

Evaluation Effect of Phenytoin Eye Drop 1% on Corneal Alkaline Burns in a Rabbit Model

Aminifard MN, MD; Pahlavanzadeh S, MD; Barkhordari Yazdi H, MD*

Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

*Corresponding author: barkhordariyazdi@yahoo.com

Purpose: To evaluate the effect of topical phenytoin 1 % on corneal epithelial defects healing in a rabbit model.

Methods: One eye of 20 albino rabbits in the animal house of Al-Zahra Ophthalmology Hospital was studied. A single corneal epithelial defect was created. The rabbits were randomly assigned into two groups (Ten animals in each group). After creating a chemical burn in rabbits, one group was treated by soluble phenytoin 1% eye drops and the other group with normal saline eye drops. Daily examination was performed to determine the maximum diameter of corneal epithelial defects during 14 days. Data was analyzed using statistical tests including independent T Test and ANOVA on repeated observations.

Results: The difference between the first and the last day of follow up in each group was significant ($P < 0.05$). Topical phenytoin 1%, as compared with the control group, significantly improved epithelial defect healing ($P < 0.05$).

Conclusion: Topical phenytoin 1% as a supplement treatment can help in the improvement of epithelial defect caused by alkaline burns.

Key Words: Phenytoin, Burn, Corneal, Chemical

• Bina J Ophthalmol 2012; 17 (4): 380-386.

Received: 7 February 2011

Accepted: 19 November 2011

اثر قطره فنی‌توین ۱ درصد در بهبود سوختگی قلیایی قرنیه در مدل خرگوش

دکتر محمدنعم امینی فرد^۱، دکتر شبنم پهلوان‌زاده^۲، دکتر حمیدرضا برخوردار یزدی^۲

هدف: ارزیابی اثر قطره فنی‌توین ۱ درصد در بهبود سوختگی قلیایی قرنیه در مدل خرگوش.
روش پژوهش: در این مطالعه تعداد ۲۰ عدد خرگوش آلبینو که در یک چشم آن‌ها نقص اپی‌تلیالی ایجاد شده بود، به طور تصادفی در دو گروه تقسیم شده و مورد درمان با محلول فنی‌توین ۱ درصد و نرمال سالین قرار گرفتند. ثبت اطلاعات در هر چشم با معاینه روزانه نقص اپی‌تلیال و اندازه‌گیری بزرگ‌ترین طول نقص ایجاد شده توسط دستگاه اسلیت‌لامپ انجام گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t مستقل و تحلیل واریانس با مشاهدات تکراری مورد تحلیل آماری قرار گرفتند.
یافته‌ها: اختلاف میزان بهبودی نقص اپی‌تلیال قرنیه بین روز اول و روزهای پی‌گیری تا روز ۱۴ در هر گروه معنی‌دار بود. ($P < 0.05$) فنی‌توین موضعی ۱ درصد به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل، میزان بهبود نقص اپی‌تلیال را سرعت بخشید ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: فنی‌توین موضعی ۱ درصد می‌تواند به عنوان درمان کمکی در بهبود نقص اپی‌تلیال ناشی از سوختگی قلیایی موثر باشد. با توجه به ساختار بدون رگ قرنیه، فنی‌توین توسط قطره‌های درمانی به محل نقص اپی‌تلیال دسترسی می‌یابد و از طریق ازدیاد تکثیر فیبروبلاست‌ها و تولید بیش از حد کلاژن باعث پیشبرد و تسریع روند ترمیم زخم می‌شود.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۷، شماره ۴: ۳۸۰-۳۸۶.

مقدمه

یکی از اعمال مهم قرنیه، ایجاد دید مناسب با انکسار نور به سوی عدسی و شبکیه است. این خصوصیات تا حد زیادی وابسته به توانایی اپی تلیوم قرنیه برای بازسازی می باشد، زیرا اپی تلیوم قرنیه مانند سدی ساختارهای درونی قرنیه را در مقابل عوامل مضر خارجی حفظ می نماید.^۱

ترمیم سلول های اپی تلیال قرنیه و پوشاندن سطح آسیب دیده با تکثیر سلولی جهت ایجاد اپی تلیوم مطبق همراه است^۲ و در نهایت برقراری اتصالات سخت (Tight junctions) بین سلول های اپی تلیال برای حفظ ساختار آن صورت می گیرد.^۳ ترمیم زخم قرنیه در برگزیده تغییراتی در فیبروبلاست ها و برقراری پیام های بین سلولی میان سلول های استروما و اپی تلیوم قرنیه به وسیله سیتوکاینها، نوروپپتیدها و فاکتورهای رشد و محافظت بافت در برابر رادیکال های آزاد می باشد^۴، بنابراین شفافیت قرنیه و داشتن سطح انکساری مناسب وابسته به بازسازی مداوم اپی تلیوم در کنار عملکرد مناسب اندوتلیوم در جابه جایی مایعات به خارج از استرومای قرنیه برای حفظ نازکی آن می باشد^۵.

سوختگی های شیمیایی از علل شایع آسیب های چشمی می باشند و سوختگی های قلیایی شدیدترین عوارض را دارند.^۶ ترمیم قرنیه به دنبال آسیب قلیایی روندی طولانی همراه با عوارض متعدد شامل تشکیل عروق جدید، کدورت قرنیه، تخریب و تحلیل بافتی و حتی سوراخ شدن قرنیه دارد.^{۷،۸} مطالعات متعددی جهت ارزیابی اثربخشی آنزیم های مهارکننده متالوپروتئینازها^{۹-۱۱} عوامل ضدالتهابی^۷، ضد انعقادها^{۱۲}، اکسیژن^{۱۳} و مهارکننده های سیستم ایمنی^{۱۴،۱۵} انجام شده است که متأسفانه موفقیت محدودی در کنترل و درمان این عوارض ویران کننده و ناتوان کننده داشته اند.^۸ در حالی که عوامل متعددی برای تسریع بهبود زخم مطرح شده اند ولی تاکنون ماده ای که این روند را به طور کامل بهبود بخشد یافت نشده است. به کارگیری روش های وسیع جراحی مانند پیوند قرنیه و جراحی های انکساری درک فرآیندهای ترمیم زخم قرنیه را ضروری کرده است. پیشرفت های اخیر در بیولوژی سلولی و مولکولی، دیدگاه های جدیدی در خصوص فرآیند مسوول نگه داری ساختار و عملکرد قرنیه فراهم آورده است.^{۱۶}

در بیش تر بافت های بدن ترمیم زخم با خروج مواد متشکله

خون از عروق پاره شده شروع می شود. نظر به این که قرنیه یک بافت بدون عروق است، روند ترمیم زخم در قرنیه با بقیه بدن متفاوت است.

درمان های معمول نقص اپی تلیال قرنیه شامل شستشو با مایع ایزوتونیک، دبریدمان اپی تلیال، آنتی بیوتیک موضعی، سیکلپلژیک، کورتون موضعی، اسید آسکوربیک، داکسی سیکلین و در نهایت استفاده از سرم اتولوگ می باشد^{۱۷،۱۸}.

فنی توپین دارویی است که در کلیه موارد تشنج به جز نوع آبنسس مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو نخستین بار در سال ۱۹۰۸ به وسیله Biltz ساخته شد، اما اثرات ضد تشنجی آن تا سال ۱۹۳۸ شناخته نشده بود. مهم ترین اثر فنی توپین توانایی تغییر شکل الکتروفیزیولوژی تشنج در مغز، بیان شده است.^{۱۹}

هیپرپلازی لثه در ۲۰ درصد بیماران مصرف کننده مزمن فنی توپین اتفاق می افتد و احتمال می رود شایع ترین تظاهر سمیت فنی توپین در کودکان و بالغین جوان باشد که بیش تر در افرادی با پوست خشن مشاهده می شود. افزایش تولید بافت می تواند نتیجه اختلال در متابولیسم کلاژن باشد. البته قسمت غیر دندانی لثه از این تغییرات مصون می ماند. این عارضه نیاز به کاهش میزان مصرفی دارو نداشته و با افزایش بهداشت دهانی بهبود می یابد.

یکی از اثرات جانبی این دارو، تشدید تکثیر فیبروبلاست ها و نیز تولید بیش از حد کلاژن می باشد که از این خاصیت در طب جهت پیشبرد روند ترمیم زخم استفاده می گردد.^{۲۰} به نظر می رسد اثر تحریکی فنی توپین باعث بهبود زخم ها می گردد. مطالعاتی وجود دارد که نشان می دهد این ماده در بهبود سوختگی ها، زخم های تروماتیک، زخم دیابتی، زخم استاز وریدی، زخم بستر و زخم های آتروفیک در اثر جذام موثر است. روند عمل فنی توپین به طور دقیق مشخص نیست ولی افزایش تشکیل بافت گرانولاسیون و تحریک فیبروبلاست ها، کاهش فعالیت کلاژناز و افزایش تجمع کلاژن از فرآیندهای احتمالی می باشند.^{۲۱}

با توجه به اهمیت فرایند ترمیم قرنیه در جریان آسیب های قلیایی که از آسیب های شایع قرنیه می باشد، یافتن راهکارهایی که بتوانند بر تسریع روند ترمیم کمک نمایند همواره مورد نیاز است و با عنایت به این که در بررسی های ما مطالعه ای جهت ارزیابی اثر فنی توپین موضعی در ترمیم نقایص اپی تلیال قرنیه خرگوش پس از

سوختگی با مواد قلیایی یافت نشد، این پژوهش با هدف بررسی اثر فنی‌توین موضعی در ترمیم نقایص اپی‌تلیال قرنیه خرگوش طراحی شده است.

روش پژوهش

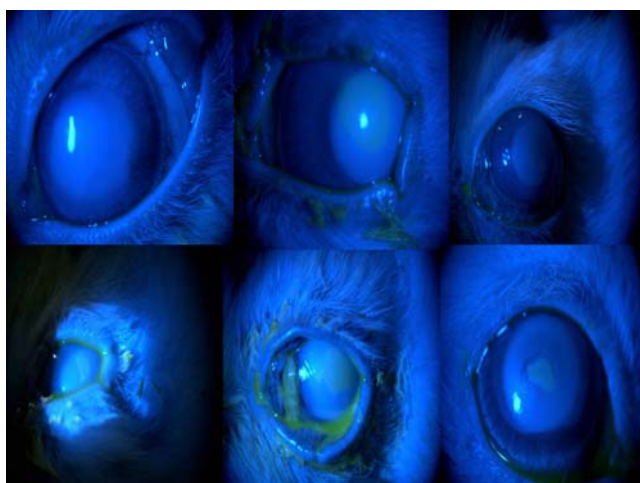
این مطالعه تجربی و دو سوکور بوده و نمونه‌گیری به روش تصادفی ساده در خرگوش‌های آلبینو به وزن ۲/۵-۲ کیلوگرم و هم سن و از یک نژاد، در خانه حیوانات بیمارستان چشم‌پزشکی الزهرا انجام گرفته است. به این خرگوش‌ها (تهیه شده از مرکز تحقیقات انستیتو رازی ایران) کتامین ۳۷/۵ میلی‌گرم و لیدوکائین ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن تزریق شد، بی‌حسی موضعی چشم با قطره تتراکائین موضعی ۰/۵ درصد (سینا دارو تهران- ایران) و عمل ضد عفونی با تماس محلول بتادین ۵ درصد به مدت دو تا سه دقیقه با سطح چشم صورت گرفت. یک نقص اپی‌تلیال ۸ میلی متری بر روی مرکز قرنیه یکی از چشم‌های خرگوش‌ها با قرار دادن ترفاین ۷/۵ میلی‌متری و ریختن ۰/۴ سی‌سی محلول هیدروکسید سدیم با غلظت یک مولار به مدت ۳۵ ثانیه ایجاد شد. با توجه به گذاشتن ترفاین حین استفاده از محلول مذکور (NaOH) آسیبی به سلول‌های بنیادی وارد نگردید. سپس محل نقص با ۲۰ سی‌سی سرم نرمال سالین ۰/۹ درصد شستشو شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل هرگونه نقص اپی‌تلیال بزرگ‌تر از ۸ میلی‌متر و یا سوراخ شدگی قرنیه بود. (دو خرگوش که نقص اپی‌تلیال آن‌ها بزرگ‌تر از ۸ میلی‌متر بود، از مطالعه حذف شدند).

در مجموع ۲۰ خرگوش با مشخصات فوق جهت مطالعه در اختیار بود. خرگوش‌ها به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. با استفاده از بند گردنی پلاستیکی، گروه و شماره هر خرگوش مشخص شد و محقق از محلول درمانی که قرار بود هر گروه با آن درمان شود تا پایان مطالعه بی‌اطلاع ماند. پس از پایان مطالعه، کد هر گروه رمز گشایی شد و بدین صورت مطالعه دو سوکور شد. پس از ایجاد سوختگی شیمیایی، خرگوش‌ها در دو گروه به وسیله محلول فنی‌توین و قطره سالین نرمال مورد درمان قرار گرفتند. قطره فنی‌توین ایزوتونیک از پودر استریل فنی‌توین ۲۰۰ میلی‌گرم در ۱ سی‌سی آب مقطر استریل به همراه ۳/۴۶ میلی‌گرم نمک کلرید سدیم در حجم ۱۰۰ سی‌سی آب مقطر استریل در

بالون ژوژه تهیه و در اوتوکلاو به مدت ۱۵ دقیقه استریل می‌گردید (غلظت ۱ درصد). در چشم راست ده خرگوش قطره فنی‌توین یک درصد و در ده خرگوش دیگر قطره سالین نرمال، چهار بار در روز ریخته شد. قطره‌های مذکور به صورت بدون نام و با برچسب A و B و توسط یک کاربر بی‌اطلاع از گروه‌ها در چشم خرگوش‌ها ریخته می‌شدند. تمام قطره چکان‌ها یک شکل در نظر گرفته شدند تا محقق از محتوای قطره‌ها آگاه نگردد. خرگوش‌ها بلافاصله پس از ایجاد سوختگی قلیایی و روزانه یک بار در ساعت چهار تا پنج عصر از نظر اندازه نقص اپی‌تلیال و وضعیت قرینه معاینه می‌شدند. مشاهده و معاینه نقص اپی‌تلیالی با دستگاه اسلیت‌لامپ مدل HAAG-STREIT BERN Swiss made انجام شد. در طی مدت تحقیق، پژوهشگر چشم‌ها را از نظر تحریک و عفونت قرنیه و ملتحمه تحت نظر داشت و نقص اپی‌تلیوم با رنگ فلورسین به طور کامل بررسی می‌شد (تصاویر ۱ و ۲). اندازه‌گیری طول نقص و روند بهبود توسط ارزیابی بالینی صورت می‌گرفت. ابتدا نقص اپی‌تلیالی با دستگاه اسلیت‌لامپ ارزیابی می‌شد و در محلی با بیش‌ترین قطر نور دستگاه به صورت باریک شده درمی‌آمد و طول به میلی‌متر اندازه‌گیری می‌شد. با توجه به این که گاهی نقص به صورت خطی دیده می‌شد، بنابراین در طی اجرای طرح تصمیم بر آن شد تا اندازه نقص به صورت یک مستطیل در نظر گرفته شود و طول ضرب در عرض ضایعه، مبنای اندازه نقص باشد. معاینه روزانه برای هر خرگوش انجام می‌شد و معاینات تا ۱۴ روز ادامه یافت. ثبت اطلاعات در فرم‌های از پیش تعیین شده صورت می‌گرفت. پس از معاینه، داده‌ها برای هر خرگوش (هر چشم در یک خرگوش) ثبت می‌شد و پس از اتمام طول درمان داده‌ها از طریق نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ و با استفاده از آزمون‌های t مستقل و تحلیل واریانس با مشاهدات تکراری مورد تحلیل قرار گرفتند.

ملاحظات اخلاقی

اجرای طرح بر اساس بیانیه ARVO و کمیته مراقبت و روش استفاده از حیوانات در تحقیقات چشم‌پزشکی و به صورتی انجام گرفت که حداقل آزار و تحریک و درد برای حیوان ایجاد شود. قبل از ایجاد نقص قرنیه، بی‌حسی موضعی با قطره تتراکائین صورت می‌گرفت. نقص اپی‌تلیال فقط در یک چشم خرگوش می‌شد تا زندگی طبیعی خرگوش به مخاطره نیفتد.



تصویر ۲- روند بهبودی نقص اپی‌تلیوم قرنیه با رنگ فلورسین در طی ۱۴ روز پی‌گیری گروه تحت درمان با نرمال سالین



تصویر ۱- روند بهبودی نقص اپی‌تلیوم قرنیه بدون رنگ فلورسین در طی ۱۴ روز پی‌گیری گروه تحت درمان با فنی‌توئین

نمودار ۲، نشان داده شده است.

یافته‌ها

جهت بررسی طبیعی (نرمال) بودن توزیع داده‌ها در دو گروه از آزمون کولموگروف-اسمیرونوف استفاده گردید. در ابتدا با توجه به این که در این تحقیق مقایسه میانگین نقص اپی‌تلیال قرنیه بین دو گروه و در زمان‌های مختلف می‌باشد، باید تاثیر درمان گروه‌های درمانی و اثر زمان سنجیده شود. بنابراین از آزمون تحلیل واریانس به روش اندازه‌گیری تکراری استفاده شد که نتایج آزمون، اختلاف آماری معنی‌داری را نشان داد. اختلاف میزان بهبودی بین روز اول و روزهای پی‌گیری تا روز ۱۴ در هر گروه معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

میانگین نقص اپی‌تلیال قرنیه در مدت ۱۴ روز پی‌گیری بین دو گروه نرمال سالین و فنی‌توئین در روز اول تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0.91$)، اما در مقایسه میانگین نقص اپی‌تلیال در روز دوم تا چهاردهم از نظر آماری بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.05$). فنی‌توئین موضعی ۱ درصد در مقایسه با گروه کنترل میزان بهبود نقص اپی‌تلیال را در روز دوم تا چهاردهم به طور معنی‌داری سرعت بخشید.

به علت نامنظم بودن سطح نقص اپی‌تلیالی جهت اندازه‌گیری آن، از ضرب بیش‌ترین طول نقص در بیش‌ترین طول عمود بر آن استفاده شد. بیش‌ترین اندازه نقص اپی‌تلیال قرنیه در دو گروه در روز اول و کم‌ترین اندازه روز ۱۴ ثبت گردید. نمودار ۱ پیش‌رفت میانگین نقص اپی‌تلیال قرنیه در مدت ۱۴ روز پی‌گیری در گروه نرمال سالین را نمایش می‌دهد. نمودار پیش‌رفت میانگین نقص اپی‌تلیال قرنیه در مدت ۱۴ روز پی‌گیری در گروه فنی‌توئین در

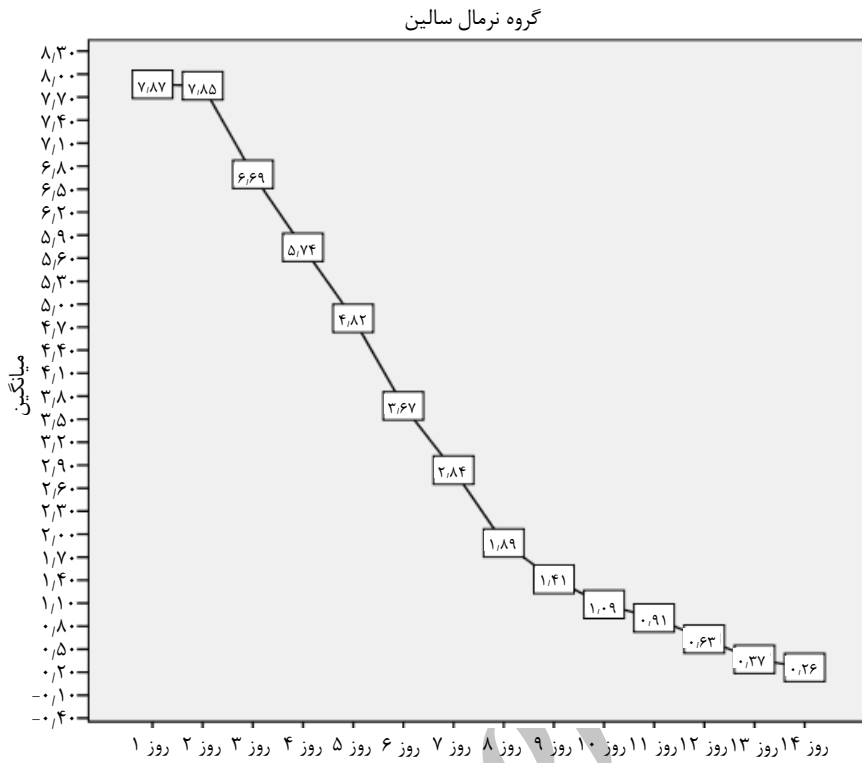
بحث

درمان‌های معمول برای نقص اپی‌تلیال قرنیه شامل شستشو با مایع ایزوتونیک، دریدمان اپی‌تلیال، آنتی‌بیوتیک موضعی، سیکلوپلژیک، کورتیکواستروئید موضعی، اسید آسکوربیک، داکسی‌سایکلین و استفاده از سرم اوتولوگ می‌باشد^{۱۷،۱۸} که هیچ یک از درمانی‌های ذکر شده در درمان نقص اپی‌تلیال قرنیه ناشی از آسیب‌های قلیایی به تنهایی موثر نیستند. بنابراین یافتن راهکارهایی که موجب تسریع روند بهبود ضایعه شود، همواره مورد نیاز است.

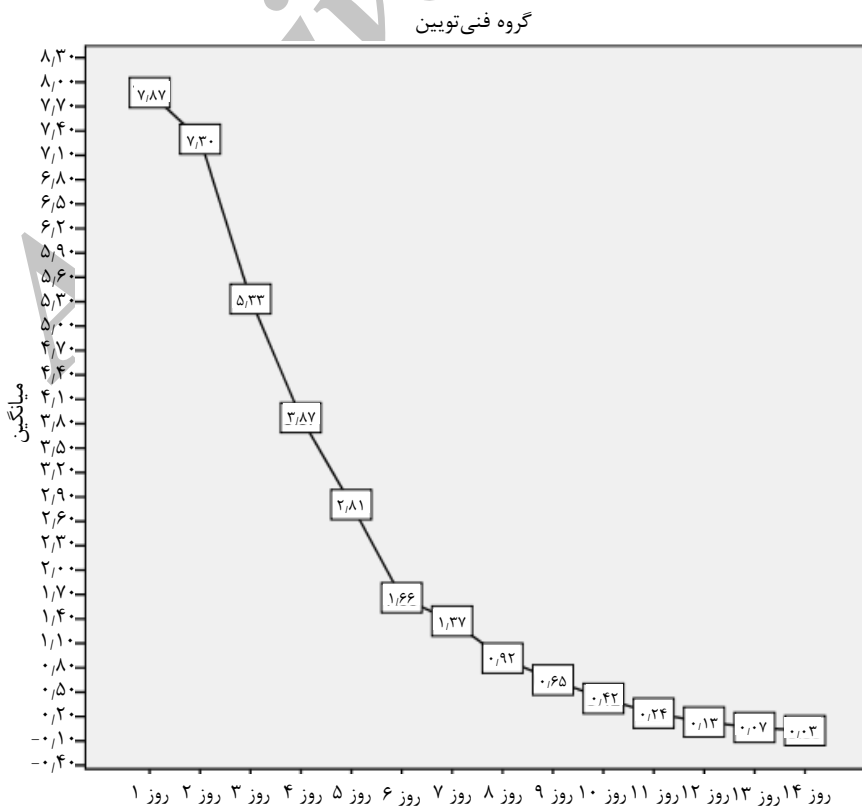
Desai و همکاران^{۲۲} اثر فنی‌توئین موضعی را بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به زخم قرنیه مقاوم به درمان بررسی کردند. در ۵۲ (۸۶٪ درصد) بیمار بهبود در مدت ۱۵-۱۰ دقیقه مشاهده شد.

Jasvir^{۲۵} نشان داد که فنی‌توئین موضعی در درمان ۶۰ بیمار مبتلا به زخم‌های مقاوم به درمان قرنیه موثر بوده است^{۲۳}.

در مطالعه حاضر فنی‌توئین موضعی ۱ درصد به طور واضح و معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل میزان بهبود نقص اپی‌تلیال را در طول دوران پی‌گیری سرعت بخشید. در مقایسه میانگین نقص اپی‌تلیال بین دو گروه از نظر آماری در روز اول تفاوت معنی‌داری در دو گروه وجود نداشت. اما در مقایسه میانگین نقص اپی‌تلیال در روز دوم تا چهاردهم از نظر آماری بین دو گروه تفاوت معنی‌دار بود.



نمودار ۱- پیش‌رفت میانگین نقص اپی‌تلیال قرنیه در مدت ۱۴ روز پی‌گیری بین در گروه نرمال سالیین



نمودار ۲- نمودار پیش‌رفت میانگین نقص اپی‌تلیال قرنیه در مدت ۱۴ روز پی‌گیری بین در گروه فنی‌توبین

نتیجه‌گیری

فنی‌توین موضعی ۱ درصد می‌تواند درمان کمکی در بهبود نقص اپی‌تلیال ناشی از سوختگی قلیایی باشد. با توجه به اواسکولار بودن قرنیه فنی‌توین از طریق قطره‌های درمانی به محل نقص اپی‌تلیال رسیده و از طریق تشدید تکثیر فیبروبلاست‌ها و نیز تولید بیش از حد کلاژن باعث پیشبرد روند ترمیم زخم شده و بهبود نقص را سرعت می‌بخشد. با توجه به گذاشتن ترفاین حین استفاده از NaOH آسیبی به سلول‌های بنیادی stem cell وارد نگردد. لذا در این مطالعه اثر فنی‌توین در بهبود فانکشن Stem Cell مورد بررسی قرار نگرفته است.

ولی با این حال در مواردی که بهبود هر چه زودتر نقص اپی‌تلیال قرنیه در بیماری‌های چشمی منظور نظر است و پایداری نقص می‌تواند عوارض وخیمی برای بیمار ایجاد کند استفاده از این درمان مقرون به صرفه است و توصیه می‌گردد. پیشنهاد می‌گردد از این دارو در درمان مطالعات انسانی مورد استفاده قرار گیرد. فنی‌توین موضعی ۱ درصد می‌تواند به عنوان درمان کمکی در بهبود نقص اپی‌تلیال ناشی از سوختگی قلیایی مطرح باشد.

در این مطالعه بررسی میزان رگ‌زایی قرنیه و آسیب‌شناسی قرنیه به ویژه از نظر بروز تظاهرات وابسته به ترمیم مانند اسکار یا درجه التهاب و یا از بین رفتن کراتوسیت‌ها با درمان فنی‌توین مورد مطالعه قرار نگرفته است که انتظار می‌رود در مطالعات بعدی و به صورت مطالعه مورد شاهد این بخش مورد مطالعه و بررسی بیش‌تر قرار گیرد.

فنی‌توین موضعی ۱ درصد می‌تواند به عنوان درمان کمکی در بهبود نقص اپی‌تلیال ناشی از سوختگی قلیایی مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به ساختار بدون رگ قرنیه، فنی‌توین از طریق قطره‌های درمانی به محل نقص اپی‌تلیال رسیده و از طریق تشدید تکثیر فیبروبلاست‌ها و تولید بیش از حد کلاژن، باعث پیش‌برد و تسریع روند ترمیم زخم می‌شود. با توجه به کارگذاری ترفاین حین استفاده از هیدروکسید سدیم، آسیبی به سلول‌های بنیادی وارد نگردد. بنابراین در این مطالعه اثر فنی‌توین در بهبود عملکرد سلول‌های بنیادی مورد بررسی قرار نگرفته است ولی با این حال در مواردی که بهبود سریع نقص اپی‌تلیال قرنیه مدنظر باشد و پایداری نقص می‌تواند عوارض وخیمی برای بیمار ایجاد کند، استفاده از این درمان مقرون به صرفه بوده و پیشنهاد می‌گردد از این دارو در درمان مطالعات انسانی مورد استفاده قرار گیرد.

منابع

- Block ER, Matela AR, Sundra Raj N, Iskula ER, Klarlund JK. Wounding induces motility in sheets of corneal epithelial cells through loss of spatial constraints. *J Biol Chem* 2004;279:24307-24312.
- Zieske JD, Takahashi H, Hutcheon AE, Dalbone AC. Activation of epidermal growth factor receptor during corneal epithelial migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1346-1355.
- Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R Jr, Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea* 2005;24:509-522.
- Kuo IC. Corneal wound healing. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:311-315.
- Lu L, Reinach PS, Kao WW-Y. Corneal epithelial wound healing. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:653-664.
- Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, Kita M, Sotozono C, Kinoshita S. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:113-129.
- Sutphin J, Chodosh J, Dana R. American Academy of Ophthalmology section 8: External Disease and cornea United State of America, LEO, 2008-2009:393-389.
- Chung JH, Kim HJ, Fagerholm P. Effect of topically applied Na-hyaluronan on experimental corneal alkali wound healing. *Korean J Ophthalmol* 1996;10:68-75.
- Pfister RR, Sommers CI. L-arginine-threonine-arginine (RTR) tetramer peptide inhibits ulceration in the alkali-injured rabbit. *Cornea* 2006;25:1187-1192.
- Paterson CA, Wells JG, Koklitis PA, Higgs GA, Docherty AJ. Recombinant tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 suppresses alkali-burn-induced corneal ulceration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:677-684.
- Sangwan VS, Akpek EK, Voo I, Zhao T, Pinar V, Yang J, et al. Krill protease effects on wound healing after corneal alkali burn. *Cornea* 1999;18:707-711.
- Haddox JL, Pfister RR, Slaughter SE. An excess of topical calcium and magnesium reverses the therapeutic effect of citrate on the development of corneal ulcers after alkali injury. *Cornea* 1996;15:191-195.
- Sharifipour F, Zamani M, Idani E, Hemmati AA. Oxygen therapy for severe corneal alkali burn in rabbits. *Cornea* 2007;26:1107-1110.
- Liu L, Li YP, Huang SQ. Mechanism of keratinocyte growth factor-2 accelerating corneal epithelial wound healing on rabbit alkali burned cornea. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2005;41:364-368.
- Liu L, Li Y, Huang S, Lin J, Zhang W. Keratinocyte growth factor-2 on the proliferation of corneal epithelial stem cells in rabbit alkali burned cornea. *Yan Ke Xue Bao* 2007;23:107-116.
- Krachmer JH, Mannis Mark J, Holland Edward J. *Cornea*, 2004;1:1285-1294.
- Huang Y, Meek KM, Ho MW, Paterson CA. Analysis of birefringence during wound healing and remodeling

- following alkali burns in rabbit cornea. *Exp Eye Res* 2001;73:521-532.
18. Bazan HE, Tao Y. PAF antagonists as possible inhibitors of corneal epithelial defects and ulceration. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997;13:277-285.
 19. Smith DJ, Taubman MA, Ebersole JL. Ontogeny and senescence of salivary immunity. *Journal of Dental Research* 1987;66:451-456.
 20. Dacosta ML. Diphenylhydantoin sodium promote early and marked angiogenesis and results in increased collagen deposition and tensil strength in healing wound. *Surgery* 1998;123:287-293.
 21. Bhatia A, Prakash S. Topical phenytoin for wound healing. *Dermatology Online J* 2004;13:10:5.
 22. Desai NC, Desai S, Assie S. Topical application of phenytoin in the treatment of chronic corneal ulcer. *Personal Communication* 1993.
 23. Jasvir. Topical phenytoin potentially effective against refractory corneal ulcers. *Osnsupersite.com*, 13, 2006.

Archive of SID