

درمان زخم قرنیه خرگوش با داربست متشکل از زیر مخاط روده کوچک (SIS) و پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)

محمد حسین بابائی^۱، علیرضا جهان‌دیده^{۲*}، حمیدرضا فتاحیان^۱، سید پژمان مرتضوی^۲

چکیده

شود. صدمات قرنیه معمولاً باعث آسیب به اپیتلیوم و غشای پایه آن می‌شود. فیبروبلاست‌های فعال، کراتوسیت‌ها و میوفیبروبلاست‌ها شروع به بهبود می‌کنند تا زمانی که به پایان برسند. $TNF-\alpha$ ، $IL-1$ و $TGF-\beta$ از جمله فاکتورهای رشد و سیتوکین‌هایی هستند که این فرآیندها را تنظیم می‌کنند. میوفیبروبلاست‌ها به دلیل نقشی که در حفظ یکپارچگی قرنیه دارند، به دو صورت مثبت و منفی در بهبود زخم قرنیه تأثیر دارند. ماندگار اسکار ماندگار نیز می‌تواند توسط میوفیبروبلاست‌ها ایجاد شود. بنابراین، پس از آسیب شدید قرنیه، تمایز صحیح و حذف میوفیبروبلاست‌ها برای بازسازی ضروری است (۱).
نئوواسکولاریزاسیون قرنیه نتیجه ترمیم بیش از حد زخم پس از جراحی، ضربه یا عفونت است. ایجاد ساختارهای عروقی جدید در مناطقی که قبلاً بدون عروق وجود دارد به عنوان نئوواسکولاریزاسیون شناخته می‌شود. به عنوان مثال، نئوواسکولاریزاسیون قرنیه معمولاً با بیماری‌های عفونی یا التهابی سطح چشم مرتبط است. تحقیقات روی رگ زایی سرطان نشان داده است که قرنیه تعادلی بین مواد شیمیایی ضد رگ زایی مانند اندوستاتین، آنژیوستاتین یا فاکتور مشتق از اپیتلیوم رنگدانه و عوامل رگ زایی مانند VEGF و FGF نشان می‌دهد. نئوواسکولاریزاسیون یا فعال شدن آنژیوزنز در قرنیه نتیجه مسائلی مانند التهاب، عفونت، آسیب و آسیب است. آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند

زخم‌های تروماتیک قرنیه باعث واکنش‌های التهابی متعددی می‌شود. در این مطالعه، اثرات درمانی دو درمان همزمان پیوند زیر مخاطی روده کوچک (SIS) و پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) در ترمیم زخم قرنیه خرگوش مورد بررسی قرار گرفت. ۲۰ خرگوش سفید نوزلندی به چهار گروه شامل کنترل (عدم پوشش زخم قرنیه فقط با سرم فیزیولوژیکی)، PRP+SIS و PRP به صورت قطره زیر ملتحمه ۱ سی سی PRP هر ۱۲ ساعت یکبار تقسیم شدند. در روز بیست و یکم مطالعه، گروه PRP+SIS کمترین میزان تیرگی قرنیه را داشت. در ارزیابی هیستوپاتولوژیک، محاسبه تعداد ردیف‌های اپیتلیوم معنی دار نبود. قرنیه‌های گروه‌های PRP و PRP + SIS و همچنین گروه SIS در مقایسه با گروه کنترل، عروقی شدن بسیار کمتری را نشان دادند. ترتیب کلاژن‌های استرومایی در هر دو گروه SIS با PRP + SIS و گروه کنترل با SIS + PRP معنی دار بود. میزان ادم بین گروه کنترل و گروه‌های PRP + SIS و PRP معنی دار بود. سطح التهاب تنها بین گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود و گروه‌های PRP+SIS سطوح التهابی کمتری داشتند. SIS و PRP به تنهایی نمی‌توانند اثر استفاده همزمان را داشته باشند که در گروه PRP و SIS دیدیم. در نتیجه استفاده از روش PRP + SIS در چنین زخم‌های قرنیه ممکن است روشی موثر با عروق و التهاب کمتر باشد.

واژگان کلیدی: زخم قرنیه، پلاسمای غنی از پلاکت، زیر مخاط روده کوچک، التیام

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۸/۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۱۴

مقدمه

قرنیه لایه ای شفاف از چشم است که به عنوان موانع آناتومیکی بین دنیای بیرون و چشم عمل می‌کند و همچنین دارای خاصیت انکساری است. آسیب شدید قرنیه می‌تواند منجر به از دست دادن وضوح و مشکلات بینایی

۱. گروه علوم بالینی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. dr.jahandideh@gmail.com
۲. گروه پاتوبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

فیبروبلاست (FGF-2)، فاکتورهای رشد بتا ($TGF-\beta$) و فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است. بیشتر SIS از کلاژن تشکیل شده است و سایر قسمت های ذکر شده در بالا به مقدار کمی کمک می کنند. کلاژن با ایجاد انقباض زخم ها به ترمیم آنها کمک می کند (۴). گلیکوپروتئین های ماده بیولوژیکی SIS نقش چند منظوره دارند و میزان اتصال سلولی به ماده بستر را تنظیم، پروتئوگلیکان های مسئول چسبندگی سلولی را فراهم و آنزیم های تجزیه کننده سوبسترا را مهار می کنند (۷). علاوه بر این، باعث می شود که SIS فاکتورهای رشد مانند VEGF و $TGF-\beta$ را آزاد کند (۸). با این حال، هنوز مشخص نیست که کدام یک از روش ها در درمان زخم قرنیه موثرتر است. به همین دلیل، این تحقیق با هدف شناسایی و معرفی کارآمدترین روش برای درمان زخم قرنیه با مقایسه مواد بیولوژیکی مختلف مورد استفاده در ترمیم زخم با یکدیگر انجام شده است.

مواد و روش کار

تایید اخلاقی

این تحقیق شامل حیوانات است و مدیریت اخلاقی آن به تایید کمیته اخلاق رسیده است. کمیته اخلاق جزئیات و اطلاعات مربوط به مدیریت اخلاقی حیوانات را در نظر گرفت، از جمله قالب ارزیابی چشمی برای هر عضوی که در مطالعه شرکت کرد و شدت درس ها را تجزیه و تحلیل کرد. در شرایط بهینه، رفاه حیوانات رعایت شد و از تماس بینی بین بیماران اجتناب شد. یک ارزیابی مشاهده حیوانات، شامل سه چک روزانه جداگانه انجام شد. دو مورد از بررسی های فوق شامل معاینه هر فرد بود. علاوه بر این، یک تزریق عضلانی روزانه ۲/۲ میلی گرم بر کیلوگرم فلونکسین مگلو مین به مدت پنج روز برای کاهش تورم و درد پس از جراحی انجام شد. توجه به این نکته قابل توجه است که برای درمان زخم قرنیه که به عنوان دردناک ترین

متالوپروتئینازها (MMPs) ممکن است بر نئوواسکولاریزاسیون قرنیه تأثیر بگذارند (۲). برای پیوند قرنیه از مواد مختلفی استفاده می شود، از جمله روش های پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) و زیر مخاط روده کوچک (SIS). پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) غلظت اتولوگ پلاکت ها در حجم کمی از پلاسمای است که از سانتریفیوژ خون کامل به دست می آید. گرانول های آلفا پلاکت ها غنی از فاکتورهای رشد هستند که رگ زایی را تقویت می کنند، التهاب و رسوب کلاژن را کاهش می دهند و مواد پس زمینه را در خارج از سلول ها فراهم می کنند. در خرگوش های کراتکتومی، تزریق زیر ملتحمه PRP باعث اپیتلیال شدن مجدد قرنیه و بازسازی سریعتر، مهاجرت فیبروبلاست و التهاب کمتر می شود. تجویز PRP به تنهایی و بدون آنتی بیوتیک های موضعی بهترین نتایج را به همراه دارد (۳). در سال ۲۰۲۱، فرغالی و همکاران. نشان داد که استفاده از PRP در ترمیم زخم قرنیه در سگ ها و گربه ها باعث تسریع اپیتلیال مجدد می شود (۲). تا به امروز، در کراتوکونژونکتیویت سیکا سگ، مطالعات در مورد اثرات PRP بر متالوپروتئینازها محدود بوده است و نتایج بحث برانگیز است (۴، ۵). در سال ۲۰۲۳، پیسو و همکاران نشان دادند که استفاده از قطره های چشمی پلاسمای غنی از پلاکت بر تولید متالوپروتئینازهای موثر در بهبود قرنیه نقش ایفا می کند (۴).

SIS نیز نوعی ماده بیولوژیکی است که در موارد بالینی استفاده می شود. ساختار، فعالیت بیولوژیکی و پاسخ ایمنی SIS آن را برای ترمیم بدن مناسب کرده است. این ماده در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی اندام هایی مانند عروق، مثانه، دستگاه گوارش، دریچه ها و تاندون ها مفید است (۶). SIS از ترکیبات مختلفی مانند کلاژن، الاستین، فیبرونکتین، لامینین، گلیکوزآمینوگلیکان ها و پروتئوگلیکان ها تشکیل شده است. همچنین دارای فاکتورهای رشد

۲۰ خرگوش سفید نیوزیلندی از مرکز حیوانات آزمایشی، با وزن ۲/۵ تا ۳/۰ کیلوگرم، برای پیوند حیوانات سلولی مورد استفاده قرار گرفتند. مشاهدات بالینی برای سلامت حیوانات انجام شد. روده کوچک خرگوش با رعایت اصول اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی از گروه اهداکننده در آزمایشگاه تهیه شد.

گروه های مورد مطالعه

پس از ایجاد زخم، گروه های مورد مطالعه شامل کنترل (۳) قطره فقط سرم فیزیولوژیک در روز به مدت ۱۴ روز، گروه های PRP+SIS و PRP به صورت ۸ قطره PRP به طور مساوی چهار بار در روز به مدت ۱۴ روز و گروه SIS فقط شامل پیوند SIS بود.

زخم قرنيه

به منظور ایجاد بیهوشی از کتامین (۱۰٪) شرکت داروسازی روتکس آلمان) به میزان ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلاین (۲٪) برمرفارما، شرکت داروسازی آلمان) به میزان ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت عضلانی استفاده شد. پس از بیهوشی کامل، چشم چپ هر خرگوش با ۲ قطره تتراکائین ۰.۵ درصد آغشته شد و پس از ۵ دقیقه با استفاده از چاقوی هلالی قرنيه به ابعاد ۱ میلی متر زخمی شد. چشم با ۲ میلی لیتر نرمال سالین استریل شسته شد و بلافاصله پس از ایجاد زخم، چشم با فلورسین رنگ آمیزی شد تا از یکسانی زخم ها اطمینان حاصل شود. برای جلوگیری از درد بعد از عمل، یک دوز فلونوکسین مگلو مین (شرکت داروسازی رویان دارو) به میزان ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی به همه گروه ها تزریق شد (۹).

رفع SIS

SIS حاصل در محلول سالین استریل برای پوشاندن زخم قرنيه بریده شد. SIS با بخیه های ساده ۸-۰ (بخیه قابل جذب Ethicon, Vicryl، انگلستان) که در چهار موقعیت دایره ای در اطراف آن قرار داده شد، ثابت شد.

برای بیماران شناخته می شود، از داروهای پیش بیهوشی حاوی زایلاین استفاده می شود. در این شرایط، زایلاین برای کاهش درد ضروری است. علاوه بر این، بیهوشی عمومی عمیق در طول عمل جراحی استفاده می شود. در طول بررسی، بیماران هیچ نشانه قابل توجهی از درد شدید، مانند ناراحتی یا علائم دیگر را نشان ندادند. در واقع، آنها مصرف غذا و فعالیت بدنی خود را در سطوح بهینه بدون هیچ گونه تغییر قابل توجهی که مستلزم توجه خاص یا حذف از آزمایش باشد، حفظ کردند.

آماده سازی پلاسمای غنی از پلاکت

برای حفظ اصل اتولوگ محصول، پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) از همان حیوان یک روز قبل از زخمی که قرار است روی آن تجویز شود، گرفته شد. با استفاده از یک روش سانتریفیوژ دو برابر ۱۰ میلی لیتر خون کامل با محلول ضد انعقاد سترات دکستروز، ۰/۷ میلی لیتر PRP غیرفعال، صرف نظر از فرم درخواست، به دست آمد. ۲.۳. تهیه زیر مخاط روده کوچک سلول زدایی شده گوسفند (SIS)

پروتکل سلول زدایی شامل جداسازی مکانیکی لایه های روده از یکدیگر، درمان با مواد شوینده و شستشو با محلول سالین ۰/۹ درصد بود. SIS با حذف مکانیکی تونیکا سروزا و ماهیچه ماهیچه ای از روده کوچک تهیه شد و با شستشوی مکرر با محلول نمکی تمیز شد. SIS بیشتر با ۱٪ سدیم دودسیل سولفات (SDS) تحت تکان دادن مداوم به مدت دو روز تحت درمان قرار گرفت، کاملاً با محلول سالین شستشو داده شد و سپس با ۱٪ تریتون X-100 تیمار شد. مواد شوینده با شستشوی کامل با محلول نمکی حاوی ۱٪ قلم / استریپتوکوک حذف شد. در پایان پروتکل سلول زدایی، تمام غشاهای SIS جمع آوری و در طول شب با استفاده از SCANVACVR Coolsafe لیوفیلیز شدند.

حیوانات

مراقبت های بعد از جراحی

برای جلوگیری از عفونت، انروفلوکساسین (۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) به مدت ۵ روز به صورت عضلانی و ترامادول (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) روزانه به مدت ۳ روز برای اثر ضد درد تزریق شد. علاوه بر این، منطقه را از نظر تورم یا التهاب، وجود ترشحات و هرگونه عفونت موضعی بالقوه بررسی کردیم.

اندازه گیری کدورت قرنیه

با استفاده از لامپ شکاف، درجه کدورت قرنیه مطابق با روشی که قبلاً گزارش شده بود (۱۰) ارزیابی شد و به شرح زیر امتیاز بندی شد: امتیازات زیر عبارتند از ۱- منتشر یا پراکنده با جزئیات عنیبه قابل مشاهده. ۲- شفاف قابل مشاهده با جزئیات عنیبه تا حدودی محجبه. ۳- اپالسنس با اندازه مردمک به سختی قابل درک و بدون جزئیات عنیبه قابل مشاهده. و ۴- مات بدون جزئیات عنیبه ظاهری.

هیستوپاتولوژی

در پایان هفته سوم، حیوانات بیهوش شدند و کره چشم خارج شدند. پس از جداسازی کره چشم، نمونه ها در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده و به آزمایشگاه پاتولوژی فرستاده شدند. در آزمایشگاه، دیسک قرنیه از کره چشم جدا شد و پس از تهیه بلوک پارافینی، مقاطع ۵ میکرونی تهیه و با هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی شد و در نهایت بر اساس معیارهای ارزیابی شاخص‌ها نمره گذاری شد. درجه بندی بافتی زخم قرنیه از ۰ تا ۳ برای رگزایی و التهاب و از ۳ تا ۰ برای تشکیل بافت پوششی و نظم کلاژن انجام شد. زیرا رگزایی و التهاب در قرنیه عواملی منفی و بافت پوششی و نظم کلاژن عواملی مثبت در ترمیم قرنیه بحساب می‌آیند. مجموع امتیازات ضایعات پاتولوژی بصورت حداقل صفر و حداکثر ۱۲ بترتیب برای بهترین و بدترین حالت ترمیم نشان داده شد.

ایمونوهیستوشیمی (IHC)

CD31 و α SMA با استفاده از روش IHC برای تعیین میزان عروق و جمعیت مایوفیبروبلاست myofibroblast به ترتیب مورد ارزیابی قرار گرفتند. امتیازدهی در تست IHC نیز از ۰ تا ۳ با برآورد درصد واکنش رنگی روی سلولهای هدف ارزیابی گردید (۱۰).

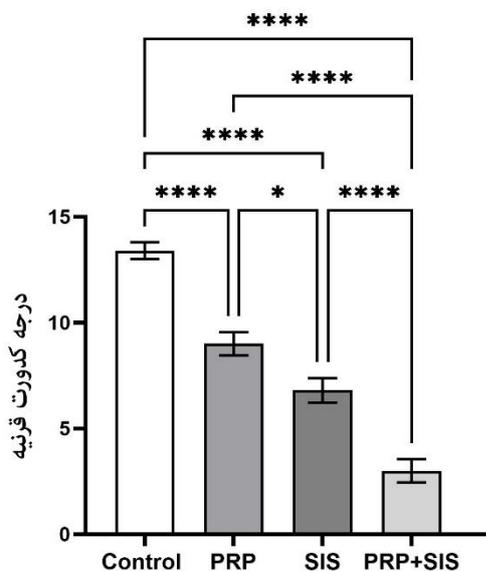
تجزیه و تحلیل آماری

داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه، آزمون های آماری (Kruskal-Wallis, One Way ANOVA). با استفاده از نرم افزار گرافپد پریسم ۹ تجزیه و تحلیل گردید و نمودارها تهیه شد. سطح معنی داری برای تمامی مقایسه‌ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

کدورت قرنیه (ادم)

کدورت قرنیه در روز ۲۱ در گروه کنترل بیشتر از گروه‌های PRP، PRP+SIS و SIS بود. همچنین تفاوت معنی داری بین گروه های درمان مشاهده شد که نشان می دهد گروه PRP+SIS کمترین کدورت را نسبت به همه گروه ها دارد (نگاره ۱ و ۲).



نگاره ۱- امتیازدهی کدورت قرنیه در تحقیق زخم قرنیه خرگوش.

است راحتی بیشتری را برای بهبود زخم قرنیه در مقایسه با شاهد ایجاد نکنند (نگاره ۴).

ادم

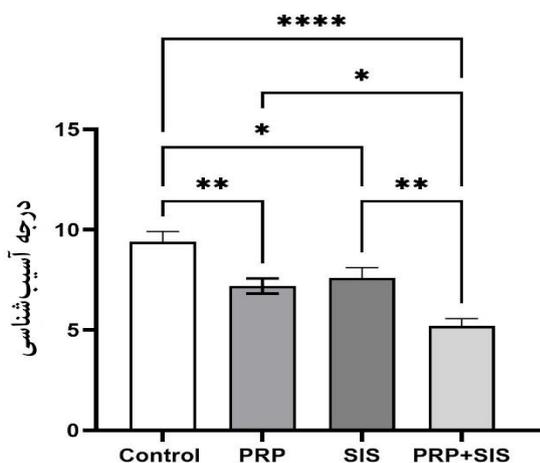
بروز ادم بین گروه درمان و کنترل متفاوت بود. داده‌ها نشان داد که توزیع ادم در گروه‌های PRP و PRP+SIS به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بود (نگاره ۴).

التهاب

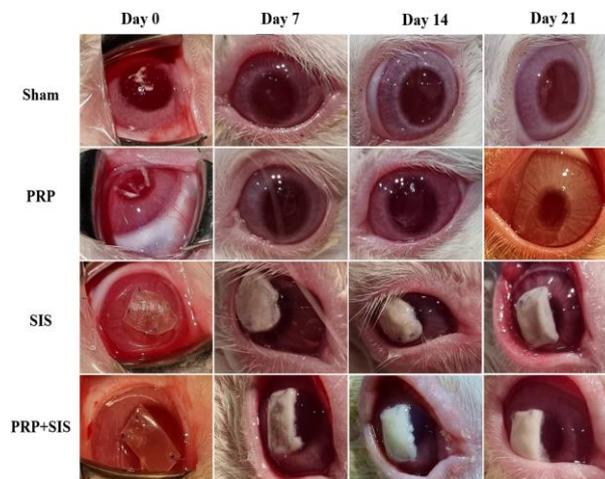
تفاوتی در التهاب در همه گروه‌ها وجود نداشت، به جز بین گروه کنترل و PRP+SIS. با توجه به اینکه نه PRP و نه SIS هیچ رفتار تحریک‌کننده‌ای روی سطح زخم قرنیه نشان ندادند، این نشان می‌دهد که پاسخ التهابی در گروه‌های درمانی بیش از حد افزایش نیافته است و درمان ترکیبی آنها می‌تواند روند التهابی را کاهش دهد (نگاره ۴).

منظم بودن کلاژن

بهبود زخم به طور مستقیم با منظم بودن بسترهای کلاژن و فیبروبلاست‌ها مرتبط است. در این مطالعه، منظم بودن کلاژن گروه کنترل ضعیف‌تر از تیمارها بود. از سوی دیگر، گروه PRP+SIS نسبت به گروه شاهد و SIS بهبود بیشتری در رسوب کلاژن با نظم بیشتری نشان دادند. این نشان می‌دهد که گروه‌های PRP+SIS و PRP که توانایی بالاتری در تولید کلاژن دارند، می‌توانند زخم قرنیه را بیشتر بهبود بخشند (نگاره ۴).



بطور کلی تولید روند التیام بافتی و نظم کلاژن و بهبود زخم‌ها به ترتیب سیر ترمیمی بهتر بشکل کنترل > PRP+SIS > PRP (نگاره ۳).



نگاره ۲. مشاهدات درون تنی تیرگی قرنیه در خرگوش زخمی. عکس قرنیه از خرگوش درمان شده به مدت ۰، ۷، ۱۴ و ۲۱ روز.

یافته‌های آسیب شناسی

عروق

گروه‌ها خیلی با هم فرق داشتند. بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود داشت. علاوه بر این، گروه‌های PRP+SIS و PRP هیچ تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. از طرفی بین گروه کنترل و SIS تفاوت هفتگی معنی‌داری وجود داشت. این نشان می‌دهد که PRP و داربست به خوبی یکدیگر را تکمیل می‌کنند تا ضایعات قرنیه را بهبود بخشند و شرایط ایده‌آل برای بهبودی ایجاد کنند (نگاره ۴).

بافت پوششی

ترمیم بافت پوششی دو گروه تحت درمان و شاهد تفاوتی با یکدیگر نداشتند. همچنین تفاوت معنی‌داری در گروه‌های PRP، SIS و PRP+SIS مشاهده نشد. این یافته نشان می‌دهد که PRP و داربست به تنهایی یا در ترکیب ممکن

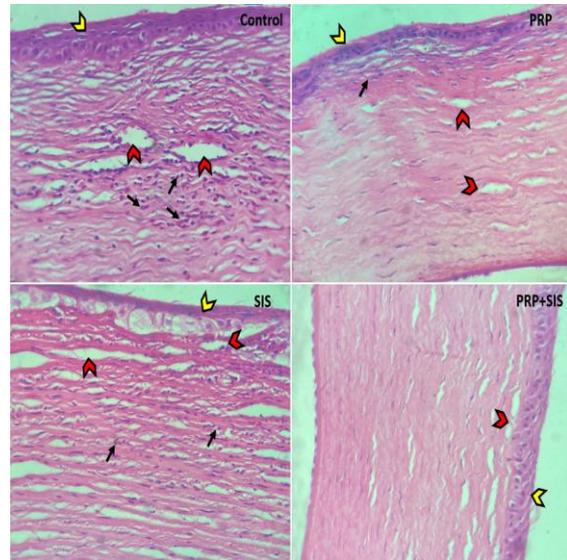
شفافیت آن را مختل کنند. یکی از این بیماری‌ها زخم قرنیه است. زخم قرنیه زمانی ایجاد می‌شود که لایه‌های آن آسیب ببینند. عوامل مختلفی در ایجاد زخم قرنیه نقش دارند، از جمله باکتریایی، قارچی، ویروسی، انگلی، فلج بل، سندرم خشکی و آسیب و ساییدگی قرنیه (۱۳). اگر چنین درمان‌هایی موثر واقع نشد، باید جراحی انجام شود و پیوند قرنیه انجام شود.

بیومواد مختلفی برای پیوند قرنیه استفاده می‌شود، از جمله روش‌های پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) و زیر مخاط روده کوچک (SIS). پلاسمای غنی از پلاکت حجمی از پلاسمای خون اتولوگ است که دارای غلظت بالایی از پلاکت است (۱۴). در داخل گرانول‌های آلفا پلاکتی، عوامل متعددی از جمله فاکتور رشد بافتی بتا ($TGF\beta$)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) وجود دارد که باعث بازسازی قرنیه و افزایش خون‌رسانی به ناحیه می‌شود (۱۵). در این روش، $TGF\beta$ در طول التهاب فعال می‌ماند و به تنظیم مهاجرت و تکثیر سلولی کمک می‌کند، اما VEGF به عنوان یک محرک رگ‌زایی پس از مرحله التهابی عمل می‌کند (۱۶).

در مطالعه جداگانه‌ای که در سال ۲۰۲۱ انجام شد، Farghali و همکاران درمان سگ‌ها و گربه‌های مبتلا به زخم قرنیه با منشاء مختلف با PRP. محققان دریافتند که سطح ژن‌های ماتریکس MMP-2 و MMP-9 در مقایسه با گروه کنترل به طور چشمگیری کاهش یافته است. علاوه بر این، در زمینه زیموگرافی، حیوانات بهبودی کامل، رشد مجدد بافت اپیتلیال در زخم‌ها و بازیابی شفافیت قرنیه خود را در مدت ۱۴ روز نشان دادند (۲).

Sakimoto و همکاران در سال ۲۰۰۷ و پایفر و همکاران. از سوی دیگر، در سال ۲۰۱۴ نشان داد که تجویز PRP در موارد مشکلات فرسایش مکرر قرنیه به مقدار لکوسیت‌ها

نگاره ۳. امتیازدهی هیستوپاتولوژی زخم قرنیه در تحقیق اثرات زیر مخاط روده کوچک (SIS) و پلاسمای غنی از پلاکت (PRP). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$



نگاره ۴. ارزیابی بافت‌شناسی زخم قرنیه از روز ۲۱. برش‌های قرنیه بهبود لایه اپیتلیال قرنیه، نئوواسکولاریزاسیون و التهاب در قرنیه محیطی و مرکزی را نشان می‌دهد. همه تصاویر با بزرگنمایی یکسان هستند (HE × 100). فلش: سلول‌های التهابی، سرفلس قرمز: رگ‌زایی، سرفلس زرد: بافت پوششی

بحث

زخم قرنیه یکی از بیماری‌های اورژانسی چشم محسوب می‌شود و برای جلوگیری از گسترش عوارض آن، درمان فوری و مناسب بر اساس بررسی‌های بالینی و میکروبیولوژیکی ضروری است. اکثر چشم‌پزشکان بیماران مبتلا به زخم قرنیه را با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف بدون معاینه آزمایشگاهی درمان می‌کنند و چنین درمانی برای تعداد زیادی از بیماران موثر است (۱۱). با این حال، این نوع درمان برای سایر بیماران موثر نیست. به همین دلیل در تمامی موارد زخم قرنیه نمونه برداری و کشت توصیه می‌شود که علاوه بر جنبه تشخیصی باعث بهبود نفوذ آنتی‌بیوتیک و تاخیر در بافت‌نکروزه می‌شود (۱۲). بسیاری از بیماری‌ها می‌توانند به قرنیه آسیب برسانند و شکل و

روی چشم زخم های مشابه ریخته شد. با توجه به مشاهدات آنها، آنها اعتراف کردند که درمان با PRP کاملاً موفقیت آمیز بوده و میانگین بهبودی در چشم با PRP کامل به طور قابل توجهی کمتر از بهبودی بدون PRP بوده است. آنها همچنین هیچ تفاوت آماری بین سن، جنسیت یا تکنیک ایجاد تغییرات در قرنیه پیدا نکردند (۱۹).

در سال ۲۰۲۱، Kamiya و همکاران. بررسی اثر پلاسمای غنی از پلاکت بر ترمیم قرنیه بعد از کراتکتومی. برای رسیدن به این هدف، آنها چشم ۱۰ بیمار را معاینه کردند. سپس به صورت تصادفی، روزانه چهار بار به مدت دو هفته، PRP به صورت موضعی روی چشم های بیماران تزریق شد. سپس موقعیت ترمیم یک، دو و یک هفته بعد از کراتکتومی را به صورت کمی اندازه گیری کردند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که در گروه دریافت کننده PRP، یک روز و دو روز پس از تجویز، محل زخم به طور قابل توجهی کوچکتر بود. اما تفاوت آماری معنی داری تا روز هفتم مشاهده نشد. همچنین در روز اول و دوم بهبود سلول های اپیتلیال در گروه PRP به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود، اما در روز هفتم این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. درد و پارگی بین گروه ها از نظر آماری تفاوتی نداشتند. طبق یافته های مطالعه شان، آن ها اذعان داشتند که درمان PRP در بهبود زخم های قرنیه مفید است (۲۰).

زیر مخاط روده کوچک نیز نوعی ماده بیولوژیکی است که در موارد بالینی استفاده می شود. ساختار، فعالیت بیولوژیکی و پاسخ ایمنی SIS آن را برای ترمیم بدن مناسب می کند. این ماده در مهندسی بافت و پزشکی به عنوان یک عامل احیا کننده برای اندام های مختلف تایید شده است. SIS از ترکیبات مختلفی مانند کلاژن، الاستین، فیبرونکتین، لامینین، گلیکوزآمینوگلیکان ها و پروتئوگلیکان ها تشکیل شده است. کلاژن با ایجاد انقباض زخم ها به ترمیم آنها کمک می کند (۲۱). بسته های کلاژن را می توان در یک

با افزایش سطح MMP بستگی دارد (۱۷). با توجه به علائم بالینی، زخم های بیشتر قرنیه منجر به ادم قرنیه بیشتر می شود. از آنجایی که اپیتلیوم قرنیه حاوی هیدرومولکول های بیشتری است، زخم ملتحمه بیشتر مستعد ادم قرنیه است. برخی تحقیقات نشان داده اند که ادم قرنیه با نفوذ لکوسیتهی مرتبط است که ممکن است توسط لکوسیت های حاوی PRP ایجاد شود. از سوی دیگر، لکوسیت ها در PRP می توانند بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را کاهش داده و بیان سایتوکاین های IL12 و IL-16 پیش التهابی را افزایش دهند.

در سال ۲۰۱۲، Kim و همکاران مطالعه ای با عنوان "تاثیر پلاسمای غنی از پلاکت اتولوگ بر نقص پایدار اپیتلیال قرنیه پس از کراتیت عفونی" انجام داد. برای این منظور پلاسمای غنی از پلاکت را از خون استخراج کردند. سپس فاکتورهای مختلف PRP از جمله EGF، TGFβ، ویتامین A و فیبرینوژن با مقادیر آنها در سرم اتولوگ مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج آن مطالعه نشان داد که بین فاکتورهای ذکر شده به جز EGF تفاوت آماری معنی داری وجود ندارد و EGF در PRP به طور معنی داری بیشتر از سرم اتولوگ است. همچنین نتایج مطالعه آنها نشان داد که درجه بهبودی در گروه PRP به طور معنی داری بیشتر از سرم خود حیوان است (۱۸). در سال ۲۰۱۴، Acosta و همکاران. بررسی اثرات PRP در درمان زخم قرنیه. نتایج این مطالعه نشان داد که ترمیم زخم قرنیه در گروه دریافت کننده PRP نسبت به گروه کنترل از نظر آماری معنی دار بود (۹).

در سال ۲۰۱۹، Alizadeh و همکاران مطالعه ای با هدف بررسی اثرات قطره چشمی PRP بر بهبود زخم قرنیه بعد از جراحی کراتوپلاستی انجام داد. برای رسیدن به این هدف، آنها ۳۴ چشم را پس از جراحی کراتوپلاستی برای مطالعه خود انتخاب کردند. سپس هر ۳ ساعت یکبار پی آر پی

رگ‌زایی زیاد است و غلظت کلاژن و منظم بودن آن کم است.

نتیجه این است که تجویز همزمان غشاء SIS و قطره PRP اثرات مفید و هم افزایی بر بهبود زخم های عمیق قرنیه دارد. هر دو غشای SIS و PRP به تنهایی اثرات درمانی قابل توجهی را نشان دادند. با این حال، نئوواسکولاریزاسیون و رفع به موقع آن، به دنبال افزایش شفافیت قرنیه، در گروه درمان شده با ترکیبی از PRP و SIS مشاهده شد. خواص اتولوگ، ایمنی، هزینه کم و اثرات درمانی آن، PRP را به یک عامل درمانی امیدوارکننده تبدیل کرده است و ترکیب آن با cis نیز اثرات درمانی بیشتری را ارائه می دهد.

فهرست منابع

1. de Oliveira RC, Wilson SE. Fibrocytes, Wound Healing, and Corneal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(2):28.
2. Farghali HA, AbdeIKader NA, AbuBakr HO, Ramadan ES, Khattab MS, Salem NY, Emam IA. Corneal Ulcer in Dogs and Cats: Novel Clinical Application of Regenerative Therapy Using Subconjunctival Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma. *Front Vet Sci.* 2021;8:641265.
3. Tanidir ST, Yuksel N, Altintas O, Yildiz DK, Sener E, Caglar Y. The effect of subconjunctival platelet-rich plasma on corneal epithelial wound healing. *Cornea.* 2010;29(6):664-9.
4. Piso DYT, Barreto MYP, Bonilla M, Rincón AC, Páez OLA, Rengifo CA, de Andrade AL. Effects of platelet-rich plasma on corneal re-epithelization and metalloproteinase expression in the cornea of sheep with experimentally-induced infectious keratoconjunctivitis. *Vet World.* 2023;16(4):799-810.
5. Sharun K, Jambagi K, Dhama K, Kumar R, Pawde AM, Amarpal. Therapeutic Potential

خط یا در مجاورت یکدیگر قرار داد و این پدیده با بهبودی منظم و مفید همراه است. برای بهبود بهبود زخم قرنیه، فیبروبلاست ها باید کلاژن تولید کنند و سپس بسته های کلاژن را وارد ماتریکس کنند.

در این مطالعه، استفاده ترکیبی از قطره های PRP و SIS منجر به نتایج التیام سینرژیک شد. شامل نرخ منظم کلاژن، عروق قرنیه، و ترمیم شفافیت قرنیه بود.

ما بر روی PRP و مزایای درمانی اولیه SIS تمرکز کردیم. در حالی که میوفیبروبلاست ها (که توسط IHC برای aSMA شناسایی شده‌اند) یک فنوتیپ شفابخش را پیشنهاد می‌کنند، کدورت قرنیه نیز می‌تواند توسط فراوانی بیش از حد میوفیبروبلاست‌های باقی‌مانده که پروتئین‌های نابجای ECM ترشح می‌کنند، ایجاد شود. به منظور تمیز کردن قرنیه، ناپدید شدن میوفیبروبلاست پس از ترمیم مناسب ناحیه زخم ضروری است. در روز ۲۱، کدورت قرنیه در مقایسه با همه گروه‌ها در این کارآزمایی با نمرات تقریباً ۱۱ در گروه شاهد، ۹ در SIS، ۸ در PRP و ۶ در PRP+SIS بهبود یافت. با این حال، چندین هفته تا چند ماه طول می کشد تا قرنیه به طور کامل بازسازی شود. تحقیقات بیشتری برای تعیین اثرات طولانی مدت SIS و PRP بر شفافیت قرنیه و بازسازی کامل مورد نیاز است. با این حال، در حالی که استفاده از PRP یا SIS به تنهایی دارای اثرات درمانی است، به اندازه استفاده همزمان از هر دوی آنها موثر نیست.

این مطالعه به دنبال بررسی مزایای PRP و بهبود SIS در تسریع بهبود زخم قرنیه بود. در روز ۲۱، مقایسه کدورت قرنیه بهبود قابل توجهی را برای همه گروه‌ها در مطالعه نشان داد، با نمرات تقریبی ۱۰ در کنترل، ۸ در PRP، ۷ در SIS، و ۶ در PRP+SIS. با این حال، چندین هفته تا چند ماه طول می کشد تا قرنیه به طور کامل بازسازی شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که هفته‌های اول التهاب، ادم و

- of Platelet-Rich Plasma in Canine Medicine. Arch Razi Inst. 2021;76(4):721-30.
6. Liang R, Woo SL, Nguyen TD, Liu PC, Almarza A. Effects of a bioscaffold on collagen fibrillogenesis in healing medial collateral ligament in rabbits. J Orthop Res. 2008;26(8):1098-104.
 7. Theocharis AD, Manou D, Karamanos NK. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. The FEBS journal. 2019;286(15):2830-69.
 8. Liu Z, Liu X, Bao L, Liu J, Zhu X, Mo X, Tang R. The evaluation of functional small intestinal submucosa for abdominal wall defect repair in a rat model: Potent effect of sequential release of VEGF and TGF- β 1 on host integration. Biomaterials. 2021;276:120999.
 9. Acosta L, Castro M, Fernandez M, Oliveres E, Gomez-Demmel E, Tartara L. [Treatment of corneal ulcers with platelet rich plasma]. Arch Soc Esp Oftalmol. 2014;89(2):48-52.
 10. Pauly A, Brignole-Baudouin F, Labbé A, Liang H, Warnet JM, Baudouin C. New tools for the evaluation of toxic ocular surface changes in the rat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(12):5473-83.
 11. Levey SB, Katz HR, Abrams DA, Hirschbein MJ, Marsh MJ. The role of cultures in the management of ulcerative keratitis. Cornea. 1997;16(4):383-6.
 12. Gupta N, Tandon R. Investigative modalities in infectious keratitis. Indian J Ophthalmol. 2008;56(3):209-13.
 13. Sharma S, Taneja M, Gupta R, Upponi A, Gopinathan U, Nutheti R, Garg P. Comparison of clinical and microbiological profiles in smear-positive and smear-negative cases of suspected microbial keratitis. Indian J Ophthalmol. 2007;55(1):21-5.
 14. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. J Craniofac Surg. 2005;16(6):1043-54.
 15. Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C, Eeftinck-Schattenkerk M, Box HA, Knape JT, van Zundert A. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50(5):593-9.
 16. Ahola-Olli AV, Würtz P, Havulinna AS, Aalto K, Pitkänen N, Lehtimäki T, et al. Genome-wide Association Study Identifies 27 Loci Influencing Concentrations of Circulating Cytokines and Growth Factors. Am J Hum Genet. 2017;100(1):40-50.
 17. Sakimoto T, Shoji J, Yamada A, Sawa M. Upregulation of matrix metalloproteinase in tear fluid of patients with recurrent corneal erosion. Jpn J Ophthalmol. 2007;51(5):343-6.
 18. Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. Jpn J Ophthalmol. 2012;56(6):544-50.
 19. Alizadeh S, Balaghali S, Baradaran-Rafii A, Delfaza-Baher S, Safi S, Safi H, et al. Autologous Platelet-rich Plasma Eye Drops Accelerate Re-epithelialization of Post-keratoplasty Persistent Corneal Epithelial Defects. J Ophthalmic Vis Res. 2019;14(2):131-5.
 20. Kamiya K, Takahashi M, Shoji N. Effect of Platelet-Rich Plasma on Corneal Epithelial Healing after Phototherapeutic Keratectomy: An Intraindividual Contralateral Randomized Study. Biomed Res Int. 2021;2021:5752248.
 21. Shi L, Ronfard V. Biochemical and biomechanical characterization of porcine small intestinal submucosa (SIS): a mini review. Int J Burns Trauma. 2013;3(4):173-9.

