التیام
شاپا الکترونیکی:۲۷۸۳۳۲۹۱
eltiam.ivsa@yahoo.com
http://eltiamjournal.ir/

مقاله پژوهشی

بررسی اثر درمان‌های موضعی مختلف بر فشار داخل چشمی در مدل حیوانی کدورت قرنیه

نگین رحیم‌دوست مژدهی[۱]، سمانه قاسمی[۱]، رحیم صفاری[۲]، هانیه شاطرزاده یزدی[۳]، حسین کاظمی مهرجردی[۱*]

۱. گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۲.گروه قرنیه، مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳. پاتولوژیست دامپزشکی، بخش خصوصی، مشهد، ایران.

h-kazemi@um.ac.ir*

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۱۰، تاریخ پذیرش:۱۴۰۴/۰۶/۳۱

https://doi.org/10.61882/eltiamj.12.1.10

کپی‌رایت © مجله التیام: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است، © نویسندگان. ناشر: انجمن جراحی دامپزشکی ایران.

چکیده

زمینه و نوع مطالعه: کدورت قرنیه یکی از دلایل اصلی کاهش بینایی ناشی از زخم و تروما در انسان‌ها و حیوانات محسوب می‌شود. درمان انواعی از این کدورت‌ها با داروهای مختلفی از جمله کورتیکواستروئیدها تاحدودی ممکن است زیرا این دسته داروها به کاهش فیبروز کمک می‌کنند، اما خطر افزایش فشار داخل چشمی (intra ocular pressure) را نیز به همراه دارند. در مطالعات جدید دیده شده است که لوزارتان، به‌عنوان آنتاگونیست آنژیوتانسین II و مهارکننده‌ی مسیر TGF β دارای پتانسیل ضدفیبروتیک موضعی است؛ اما اطلاعات محدودی در مورد تأثیر آن بر تغییرات فشار داخل چشمی در مدل‌های حیوانی موجود می‌باشد. این مطالعه تجربی، کنترل‌شده و تصادفی، ایمنی اثرات موضعی لوزارتان و بتامتازون بر فشار داخل چشمی را ارزیابی کرده است.

هدف: بررسی تأثیر قطره‌های موضعی لوزارتان، بتامتازون و ترکیب آن‌ها بر فشار داخل چشمی در مدل رت مبتلا به پارگی نیم‌ضخامت قرنیه طی دوره درمانی چهار هفته‌ای.

روش کار: بیست و چهار رت بالغ نر ویستار به‌طور تصادفی در چهار گروه شش‌تایی تقسیم شدند: گروه کنترل منفی ، قطره چشمی لوزارتان ۰/۰۸٪، قطره چشمی بتامتازون ۰/۰۱٪ و ترکیبی (لوزارتان + بتامتازون). زخم نیم‌ضخامت قرنیه در روز صفر ایجاد شد و درمان‌ها از روز پنجم آغاز گردید. روزانه شش نوبت، یک قطره در چشم راست به‌مدت چهار هفته تجویز شد. پس از یک ماه، فشار داخل چشمی هر دو چشم با دستگاه تونومتر در سه نوبت شش‌تایی (در مجموع میانگین هجده خوانش برای هر چشم) اندازه‌گیری شد. داده‌ها به‌صورت میانه (چارک اول-چارک سوم) گزارش شده و تحلیل آماری برای مقایسه بین گروه‌ها و بین دو چشم در هر گروه انجام شد.

نتایج: مقایسه‌ی فشار داخل چشمی در گروه‌های لوزارتان، بتامتازون، ترکیبی و کنترل تفاوت معناداری نشان نداد ($p>0/05$). همچنین، تفاوت معناداری بین چشم درمان‌شده (راست) و چشم فاقد عارضه (چپ) در هیچ‌کدام از گروه‌ها مشاهده نشد ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری نهایی: این مطالعه نشان داد که یک ماه استفاده از قطره‌های موضعی لوزارتان، بتامتازون و ترکیب آن‌ها به منظور ترمیم کدورت ناشی از آسیب نیم‌ضخامت قرنیه در رت، از نظر فشار داخل چشمی تفاوتی ندارد.

واژگان کلیدی: استروما قرنیه؛ فشار داخل چشمی؛ لوزارتان؛ بتامتازون؛ رت

مقدمه

قرنیه، به عنوان بیرونی‌ترین لایه شفاف چشم، نقشی حیاتی در انکسار نور و محافظت از ساختارهای داخلی چشم ایفا می‌کند (۱). این بافت از نظر ساختاری از پنج لایه مجزا تشکیل شده است که عملکرد هماهنگ آن‌ها برای حفظ شفافیت و سلامت قرنیه ضروری می‌باشد (۲). کدورت قرنیه، که یکی از دلایل اصلی کاهش بینایی در سراسر جهان محسوب می‌شود و می‌تواند به دنبال آسیب‌هایی نظیر تروما، سوختگی‌های شیمیایی، عفونت‌ها یا مداخلات جراحی ایجاد شود(۳). اهمیت این عارضه در حوزه دامپزشکی نیز بسیار بالا است، زیرا آسیب‌هایی نظیر ورود جسم خارجی به قرنیه، زخم‌های عمیق قرنیه، و پارگی‌های قرنیه همواره جزو شایع‌ترین موارد ارجاعی به کلینیک‌های چشم دامپزشکی بوده‌اند و از دست دادن شفافیت قرنیه می‌تواند میدان دید و درک عمق حیوان را مختل کرده و باعث کاهش شدید عملکرد آن شود. همچنین این ضایعه می‌تولند به از کارافتادگی حیولنات تربیت‌شده برای اهداف خاص و حتی در موارد شدید، به آرام‌کشی حیوان منجر گردد(۴). از نظر پاتوفیزیولوژی، فرآیند ترمیم زخم ایجاد شده در استرومای قرنیه روندی پیچیده است. در این فرآیند، کراتوسیت‌ها به میوفیبروبلاست‌ها تبدیل می‌شوند که با بیان آلفا اکتین عضله صاف (α-SMA) و تولید بی‌رویه ماتریکس خارج سلولی نامنظم، ساختار طبیعی و شفاف قرنیه را مختل کرده و منجر به فیبروز و ایجاد اسکار می‌شوند(۲). از جمله درمان‌های بسیار رایج برای مهار این فرآیند فیبروتیک، استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی مانند بتامتازون است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که این داروها با مهار تکثیر کراتوسیت‌ها و سنتز ماتریکس خارج سلولی به کاهش کدورت قرنیه پس از آسیب‌های مختلف کمک می‌کنند(۵، ۶). با این حال، استفاده از این دسته دارویی ممکن است با چالش‌های مهمی همراه باشد. مهم‌ترین عارضه جانبی آن، پتانسیل این دسته دارویی در افزایش فشار داخل چشمی می‌باشد. تجویز موضعی گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند در حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد از جمعیت عمومی دریافت کنندگان این دارو را دچار افزایش فشار چشم کند. اگر این افزایش فشار به موقع تشخیص داده و درمان نشود، می‌تواند به از بین رفتن سلول‌های گانگلیونی شبکیه و در نهایت، ایجاد گلوکوم ناشی از استروئید (steroid-induced glaucoma) و آسیب دائمی عصب بینایی منجر شود(۷). علاوه بر این، برخی مطالعات نشان داده‌اند که استروئیدها ممکن است در دزهای بالا، فرآیند ترمیم اپیتلیال را مهار کرده(۸) و زمان بهبود زخم را افزایش دهند(۹). از این روی، فیبروز قرنیه همچنان یکی از دلایل اصلی نابینایی در حیوانات و انسان‌ها در سراسر جهان بوده و توسعه استراتژی‌های جدید و بهتر برای درمان فیبروز و کدورت قرنیه همچنان یک هدف مهم برای چشم‌پزشکان و دامپزشکان می‌باشد(۴). در سال‌های اخیر، داروی لوزارتان نیز به منظور کاهش کدورت قرنیه مورد توجه قرار گرفته‌است. لوزارتان، یک آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II می‌باشد و دیده شده‌است که از طریق مهار مسیر سیگنالینگ فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF-β) می‌تواند پتانسیل ضدفیبروتیک داشته باشد(۱۰). همچنین شواهد بالینی و آزمایشگاهی اثربخشی این دارو را تأیید می‌کنند، برای مثال، استفاده از لوزارتان موضعی در انسان توانسته است کدورت قرنیه پس از جراحی لازیک را کاهش دهد(۱۱). در مدل‌های حیوانی نیز، لوزارتان به تنهایی یا در ترکیب با استروئیدها، فیبروز ناشی از سوختگی قلیایی را به شکل مؤثری کاهش داده است(۱۴- ۱۲). با وجود این شواهد امیدوارکننده در مورد اثرات ضدفیبروتیک لوزارتان، اطلاعات محدودی در مورد تأثیر آن بر فشار داخل چشمی وجود دارد(۱۰). حتی در مورد کورتیکواستروئیدها هم اثرات متناقضی در مطالعات مختلف روی موش و رت گزارش شده است به طوریکه در مطالعه‌ای که از قطره دگزامتازون در چشم موش استفاده شده بود افزایش فشار چشم گزارش شد درحالیکه همان درمان در مطالعه‌ای دیگر برروی رت نشان از کاهش فشار چشم داشت(۷).

از آنجایی که ایمنی یک درمان به اندازه اثربخشی آن اهمیت دارد، هدف از این مطالعه، بررسی و مقایسه اثرات قطره‌های چشمی لوزارتان، بتامتازون و ترکیب آن‌ها بر فشار داخل چشمی در مدل رت مبتلا به پارگی نیم‌ضخامت قرنیه بوده‌است تا ایمنی این درمان‌ها از منظر تغییرات فشار داخل چشمی ارزیابی شود.

مواد و روش‌کار:

۲۴ رت نر ویستار بالغ هم سن به وزن ۲۰±۲۹۰ گرم تهیه شد و به مدت یک هفته برای عادت کردن به محیط نگهداری و غذادهی شدند. در طول مدت مطالعه، تمامی

رت‌ها در شرایط یکسان و با رعایت اصول اخلاق زیست-پزشکی و با دسترسی آزاد به آب و غذا و ساعات نوری دوازده ساعت تاریکی (هفت عصر تا هفت صبح) و دوازده ساعت روشنایی نگهداری شدند. بررسی و تصویب روند این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه فردوسی مشهد انجام شده و شناسه‌ی تائید آن IR.UM.REC.1403.328 می‌باشد.

در روز صفر مطالعه چشم چپ و راست همه‌ی رت‌ها از لحاظ سلامت قرنیه بررسی شدند. رت‌ها با تزریق داخل عضلانی زایلازین ۲٪ (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) (سرم‌ورک برنبرگ، آلمان) و کتامین ۱۰٪ (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) (آلفاسان، هلند) بیهوش شده و از قطره چشمی موضعی تتراکائین ۰/۵٪ (سینادارو، ایران) جهت بی‌حسی چشم راست استفاده شد.

در مرکز قرنیه چشم راست همه‌ی رت‌ها، با کالیپر چشمی علامت‌گذاری ۵×۵ میلی‌متر (تقریبا کل سطح قدامی خارجی قرنیه) انجام شد و با استفاده از مته سرگرد به قطر ۱/۵ میلی‌متر و میکروموتور جراحی (ولور جی‌ایکس، ژاپن)، به صورت دورانی نقیصه‌ای به قطر ۵ میلی‌متر در لایه اپیتلیوم و استروما ایجاد گردید(۱۵). سپس ده دقیقه پس از ایجاد آسیب تا سه روز پس از مطالعه، در چشم دارای نقیصه‌ی همه‌ی رت‌ها روزی چهار مرتبه و هر نوبت یک قطره سیپروفلوکساسین ۰/۳٪ (سینادارو، ایران) چکانده شد(۱۳، ۱۴).

روز پنجم پس از ایجاد زخم، رت‌ها بیهوش شدند و از بسته شدن اپیتلیوم قرنیه تمامی رت‌ها به کمک قطره فلورسئین و میکروسکوپ جراحی چشم (تاپ‌کان، ژاپن) اطمینان حاصل شد. سپس رت‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه شش تایی تقسیم شدند، گروه یک (لوزارتان)، درمان با قطره چشمی لوزارتان ۰/۰۸٪ (مرک، آلمان)؛ گروه دو (بتامتازون)، درمان با قطره چشمی بتامتازون ۰/۱٪ (سینادارو، ایران)؛ گروه سه (لوزارتان+بتامتازون)، قطره لوزارتان ۰/۰۸٪ و بتامتازون ۰/۱٪ به ترتیب و با فاصله‌ی حدودی ده دقیقه از یکدیگر؛ و گروه چهار (کنترل منفی)، استفاده از بی‌اس‌اس (balanced salt solution) (شهیدقاضی، ایران). طول درمان به مدت سی روز بوده و تمامی رت‌ها روزانه شش نوبت (از ۸ صبح تا ۶ عصر هر دو ساعت) دارو دریافت نمودند و در هر نوبت یک قطره از داروی مربوطه در چشم راست هر رت ریخته شد.

در انتهای مطالعه (روز سی و پنج)، اندازه‌گیری فشار داخل چشمی رت‌ها با استفاده از یک تونومتر ریباند قابل حمل (iCare, Finland) انجام شد. حیوانات به آرامی و بدون بیهوشی با یک حوله مقید شدند تا استرس و ناراحتی به حداقل برسد. هر رت با آرامش به روی سینه (وضعیت استرنال) نگه داشته شد تا از وضعیت پایدار آن اطمینان حاصل شده و از اعمال فشار بیش از حد جلوگیری شود. طبق دستورالعمل شرکت سازنده‌ی تونومتر، پراب‌های مخصوص داخل دستگاه قرار داده شد و بدون نیاز به داروی بی‌حسی، اندازه‌گیری فشار داخل چشمی به ترتیب، ابتدا از چشم راست و سپس چشم چپ انجام گرفت. در هر نوبت، شش مرتبه پراب به صورت عمود در فاصله‌ی چهار الی هشت میلی‌متری مرکز چشم قرار گرفته و با سطح چشم برخورد نموده و میانگین شش مرتبه که برروی دستگاه نمایش داده شده بود یادداشت گردید و برای هر رت، سه نوبت برای چشم چپ و سه نوبت برای چشم راست، سنجش تکرار شد. میانه (چارک اول-چارک سوم) سه تکرار به عنوان مقادیر نهایی فشار داخل چشمی ثبت گردید.

در نهایت مقایسه‌ی داده‌ها در هر گروه بین چشم چپ و راست با آزمون آماری ویلکاکسون و همچنین بین چهار گروه مختلف با آزمون آماری کروسکالوالیس به کمک نرم‌افزار اس‌پی‌اس‌اس (SPSS) ورژن ۲۷ بررسی شد. مقادیر $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شده‌است.

نتایج

میانه (چارک اول-چارک سوم) فشار چشم برحسب میلی‌متر جیوه به ترتیب در چشم راست و چپ گروه دریافت کننده‌ی لوزارتان، (۶/۳۳ – ۴/۷۵) ۶/۲۷ و (۶/۷۱ – ۵/۴۲) ۶/۴۲؛ بتامتازون، (۶/۴۹ – ۴/۲۴) ۵/۲۵ و (۶/۰۶ – ۳/۴۹) ۵/۷۵؛ لوزارتان+بتامتازون، (۸/۰۰ – ۵/۸۰) ۶/۷۵ و (۶/۱۶ – ۵/۶۶) ۶؛ و بی‌اس‌اس، (۶/۵۷ – ۵/۶۴) ۵/۸۳ و (۷/۰۸ – ۵/۶۸) ۶ به دست آمده‌است. در مقایسه بین دو چشم چپ و راست تمامی گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($p> 0/05$). همچنین در بررسی مقایسه بین گروه‌های مختلف نیز اختلاف معنی‌داری بین هیچ دو گروهی مشاهده نشد ($p> 0/05$). مقایسه‌ی میانه (چارک اول-چارک سوم) بین دو چشم در هر گروه و همچنین مقایسه بین گروه‌ها در جدول ۱ آورده شده‌است.

جدول۱. میانه (چارک اول-چارک سوم) فشار چشم‌های راست و چپ (بر حسب میلی‌متر جیوه) در هر گروه پس از سی روز دریافت دارو

نام گروه	لوزارتان	بتامتازون	لوزارتان + بتامتازون	کنترل منفی
چشم راست	۶/۲۷ (۴/۷۵ – ۶/۳۳)	۵/۲۵ (۴/۲۴ – ۶/۴۹)	۶/۷۵ (۵/۸۰ – ۸/۰۰)	۵/۸۳ (۵/۶۴ – ۶/۵۷)
چشم چپ	۶/۴۲ (۵/۴۲ – ۶/۷۱)	۵/۷۵ (۳/۴۹ – ۶/۰۶)	۶ (۵/۶۶ – ۶/۱۶)	۶ (۵/۶۸ – ۷/۰۸)

بحث

هدف اصلی این مطالعه، مقایسه عارضه جانبی تغییرات فشار داخل چشمی پس از استفاده‌ی یک ماهه از قطره‌های چشمی لوزارتان، بتامتازون و ترکیب آن‌ها در درمان یک مدل حیوانی کدورت قرنیه بوده‌است. یافته کلیدی این پژوهش نشان داد که پس از یک دوره درمانی چهار هفته‌ای، هیچ‌کدام از گروه‌های درمانی تفاوت معناداری در فشار داخل چشمی در مقایسه با گروه کنترل منفی نداشتند. همچنین، بین چشم درمان‌شده (راست) و چشم سالم (چپ) در هر گروه نیز اختلاف معناداری مشاهده نشد.

مهم‌ترین و قابل‌توجه‌ترین یافته این مطالعه، عدم افزایش فشار داخل چشمی در گروه دریافت‌کننده بتامتازون است. این نتیجه در نگاه اول با دانش رایج بالینی که بر اساس آن کورتیکواستروئیدها می‌توانند باعث افزایش فشار چشم و ایجاد گلوکوم ناشی از استروئید شوند(۷) ، در تضاد است. با این حال، یافته‌های ما با گزارش‌های دیگری که به تفاوت‌های گونه‌ای در پاسخ به گلوکوکورتیکوئیدها اشاره دارند، همخوانی دارد. به طور مشخص، در مطالعه ساتو و همکاران، تجویز موضعی دگزامتازون در موش‌ها منجر به افزایش فشار چشم شد(۷)، در حالی که همین درمان در رت‌ها به طور متناقضی باعث کاهش فشار داخل چشمی گردید(۷، ۱۶). نتایج مطالعه حاضر که عدم افزایش فشار چشم را در رت‌ها نشان می‌دهد، این فرضیه را تقویت می‌کند که جوندگان، و به‌ویژه رت‌ها، ممکن است دارای مکانیسم‌های فیزیولوژیک متفاوتی در تنظیم فشار داخل چشمی در پاسخ به استروئیدها نسبت به انسان‌ها و سایر گونه‌ها باشند. این تفاوت گونه‌ای، اهمیت احتیاط در تعمیم نتایج حاصل از مدل‌های حیوانی به شرایط بالینی دامپزشکی (برای مثال در سگ، گربه یا اسب) را دوچندان می‌کند.

در مورد لوزارتان نیز در این مطالعه برای اولین بار ایمنی این دارو از منظر فشار داخل چشمی در یک مدل آسیب قرنیه ارزیابی شد. با توجه به پتانسیل ضدفیبروتیک امیدوارکننده لوزارتان که در مطالعات اخیر بر روی مدل‌های حیوانی و انسانی نشان داده شده است(۱۴ - ۱۱)، اثبات ایمن بودن آن یک گام ضروری برای کاربردهای بالینی آینده است. نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد که لوزارتان، چه به تنهایی و چه در ترکیب با بتامتازون، تأثیر معناداری بر فشار داخل چشمی ندارد. همچنین عدم مشاهده‌ی تفاوت معنادار بین چشم دریافت کننده‌ی دارو و دارای نقیصه و چشم سالم بدون دریافت دارو در هر حیوان نیز حائز اهمیت است.

نکته قابل توجه در نتایج این مطالعه، پایین‌تر بودن میانگین فشار داخل چشمی ثبت‌شده در تمامی گروه‌ها (در محدوده ۵ تا ۸ میلی‌متر جیوه) در مقایسه با مقادیر نرمال گزارش‌شده برای رت‌ها در برخی منابع است. این اختلاف عددی به احتمال زیاد به نوع دستگاه تونومتر مورد استفاده بازمی‌گردد. اگرچه این دستگاه‌ها برای اندازه‌گیری‌های تطبیقی بسیار دقیق هستند، اما ممکن است برای پارامترهای بیومتریک خاص قرنیه رت ویستار کالیبره نشده باشند و منجر به یک تخمین سیستماتیک کمتر از واقع (systematic underestimation) شوند(۱۷). با این حال، این محدودیت ابزاری، اعتبار نتیجه‌گیری اصلی مطالعه را خدشه‌دار نمی‌کند زیرا هدف اصلی این پژوهش، تعیین مقادیر مطلق فشار چشم نبوده‌است، بلکه مقایسه نسبی اثر درمان‌های مختلف با یکدیگر و با گروه کنترل بوده‌است. از آنجایی که تمامی اندازه‌گیری‌ها تحت شرایط کاملاً یکسان و با یک ابزار واحد برای همه گروه‌ها انجام شده است و هرگونه خطای سیستماتیک به طور یکنواخت بر تمام داده‌ها اعمال شده است. همچنین به دلیل اینکه فشار داخل چشمی در جوندگان دارای یک ریتم مشخص شبانه‌روزی است(۱۸)، به منظور کنترل این متغیر و اطمینان از یکسان بودن شرایط، تمامی اندازه‌گیری‌ها در بازه زمانی ثابتی (ساعات ۱۵ تا ۱۷) انجام گرفته‌است.

با وجود نتایج روشن، مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی نیز همراه بود. اول اینکه، این مطالعه بر روی رت انجام شده و همانطور که ذکر شد، پاسخ فشار چشم به داروها می‌تواند به شدت وابسته به گونه باشد. بنابراین، برای نتیجه‌گیری قطعی در مورد ایمنی این داروها در دامپزشکی، انجام مطالعات مشابه بر روی سایر گونه‌های هدف بالینی ضروری است. دوم، دوره درمانی چهار هفته‌ای ممکن است برای بروز کامل عارضه افزایش فشار چشم کوتاه باشد و مطالعات با طول دوره بیشتر می‌توانند نتایج جامع‌تری ارائه دهند.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده موضعی سی روزه از قطره‌های چشمی لوزارتان ۰/۰۸٪، بتامتازون ۰/۱٪ و ترکیب آن‌ها در مدل رت مبتلا به آسیب نیم‌ضخامت قرنیه، منجر به تغییرات معناداری در فشار داخل چشمی نمی‌شود. این یافته، به‌ویژه در مورد لوزارتان، شواهد اولیه‌ای مبنی بر ایمن بودن این داروی ضدفیبروتیک جدید از نظر تغییرات فشار چشم ارائه می‌دهد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را در این پژوهش شناسایی نکردند.

منابع

1. Yang S, Zhang J, Tan Y, Wang Y. Unraveling the mechanobiology of cornea: From bench side to the clinic. Front Bioeng Biotechnol. 2022;10(October):1–17.
2. Barrientez B, Nicholas SE, Whelchel A, Sharif R, Hjortdal J, Karamichos D. Corneal injury: Clinical and molecular aspects. Exp Eye Res [Internet]. 2019 Sep;186:107709. Available from: https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107709
3. Wilson SE, Sampaio LP, Shiju TM, Hilgert GSL, de Oliveira RC. Corneal Opacity: Cell Biological Determinants of the Transition From Transparency to Transient Haze to Scarring Fibrosis, and Resolution, After Injury. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2022;63(1):1–12.
4. Yavuz Ü, Yener K, Hayat A. Eye Cases Requiring Emergency Intervention in Animals *. 2020;9(1):90–7.
5. Nassiri N, Latifi Z, Nassiri S, Azemati A, Rezaeyeh AP, Kavousnezhad S, et al. The Effect of Topical Betamethasone Eye Drops on Postoperative Haze among Patients Undergoing Corneal Collagen Cross-Linking: a Randomized, Double Blind Placebo Controlled Study. J Ophthalmic Optom Sci. 2018;2(2):17–24.
6. Tani E. Effects of Various Eye Drops on Corneal Wound Healing after Superficial Keratectomy in Rabbits. Jpn J Ophthalmol [Internet]. 2002 Oct;46(5):488–95. Available from: http://journals.lww.com/00003226-200612000-00010
7. Sato K, Nishiguchi KM, Maruyama K, Moritoh S, Fujita K, Ikuta Y, et al. Topical ocular dexamethasone decreases intraocular pressure and body weight in rats. J Negat Results Biomed [Internet]. 2016 Dec 12;15(1):5. Available from: http://jnrbm.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12952-016-0048-x
8. Hashizume N, Saika S, Okada Y, Miyamoto T, Shimizu K, Ohnishi Y. Effects of antiinflammatory drugs on migration of the rabbit corneal epithelium. J Cataract Refract Surg [Internet]. 2001 Sep;27(9):1499–502. Available from: https://journals.lww.com/02158034-200109000-00039
9. Sarchahi AA, Maimandi A, Khodakaram Tafti A, Amani M. Effects of Acetylcysteine and Dexamethasone on Experimental Corneal Wounds in Rabbits. Ophthalmic Res [Internet]. 2008;40(1):41–8. Available from: https://karger.com/ORE/article/doi/10.1159/000111158

10. Trujillo Cubillo L, Gurdal M, Zeugolis DI. Corneal fibrosis: From in vitro models to current and upcoming drug and gene medicines. Adv Drug Deliv Rev. 2024;209(February).
11. Pereira-Souza AL, Ambrósio R, Bandeira F, Salomão MQ, Souza Lima A, Wilson SE. Topical Losartan for Treating Corneal Fibrosis (Haze): First Clinical Experience. J Refract Surg [Internet]. 2022 Nov;38(11):741–6. Available from: https://journals.healio.com/doi/10.3928/1081597X-20221018-02
12. Sampaio LP, Hilgert GSL, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE. Topical Losartan and Corticosteroid Additively Inhibit Corneal Stromal Myofibroblast Generation and Scarring Fibrosis After Alkali Burn Injury. Transl Vis Sci Technol [Internet]. 2022 Jul 12;11(7):9. Available from: https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2783469
13. Martinez VV, Dutra BAL, Santhiago MR, Wilson SE. Effect of Topical Losartan in the Treatment of Established Corneal Fibrosis in Rabbits. Transl Vis Sci Technol [Internet]. 2024 Aug 12;13(8):22. Available from: https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2800678
14. Martinez VV, Dutra BAL, Sampaio LP, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE. Topical Losartan Inhibition of Myofibroblast Generation in Rabbit Corneas With Acute Incisions. Cornea. 2024;43(7):883–9.
15. Uysal BS, Sarıkaya B, Dizakar SÖA, Kaplanoğlu GT, Gümüşderelioğlu M. Investigation of healing strategies in a rat corneal opacity model with polychromatic light and stem cells injection. J Photochem Photobiol B Biol [Internet]. 2024 Apr;253(December 2023):112874. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1011134424000344
16. Zode GS, Sharma AB, Lin X, Searby CC, Bugge K, Kim GH, et al. Ocular-specific ER stress reduction rescues glaucoma in murine glucocorticoid-induced glaucoma. Vol. 124, Journal of Clinical Investigation. 2014. p. 1956–65.
17. Nayak A, Deveswaran R, Swati S, Srividhya L. Agreement of tonometer for measuring intraocular pressure in Wistar rats: a systematic review. Eur J Med Res [Internet]. 2024 Jun 16;29(1):332. Available from: https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-024-01927-z
18. Martínez-águila A, Martín-gil A, Carpena-torres C, Pastrana C, Carracedo G. Influence of circadian rhythm in the eye: Significance of melatonin in glaucoma. Vol. 11, Biomolecules. 2021. p. 1–25.

Abstracts in English

Effect of Various Topical Therapies on Intraocular Pressure in a Rat Model of Corneal Haze

Negin Rahimdoust Mozhdehi[1], Samaneh Ghasemi[1], Rahim Saffari[2*], Hanieh Shaterzadeh Yazdi[3], Hossein Kazemi Mehrjerdi[1*]

1.Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

2.Eye Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3.Private veterinary pathologist, Mashhad, Iran.

h-kazemi@um.ac.ir*

Background: Corneal opacity is a major cause of vision impairment resulting from trauma and wounds. Corticosteroids are effective in reducing fibrosis; however, their use is associated with an increased risk of intraocular pressure (IOP). Losartan, an angiotensin II antagonist and TGF-β pathway inhibitor, has demonstrated antifibrotic potential in topical applications; however, its safety regarding IOP changes in animal models remains unclear.

Objectives: This study aimed to evaluate the effects of topical losartan, betamethasone, and their combination on IOP in a rat model of partial-thickness corneal injury over a four-week treatment period.

Methods: Twenty-four adult male Wistar rats were randomly assigned to four groups (n=6): negative control (BSS), topical Losartan (0.08%), topical betamethasone (0.1%), and a combination of losartan + betamethasone. Partial-thickness corneal injury was induced on day 0, and treatments were administered from day 4 onward. Each treatment consisted of six daily doses (every two hours) applied to the right eye for 30 days. At the end of the study, IOP in both eyes was measured using an iCare tonometer in three sets of six readings (a total average of 18 readings per eye). Data were reported as mean ± standard deviation and analyzed statistically for comparisons between groups and between treated and untreated eyes.

Results: Mean IOP across the losartan, betamethasone, combination, and control groups showed no significant differences ($p > 0.05$). Similarly, no significant differences were observed between the treated (right) and untreated (left) eyes within any group ($p > 0.05$).

Conclusions

This study demonstrated that one-month application of topical Losartan, Betamethasone, and their combination for the treatment of opacity caused by partial-thickness corneal injury in rats has no significant impact on intraocular pressure.

Keywords: corneal stroma, intraocular pressure, losartan, betamethasone, rat