زخم قرنیه، خرگوش، سوختگی شیمیایی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۴/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۲۱

## مقدمه

چشم عضوی حساس و حیاتی است. این عضو حساس، به وسیله‌ی پوشش‌ها و ساختارهای دفاعی از محیط خارج و عوامل آسیب‌رسان حفاظت می‌شود. اگر به قرنیه آسیب برسد و زخم در این بخش چشم ایجاد شود، بینایی موجود به خطر می‌افتد و درمان این موارد ضروری به نظر می‌رسد. زخم قرنیه یکی از بیماری‌های به نسبت شایع چشم می‌باشد که در اثر تروما، مواد شیمیایی و با دخالت برخی عوامل باکتریایی، ویروسی و کلامیدیایی می‌تواند رخ دهد. سوختگی قلیایی قرنیه، جدی‌ترین و خطرناک‌ترین فرم سوختگی شیمیایی است که معمولاً پیش‌آگهی خوبی ندارد. تا امروز محققین روش‌های درمانی گوناگونی را برای درمان و جلوگیری از عوارض دائمی این سوختگی شیمیایی انجام دادند. این دسته سوختگی‌ها باعث آسیب به قرنیه، ملتحمه و ایجاد رخم‌های عمیق قرنیه و سوراخ‌شدگی قرنیه می‌شوند. تاخیر در التیام زخم قرنیه باعث عفونی شدن و در نهایت کوری می‌شود. حداقل اثری که تاخیر در التیام قرنیه به جا می‌گذارد، کدورت دائمی آن است. بنابراین درمان و کمک به التیام سریع‌تر قرنیه و کاهش عوارض زخم قرنیه ضروری به نظر می‌رسد (۱). قرنیه ناحیه‌ای از چشم است که با ایجاد سطحی صاف و شفاف باعث می‌شود که دسته‌های نور به طور منظم به چشم وارد شوند. هر گونه آسیب به قرنیه شفافیت و

۱- دانش آموخته‌ی دکتری حرفه‌ای دامپزشکی، دانشگاه علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
۲- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران jahandeh@sbiau.ac.ir  
۳- استاد تمام گروه مامایی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
۴- استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

ها و دفاع آنتی اکسیدانی بدن تعادل وجود نداشته باشد(۹). رادیکال های آزاد اثر مخربی بر روی DNA دارند و همچنین باعث اختلال در عملکرد پروتئین ها و پراکسیداسیون چربی های غشا میشوند(۱۰). مطالعات نشان می دهد که ترکیبات آنتی اکسیدانی بر روی آسیب ناشی از رادیکال های آزاد اثر محافظتی دارند(۱۱، ۱۲). کوآنزیم Q10 یک ترکیب بنزوکینون محلول در چربی آندروژن است، که به طور طبیعی در بیشتر بافت های بدن یافت می شود و از مهم ترین مواد مورد نیاز جهت حیات و سلامتی سلول ها است که برای تولید انرژی داخل سلولی ضروری است(۱۳). کوآنزیم Q10 در داخل سلول عمدتاً درون غشای داخلی میتوکندری ها به عنوان پذیرنده ی الکترون در زنجیره ی تنفسی میتوکندری قرار دارد و به سنتز غشا کمک می کند و آنتی اکسیدانی است که بلقوه باعث پاک سازی رادیکال های آزاد می شود. همچنین به عنوان تثبیت کننده ی غشا بوده و از آغاز و ، پیشرفت پراکسیداسیون چربی در غشا جلوگیری می نماید(۱۴). کوآنزیم Q10 در تولید ATP در سلول نقش ایفا می کند و در زنجیره ی انتقال الکترون در چرخه ی تنفسی باعث انتقال الکترون ها از مولکول های احیاکننده به مولکول های پذیرنده ی الکترون در میتوکندری می شوند و بیشترین مقدار آن در غشای میتوکندری وجود دارد. کوآنزیم Q10 همچنین دارای خاصیت آنتی اکسیدانی ثابت شده است که این خاصیت حدود ۵۰ برابر بیشتر از ویتامین E است و در نتیجه از پراکسیداسیون چربی های غشا و آسیب اکسیداتیو جلوگیری می کند. کوآنزیم Q10 باعث تقلیل تولید بیش از حد TNF- $\alpha$  و NO میگردد . امروزه از کوآنزیم Q10 در درمان بیماری های اعصاب مثل آلزایمر و پارکینسون، اختلالات باروری، دیابت و بیماری های پوست استفاده می شود. همچنین ثابت شده است که عوارض جانبی کوآنزیم Q10 بسیار اندک است(۱۴-۱۹). بنظر می رسد کوآنزیم Q10 با دارا بودن

توانایی محافظت آن را از بین می برد. قرنیه کم سلول و بدون رگ است و عوامل ویروسی، باکتریایی، انگلی و قارچی متعددی می تواند سبب عفونتهای شدیدی در قرنیه شوند. در بافت شناسی، سلول های التهابی متعددی از جمله لنفوسیت، مونوسیت، نوتروفیل و ماکروفاژ در بستر قرنیه یافت می شوند(۲). زخم قلیایی قرنیه واکنش التهابی شدید تری را نسبت به آسیب های ناشی از تروما ایجاد می کند و این التهاب شدید تر می تواند با مهار رشد اپیتلیوم طبیعی باعث ایجاد اسکار یا فیروز در سطح قرنیه شود(۳). بدنبال ایجاد زخم در قرنیه، افزایش فعالیت پروتئیناز های تخریبی و کاهش فعالیت پروتئینازها باعث از هم گسیختگی سریع کلاژن و سایر اجزای خارج سلولی ماتریکس قرنیه می شود(۴). در شرایط پاتولوژیک آسیب بافت قرنیه بطور مشخصی افزایش شرایط اکسیداتیو و افزایش رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) و کاهش در اجزای سیستم آنتی اکسیدانی وجود دارد(۵). عوامل مهار کنندگی رادیکال های آزاد مانند سوپرا اکسید، ویتامین E، کاتالاز و اسید آسکوربیک در کاهش آسیب لیزر درمانی و اشعه ی ماورای بنفش در قرنیه چشم موثر می باشند(۶). یکی از مکانیسم های بیوشیمیایی بسیار مهمی که منجر به آسیب سلولی و مرگ آنها در مواجهه با عوامل شیمیایی می شود، رادیکال های آزاد قابلیت ترکیب با پروتئین ها، لیپید ها و اسید های نوکلئیک را دارند می توانند منجر به آسیب و مرگ سلولی شوند. در حالی که استفاده از مواد آنتی اکسیدان میتواند چشم را از اثرات مخرب رادیکال های آزاد محافظت کند(۷). رادیکال های آزاد در طی متابولیسم های طبیعی سلول های بدن تولید می شوند و اگر تولید رادیکال های آزاد بیشتر از ظرفیت دفاعی آنتی اکسیدان ها باشد، موجب بروز استرس اکسیداتیو و پاسخ های غیر قابل برگشت مانند نکروز یا آپوپتوز در سلول زنده می شوند(۸). استرس اکسیداتیو به شرایطی گفته می شود که بین تولید اکسیدان

به منظور ایجاد بیهوشی از کتامین ۱۰ درصد (Alfasan-Netherland) به میزان ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین ۲ درصد (Alfasan-Netherland) به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی استفاده گردید. پس از بیهوشی کامل چشم چپ هر کدام از خرگوش‌ها، با دو قطره تتراکائین ۰/۵ درصد (دارو پخش - ایران) آغشته شد و پس از ۵ دقیقه کاغذ صافی (واتمن - آمریکا) مدور به قطر ۶ میلی متر که آغشته به ۳۰ میکرولیتر سود یک نرمال (مرک - آلمان) است برای مدت ۳۰ ثانیه در مرکز قرنیه قرار داده شد. پس از برداشت کاغذ صافی چشم با دو میلی لیتر نرمال سالین استریل (مرک - آلمان) شستشو داده و بلافاصله پس از ایجاد سوختگی، رنگ آمیزی چشم با فلورسئین (مرک - آلمان) برای اطمینان از یکسان بودن زخم‌ها انجام شد. برای جلوگیری از درد بعد از عمل به تمام گروه‌ها تک دوز فلونکسین مگلو مین (لابراتوار های رازک - ایران) ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی تزریق گردید.

#### گروه های مطالعه

خرگوش‌ها به چهار گروه مساوی شاهد و آزمایش I و آزمایش II و آزمایش III تقسیم شدند. (گروه آزمایش I، ۲ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن - گروه آزمایش II، ۵ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن - گروه آزمایش III، ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) بلافاصله در روز جراحی تا ۲۱ روز بعد از جراحی، روزانه کوآنزیم Q10 گاوآژ شد. در گروه شاهد مساوی با سایر گروه‌ها آب مقطر گاوآژ شد. در پایان هفته سوم حیوانات بیهوش و عمل برداشت کره چشم انجام شد. پس از جداسازی کره چشم، نمونه‌ها در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده و به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال شدند. در آزمایشگاه Corneosclera Disk از کره چشم جدا و پس از طی روند آماده سازی و تهیه

خاصیت آنتی اکسیدانی و تاثیر بر روی پیش ساز های التهابی در کاهش آسیب قرنیه موثر باشد. لذا یافتن راهکار هایی که بتوان با آنها کمک به تسریع روند بهبودی نماید همواره مورد نیاز است. در این پژوهش اثرات کوآنزیم Q10 بر روی زخم تجربی ناشی از سوختگی شیمیایی قرنیه در خرگوش مورد مطالعه قرار گرفته است.

#### مواد و روش کار

حیوانات مورد استفاده: این مطالعه از نوع تجربی بوده و تمام مراحل کار در دانشکده ی دامپزشکی واحد علوم و تحقیقات تهران انجام گرفت. مطالعه روی ۲۰ سر خرگوش سفید نیوزلندی بالغ در یک محدوده سنی و وزنی انجام شد. خرگوش‌ها از بخش تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی موسسه سرم و واکسن سازی رازی ایران تهیه و در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند. به منظور پرهیز از استرس و سازگاری حیوانات با محیط، هیچگونه آزمایشی به مدت یک هفته روی خرگوش‌ها صورت نگرفت و تمامی حیوانات تحت شرایط محیطی و تغذیه‌ای یکسان (دما، نور، رطوبت، نوع جیره غذایی و تعداد دفعات غذایی یکسان) و در چرخه روشنایی تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شد. تغذیه خرگوش‌ها با استفاده از پلت آماده مخصوص حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت و آب نیز به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار گرفت. پروتکل این مطالعه مطابق اصول اخلاقی مورد تایید کمیته‌های بین‌المللی حمایت از حقوق حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

#### داروی مصرفی

کوآنزیم Q10 مورد نیاز به صورت پودر خالص (Sigma-USA) تهیه گردید و برای خوراندن در غلظت های مختلف در سالین نرمال رقیق شده و به مدت ۲۱ روز به گروه های درمان خوراندند شد.

#### روش ایجاد زخم سوختگی قرنیه

پوششی، خیز بستره، بی‌نظمی رشته‌های کلاژن و حضور یا عدم حضور یاخته‌های التهابی مورد بررسی قرار گرفتند. تحلیل آماری داده‌ها جهت بررسی‌های آماری تحلیل نتایج پاتولوژیکی توسط بسته نرم‌افزاری SPSS-24، کلیه داده‌های کیفی تبدیل به داده‌های کمی و با معیار افزایشی ۰ تا ۳ درجه‌بندی شدند. داده‌ها با روش Kruskal wallis آنالیز شده و اختلافات در سطح  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی شدند.

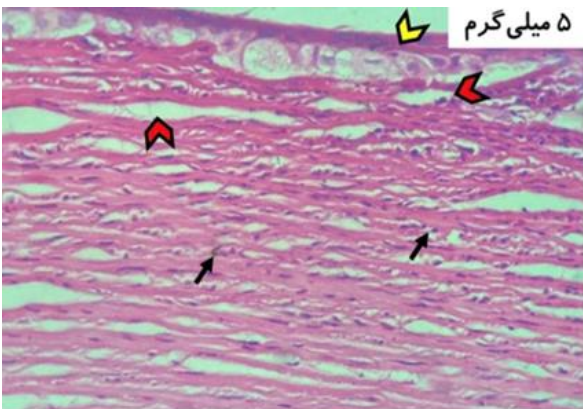
### نتایج

نتایج بررسی‌های بافت‌شناسی در شکل نشان داده شده است. قرنیه و لیمبوس خرگوش‌های گروه ۱۰ میلی‌گرمی با بافت پوششی قابل مشاهده و نسبتاً ضخیم حاوی سلول‌های ردیف پایه کوچک مکعبی و سلول‌های سنگفرشی بزرگ در حال ریزش ظاهر شد. فیبرهای استرومایی به طور منظم، معمولاً با تعداد کمی کراتوسیت مرتب شده بودند. در خرگوش‌های گروه ۱۰ میلی‌گرمی، هیچ نشانه واضحی از التهاب لیمبوس یا قرنیه نشان ندادند. زخم با سود سوزآور بطور معنی‌داری در گروه‌های ۲ و ۵ میلی‌گرمی، در مقایسه با گروه کنترل و گروه ۱۰ میلی‌گرمی منجر به نئوواسکولاریزاسیون استرومایی و نفوذ سلول‌های التهابی شد. در نتیجه ضایعات آنها کمتر از گروه شاهد و بیشتر از گروه ۱۰ میلی‌گرمی بودند (شکل ۵). در خرگوش‌های تحت درمان با ۲ میلی‌گرم دارو، رشد لایه‌های بافت پوششی سطح قرنیه مختل شده و پوسته پوسته شدند، در حالی که در گروه‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی تغییرات کمتری مشاهده شد.

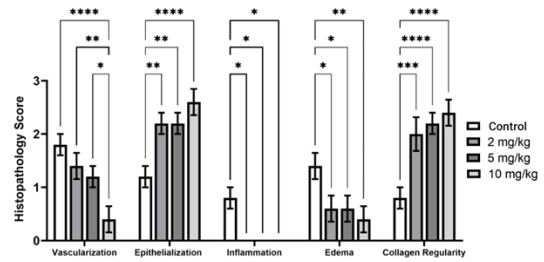
بلوک پارافینی مقاطع ۴ میکرونی تهیه و با هماتوکسیلین-اوتوزین رنگ آمیزی گردید. در درجه بندی آسیب شناختی بافتی (جدول ۱)، شاخص‌های مورد بررسی ترمیم زخم، شامل میزان عروق زایی، عدم تشکیل لایه‌های بافت

شاخص	معیار ارزیابی	امتیاز
تعداد ردیف‌های اپیتلیوم	۵ لایه و بیشتر	۳
	۳-۴ لایه	۲
	۱-۲ لایه	۱
	عدم تشکیل کامل اپیتلیوم	۰
میزان عروق زایی	عدم عروق	۰
	کم	۱
	متوسط	۲
	زیاد	۳
حضور سلول‌های التهابی	عدم حضور	۰
	اندک و پراکنده	۱
	متوسط	۲
	شدید و گسترده	۳
ادم استروما	عدم ادم	۰
	مختصر و کانونی	۱
	متوسط و کانونی	۲
	گسترده و وسیع	۳
نظم رشته‌های کلاژن	طبیعی	۳
	بی‌نظمی کم	۲
	بی‌نظمی متوسط	۱
	عدم نظم	۰

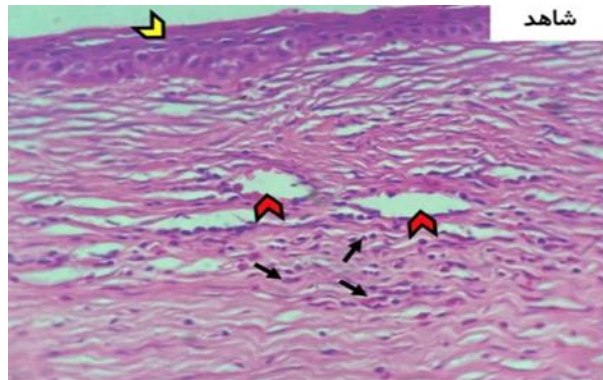
زخم با سود سوزآور بطور معنی داری در گروه ۲ میلی گرمی، در مقایسه با گروه کنترل و ۵ میلی گرمی و گروه ۱۰ میلی گرمی منجر به نئوواسکولاریزاسیون استرومایی و نفوذ سلول های التهابی شد. در نتیجه ضایعات آنها کمتر از گروه شاهد و بیشتر از گروه ۱۰ و ۵ میلی گرمی بودند. در خرگوش های تحت درمان با ۲ میلی گرم دارو، رشد لایه های بافت پوششی سطح قرنیه مختل شده و پوسته پوسته شدند.



تصویر ۴: ارزیابی بافت شناسی سوختگی قرنیه روز ۲۱ تحقیق گروه ۵ میلی گرم  
 زخم با سود سوزآور بطور معنی داری در گروه ۵ میلی گرمی، در مقایسه با گروه ۱۰ میلی گرمی منجر به نئوواسکولاریزاسیون استرومایی و نفوذ سلول های التهابی شد. در نتیجه ضایعات آنها بیشتر از گروه ۱۰ میلی گرمی بودند. نظم فیبر های استرومایی بیشتر از گروه شاهد و ۲ میلی گرمی و کمتر از گروه ۱۰ میلی گرمی بود. به طور کلی پاسخ های بهبود بخش بافتی قرنیه خرگوش های گروه ۵ میلی گرمی بیشتر از گروه شاهد و ۲ میلی گرمی و به شکل معنی داری کمتر از گروه ۱۰ میلی گرمی بود.

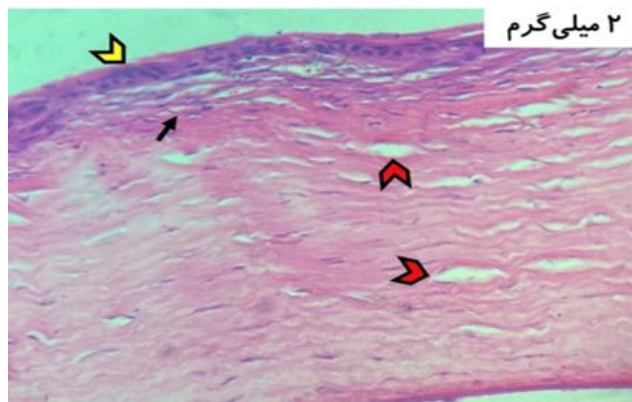


تصویر: نمودار Histopathology Score



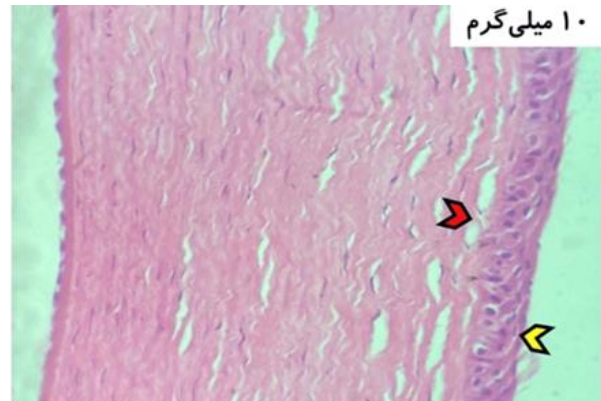
تصویر ۲: ارزیابی بافت شناسی سوختگی قرنیه روز ۲۱ تحقیق گروه شاهد

پاسخ های بهبود بخش بافتی قرنیه خرگوش های گروه شاهد بسیار کم بوده، رشد لایه های بافت پوششی سطح قرنیه نسبت به سایر گروه ها بسیار کم و مختل شده و لایه های بافت پوششی پوسته پوسته شدند، در حالی که در گروه های ۲ و ۵ و ۱۰ میلی گرمی تغییرات کمتری مشاهده شد. فیبر های استرومایی نیز به طور نامنظم تری نسبت به سایر گروه ها بودند.



تصویر ۳: ارزیابی بافت شناسی سوختگی قرنیه روز ۲۱ تحقیق گروه ۲ میلی گرم

مختلف برای ترمیم زخم قرنیه و کاهش عوارض آن صورت گرفته است ترکیبات کورتیکواستروئیدی از جمله ترکیباتی بودند که به مراتب تاثیر آنها مورد ارزیابی قرار گرفته نتایج حاصل از آن بسته به فرم و عامل زخم قرنیه و خود ترکیب کورتیکواستروئیدی آزمایش شده متفاوت بوده است که یکی از این ترکیبات پردنیزولون می باشد که در التهاب چشمی کاربرد زیادی دارد. همچنین میتوماکسیلین توانست در بهبود زخم قرنیه نقش موثر ایفا کند. در مطالعاتی که تاثیر استیل سیستین در زخم قرنیه انجام شده است، مشخص شده که هرچند این ترکیب روند ترمیم را تسریع کرده و التهاب را کاهش می دهد اما خود سبب ایجاد کدورت می گردد. این کدورت به دلیل سمی بودن و نفوذ کم دارو به لایه های زیرین است (۱۰). بدنبال ایجاد زخم در قرنیه، افزایش فعالیت پروتئیناز های تخریبی و کاهش فعالیت پروتئازها باعث از هم گسیختگی سریع کلاژن و سایر اجزای خارج سلولی ماتریکس قرنیه می شود. در شرایط پاتولوژیک آسیب بافت قرنیه بطور مشخصی افزایش شرایط اکسیداتیو و افزایش رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) و کاهش در اجزای سیستم آنتی اکسیدانی وجود دارد (۵). عوامل مهار کنندگی رادیکال های آزاد مانند سوپرا اکسید، ویتامین E، کاتالاز و اسید آسکوربیک در کاهش آسیب لیزر درمانی و اشعه ی ماورای بنفش در قرنیه چشم موثر می باشند (۶). کوآنزیم Q10، به بهبود سلامت قلب، پوست، مغز، ریه، تنظیم قند خون، درمان سرطان و کاهش میگرن کمک می کند. یکی از مکانیزم های بیوشیمیایی بسیار مهم که منجر به آسیب سلولی و مرگ آنها ر مواجهه با عوامل شیمیایی می گردد اثر رادیکال های آزاد است که قابلیت ترکیب با لیپیدها، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک را دارد و نهایتاً می تواند منجر به آسیب و مرگ سلولی شود. وجود زخم قرنیه منجر به افزایش پراکسیداسیون چربی ها و غیر فعال شدن آنزیم های آنتی اکسیدانی می شود.



تصویر ۵: ارزیابی بافت شناسی سوختگی قرنیه روز ۲۱ تحقیق گروه ۱۰ میلی گرم

قرنیه و لیمبوس خرگوش های گروه ۱۰ میلی گرمی به همراه بافت پوششی و نسبتاً ضخیم حاوی سلول های ردیف پایه کوچک مکعبی و سلول های سنگفرشی بزرگ در حال ریزش مشاهده شد. فیبرهای استرومایی همراه تعداد کمی کراتوسیت که به طور منظم مرتب شده بودند مشاهده شدند.

## بحث

سوختگی قلیایی قرنیه از خطرناک ترین فرم سوختگی های شیمیایی هستند که معمولاً پیش آگهی خوبی ندارند. تا امروز محققین روش های درمانی مختلفی را برای درمان و جلوگیری از عوارض دائمی این سوختگی شیمیایی انجام داده اند (۱). پس از آسیب شده به قرنیه سلول های اطراف ناحیه آسیب دیده اعم از اپیتلیوم، استروما و اندوتلیوم با تقسیمات سلولی و فراخوان سلول های التهابی نوتروفیل و مونوسیت ها و ماکروفاژها، تلاش می کنند تا آسیب وارده را ترمیم کنند. در نتیجه ناحیه ملتهب و ادماتوز می گردد. در بسیاری از موارد سلول های اپیتلیوم به دلیل فروپاشی غشای پایه و تراوش پروتئینازها قادر نخواهند بود اتصالات لازم جهت برگرداندن لایه ها را فراهم کند و فاصله بین سلول های اپیتلیوم و پیوند آنها سست می گردد (۳). مطالعات فراوانی جهت ارزیابی روش ها ترکیب و داروهای

۱ درصد به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل، میزان بهبود نقص این تلیال را سرعت بخشید. فنی توین موضعی ۱ درصد می تواند به عنوان درمان کمکی در ساختار بدون رگ قرنیه مورد استفاده قرار گیرد. فنی توین از طریق ازدیاد تکثیر فیبروبلاست‌ها و تولید بیش از حد کلاژن باعث پیشبرد و تسریع روند ترمیم زخم می شود (۲۲). مطالعه‌ای دیگر که توسط دکتر سید بهاره هاشم زاده همایونی و همکاران (۱۳۹۵) با موضوع بررسی مطالعه تجربی اثر متفورمین روی زخم سوختگی قرنیه در خرگوش انجام شد. این تحقیق به منظور مطالعه تجربی اثر متفورمین بر روی ترمیم زخم سوختگی قرنیه در خرگوش انجام گرفت. با توجه به مطالعات آسیب شناختی عروق زایی، میزان التهاب و ادم بستره قرنیه در خرگوش‌های تحت درمان با متفورمین در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری کاهش اما لایه‌های بافت پوششی قرنیه افزایش یافته بود. همچنین استفاده از متفورمین موجب بهبود نظم طبیعی رشته‌های کلاژن قرنیه شد. بر اساس نتایج به دست آمده گزارش کردند متفورمین اثرات مناسب و قابل قبولی بر روند التیام بخشی و ترمیم زخم قرنیه خرگوش داشته باشد (۲۳). احمدوند و همکاران نشان دادند که کوآنزیم Q10 به طور معناداری باعث توقف پراکسیداسیون لیپیدی، ترمیم مکانیزم‌های آنتی‌اکسیدانی افزایش آنزیم‌های سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز میگردد. لذا می‌توان نتیجه‌گیری کرد استفاده از این کوآنزیم به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی می‌تواند نقش موثری در کاهش آسیب سلولی داشته باشد (۲۴). در مطالعه‌ی محلوجیان و همکاران (۱۳۹۸) تحت عنوان ارزیابی تجربی تاثیر اسید فولیک بر ترمیم زخم سوختگی قرنیه در خرگوش سفید نیوزلندی گزارش کردند که با توجه به مطالعات آسیب شناسی با شاخص‌های عروق زایی، میزان التهاب و ادم بستره قرنیه در خرگوش‌های تحت درمان با اسید فولیک

پروکسیداسیون چربی‌ها و ایجاد رادیکال‌های آزاد اضافی می‌تواند موجب آسیب پروتئین یا DNA و القاء آپوپتوز در چشم شود. کوآنزیم Q10 درون سلول عمدتاً در درون غشای داخلی میتوکندری به عنوان پذیرنده الکترون در زنجیره تنفسی میتوکندریایی قرار دارد و به سنتز در غشا کمک می‌کند و عمدتاً آنتی‌اکسیدانی است که بالقوه باعث پاکسازی رادیکال‌های آزاد می‌شود. همچنین به عنوان تثبیت کننده غشا بوده و از آغاز و پیشرفت پراکسیداسیون چربی در غشای زیستی سلول جلوگیری می‌کند. کوآنزیم Q10 همچنین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی ثابت شده است که این خاصیت حدود ۵۰ برابر بیشتر از ویتامین E است و در نتیجه از پراکسیداسیون چربی‌های غشا و آسیب اکسیداتیو جلوگیری می‌کند. کوآنزیم Q10 باعث تقلیل تولید بیش از حد TNF- $\alpha$  و NO میگردد. امروزه از کوآنزیم Q10 در درمان بیماری‌های اعصاب مثل آلزایمر و پارکینسون، اختلالات باروری، دیابت و بیماری‌های پوست استفاده می‌شود. همچنین ثابت شده است که عوارض جانبی کوآنزیم Q10 بسیار اندک است (۱۳، ۱۵، ۱۷-۱۹). همچنین آلبرتینی و همکاران بیان نمودند که پروتوگلیکان‌ها خواص آنتی‌اکسیدانی را در قرنیه داشته و نشان داده که تغییرات آنتی‌اکسیدانی حساسیت بافت قرنیه را به استرس‌های اکسیداتیو افزایش می‌دهد. در مطالعات نشان داده شده آسیب‌های شیمیایی قرنیه باعث تولید رادیکال‌های سوپراکسید و آسیب قرنیه می‌گردند (۲۰). در مطالعات پترالی و همکاران نشان دادند که پس از مواجهه چشم با مواد شیمیایی، تغییرات دژنراتیو سلول‌های اپستلیال قرنیه، آسیب اپیتلیوم، ادم، تخریب کراتوسایت‌ها و ترشح سلول‌های التهابی در بافت مشاهده می‌گردد (۲۱). دکتر محمد نعیم امینی فرد و همکاران (۱۳۹۱) مطالعه‌ای با موضوع بررسی اثر قطره فنی توین ۱ درصد در بهبود سوختگی قلیایی قرنیه در مدل خرگوش انجام دادند. گزارش کردند که فنی توین موضعی

جایگزینی آن نسبت به روش های پرخطر و زمان بر جراحی، نیاز است تا بیش از پیش به آن پرداخته شود. در این مطالعه، علاوه بر معرفی چالش های موجود در روش های پزشکی کنونی و همچنین ساختار بافت قرنیه، پیشرفت های پیش بالینی و بالینی استفاده از سلول های بنیادی برای سلول درمانی نیز مرور شده است (۲۷). در مطالعه ی مسلمی و همکاران (۱۴۰۱) تحت عنوان مطالعه تجربی تاثیر سوپرناتانت پلاکتی خودی در التیام زخم سوختگی قرنیه در خرگوش انجام شد، بیان نمودند، سوپرناتانت پلاکتی به دلیل دارا بودن فاکتورهای رشد مورد نیاز جهت تکثیر، تمایز و رشد سلول های اپیتلیال لیمبوس باعث بهبود زخم قلیایی قرنیه در مدل حیوانی خرگوش می گردد (۲۸).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که گروه های تحت درمان با Q10 نتایج آسیب شناسی بهتری داشتند. به این ترتیب در گروه های درمانی التیام زخم قرنیه بهتر از سایر گروه ها انجام گرفته بود که از لحاظ عروق زایی، افزایش لایه های اپیتلیوم، کاهش میزان التهاب، کاهش ادم استروما و نظم طبیعی رشته های کلاژن نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان می داد.

نتایج فوق با نتایج تحقیقات مشابه همخوانی دارد در نهایت می توان اینطور بیان کرد که کوانزیم Q10 موثر بر کاهش عوارض ناشی از زخم قرنیه و کمک کننده به روند التیام قرنیه آسیب دیده می باشد و استفاده از آن در کنار سایر روش های درمانی برای زخم قرنیه می تواند مفید باشد.

### فهرست منابع

1. Meller D, Pires RT, Mack RJ, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology*. 2000;107(5):980-9.
2. Shimazaki J, Yang H-Y, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients

در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری کاهش نشان داد، اما لایه های بافت پوششی قرنیه افزایش یافته بود. همچنین استفاده از اسید فولیک به طور معنی داری موجب بهبود نظم طبیعی رشته های کلاژن قرنیه شد. براساس نتایج بدست آمده بیان نمودند که اسید فولیک اثرات مناسب و قابل قبولی بر روند ترمیم زخم قرنیه خرگوش داشته باشد (۲۵). در مطالعه ی محلوجیان و همکاران (۱۳۹۹) تحت عنوان ارزیابی تجربی تاثیر زیپمت بر روی ترمیم زخم ناشی از سوختگی در قرنیه گزارش کردند که با توجه به مطالعات آسیب شناختی شاخص های عروق زایی، میزان التهاب و ادم بستره قرنیه در خرگوش های تحت درمان با زیپمت ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری کاهش اما لایه های بافت پوششی قرنیه افزایش یافته بود. همچنین استفاده از زیپمت موجب بهبود نظم طبیعی رشته های کلاژن قرنیه شد. بر اساس نتایج به دست آمده بیان نمودند که زیپمت با دوز پیشنهادی ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثرات مناسب و قابل قبولی بر روند التیام بخشی و ترمیم زخم قرنیه خرگوش داشته باشد (۲۶). مطالعه ی جاهد و همکاران (۱۴۰۰) تحت عنوان کاربرد سلول درمانی با هدف درمان آسیب های شیمیایی و ترومایی قرنیه انجام شد. سلول های بنیادی با قابلیت تکثیر و تمایز به بافت های هدف، نقش بسیار مهمی در روش های بازسازی نوین ایفا می کند. این سلول ها از منابع مختلف غیر چشمی مانند مغز استخوان، چربی و بند ناف و منابع چشمی در لایه های قرنیه نیز قابل حصول هستند. انتقال مستقیم و غیرمستقیم سلول های بنیادی با منابع مختلف چشمی و غیرچشمی به لایه های آسیب دیده قرنیه و پس از آن تمایز به سلول های اختصاصی قرنیه و بازسازی آن به عنوان یک روش درمانی کاربردی در دهه های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به سرعت پیشرفت بالا در این زمینه در بسیاری از کشورها و



- with chemical and thermal burns. *Ophthalmology*. 1997;104(12):2068-76.
3. Wilson SE, Mohan RR, Mohan RR, Ambrosio Jr R, Hong J, Lee J. The corneal wound healing response:: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Progress in retinal and eye research*. 2001;20(5):625-37.
  4. Strubbe DT, Brooks DE, Schultz GS, Willis-Goulet H, Gelatt KN, Andrew SE, et al. Evaluation of tear film proteinases in horses with ulcerative keratitis. *Veterinary Ophthalmology*. 2000;3(2-3):111-9.
  5. Podskochy A, Gan L, Fagerholm P. Apoptosis in UV-exposed rabbit corneas. *Cornea*. 2000;19(1):99-103.
  6. Kasetsuwan N, Wu FM, Hsieh F, Sanchez D, McDonnell PJ. Effect of topical ascorbic acid on free radical tissue damage and inflammatory cell influx in the cornea after excimer laser corneal surgery. *Archives of ophthalmology*. 1999;117(5):649-52.
  7. Ostad S, Kebriaee-zadeh A, Zarekamali R, Abdollahi M, Marzban H, Akhgari M. The protective effect of indomethacine on sulfur mustard-induced ocular damage in the rabbit eye. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI)*. 2001;14(4):385-91.
  8. Ikeda M, Kodama H, Fukuda J, Shimizu Y, Murata M, Kumagai J, et al. Role of radical oxygen species in rat testicular germ cell apoptosis induced by heat stress. *Biology of reproduction*. 1999;61(2):393-9.
  9. French DB, Desai NR, Agarwal A. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2008;20(3):269-74.
  10. Etensel B, Özkısacık S, Özkara E, Karul A, Öztan O, Yazıcı M, et al. Dexpantenol attenuates lipid peroxidation and testicular damage at experimental ischemia and reperfusion injury. *Pediatric surgery international*. 2007;23:177-81.
  11. Unal D, Yeni E, Erel O, Bitiren M, Vural H. Antioxidative effects of exogenous nitric oxide versus antioxidant vitamins on renal ischemia reperfusion injury. *Urological research*. 2002;30:190-4.
  12. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Archives of medical science: AMS*. 2012;8(5):907.
  13. Aly NH. Reno-protective efficiency of coenzyme Q10 on adriamycin-induced nephrotoxicity in rats. *J Appl Sci Res*. 2012;8(1):589-97.
  14. El-Sheikh AA, Morsy MA, Mahmoud MM, Rifaai RA, Abdelrahman AM. Effect of coenzyme-Q10 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. 2012;2012(1):981461.
  15. Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS. Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutrition reviews*. 2013;71(3):180-8.
  16. McCarthy S, Somayajulu M, Sikorska M, Borowy-Borowski H, Pandey S. Paraquat induces oxidative stress and neuronal cell death; neuroprotection by water-soluble Coenzyme Q10. *Toxicology and applied pharmacology*. 2004;201(1):21-31.
  17. Lee B-J, Lin Y-C, Huang Y-C, Ko Y-W, Hsia S, Lin P-T. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *The Scientific World Journal*. 2012;2012(1):792756.
  18. Lee B-J, Huang Y-C, Chen S-J, Lin P-T. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition*. 2012;28(3):250-5.
  19. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001;20(6):591-8.
  20. Albertini R, Passi A, Abuja P, De Luca G. The effect of glycosaminoglycans and proteoglycans on lipid peroxidation. *International journal of molecular medicine*. 2000;6(2):129-65.

21. Joseph LB, Gordon MK, Zhou P, Hahn RA, Lababidi H, Crutch CR, et al. Sulfur mustard corneal injury is associated with alterations in the epithelial basement membrane and stromal extracellular matrix. *Experimental and molecular pathology*. 2022;128:104807.
22. Amini fard M, Pahlevan zadeh Sh, Barkhordari H. effect of 1% phenytoin drops in improving corneal alkaline burns in a rabbit model. 2012
23. Asghari, Homayoni Haz, Bahare S, Mortazavi, Pejman, Jahandideh. Experimental study of the effect of metformin on corneal burn wound in rabbits. *Veterinary research and biological products*. 2016;29(3):110-7.
۲۴. Ahmadvand, Hassan, Tawafi, Shahsovari, Khosrobigi, Abdollahpour, ... & Nemati. (2011). Effects of coenzyme Q10 on serum lipids in diabetic male rats. *Found*, 13(1), 1-6.
25. Mahloujian, Jahandideh, Asghari, Mortazavi, & Seyed Pejman. (2020). Experimental evaluation of the effect of folic acid on corneal burn wound healing in New Zealand white rabbits. *Veterinary Clinical Pathology*, 13(4(52) Winter), 371-383.
26. Mahloujian, Jahandideh, Asghari, Mortazavi, & Pejman. (2020). Experimental evaluation of the effect of Zipmet on wound healing caused by burns in rabbit cornea. *Veterinary Research and Biological Products*, 33(1), 108-117.
27. Jahed Vahid, Daryabari Seyedhashem, Jadidi Khosro, & Aghamolai Hossein. (2021). The use of cell therapy with the aim of treating chemical and traumatic corneal damage .
28. Muslimi, & Hashemi Mansour. (2023). Experimental study of the effect of platelet supernatant in the healing of corneal burn wounds in rabbits. *Veterinary Laboratory Research*, 14(2), 121-129.