

## Adiponectin versus Bevacizumab in Decreasing Corneal Neovascularization

Baradaran-Rafii AR, MD; Ashnagar A, MD\*; Heidari-Keshel S, PhD; Baradaran-Rafii A, BSc; Jabbedari S, MD; Lashay AR, MD; Alishiri A, MD

Ocular Tissue Engineering Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Correspondence: azin\_ashnagar2@yahoo.com

**Purpose:** To compare the effect of adiponectin versus bevacizumab on reducing corneal neovascularization  
**Methods:** This study was performed on 40 eyes of 20 New Zealand Albino male rabbits. Corneal neovascularization was induced by a 7-0 silk suture 2mm long and 1 mm away from the limbus. Rabbits were randomly divided into two groups of ten. In the first group, adiponectin eye drop and artificial tears were administered in the right and left eyes, respectively. In the second group, adiponectin eye drop was applied in the right eye and bevacizumab eye drop was used in the left eye for 14 days. The rabbits were examined regularly. Imaging was performed at each visit. The area of corneal vascularization and the length of vessels were measured and compared.  
**Results:** At the end of 14 days, the average length of vessels in the rabbits treated with adiponectin decreased from  $2.12 \pm 0.32$  mm to  $0.89 \pm 0.46$  mm, ( $57.68 \pm 19.98\%$  decrease;  $1.24 \pm 0.51$ mm) ( $P < 0.001$ ). The length of vessels were decreased by  $57.68\% \pm 19.98\%$  and  $42.49\% \pm 27.17\%$  in the adiponectin and bevacizumab groups, respectively ( $P = 0.527$ ). At the end of 14 days, the average surface area of vessels in the rabbits treated with adiponectin reduced from  $5.02 \pm 1.50$  mm<sup>2</sup> to  $1.40 \pm 0.75$  mm<sup>2</sup> ( $70.64\% \pm 17.76\%$  decrease;  $3.63 \pm 1.57$  mm<sup>2</sup>) ( $P < 0.001$ ). The mean surface area of vascularization was decreased by  $70.64\% \pm 17.76\%$  and  $48.24\% \pm 19.23\%$  in the adiponectin versus bevacizumab group, respectively ( $P = 0.013$ ).  
**Conclusion:** The results of this study suggest that adiponectin can potentially decrease youn corneal neovascularization. Its effect seems to be at least comparable to bevacizumab.

**Keywords:** Adiponectin, Bevacizumab, Corneal Neovascularization

• Bina J Ophthalmol 2016; 22 (2): 141-146.

Received: 7 August 2016

Accepted: 17 October 2016

### کاربرد قطره آدیپونکتین در مقایسه با قطره بواسیزوماب در بهبود نورگزایی قرنیه

دکتر علیرضا برادران رفیعی<sup>۱</sup>، دکتر آذین آشناگر<sup>۲</sup>، دکتر سعید حیدری کشل<sup>۳</sup>، امیر برادران رفیعی<sup>۴</sup>، دکتر سائنا جبه‌داری<sup>۵</sup>، دکتر علیرضا لاشی<sup>۶</sup> و دکتر علی آقا علی‌شیری<sup>۷</sup>

**هدف:** مقایسه اثر آدیپونکتین (Adiponectin) با بواسیزوماب (Becavizumab) در کاهش نورگزایی قرنیه.

**روش پژوهش:** این مطالعه بر روی ۴۰ چشم از ۲۰ خرگوش نر آلبینو نیوزیلندی صورت گرفت. القای نورگزایی قرنیه به وسیله یک بخیه سیلک ۷-۰ به طول ۲ میلی‌متر و به فاصله ۱ میلی‌متر از لیمبوس انجام شد. خرگوش‌ها به طور تصادفی به دو گروه ده‌تایی تقسیم شدند. برای چشم راست هر دو گروه از قطره آدیپونکتین و برای چشم چپ، در گروه اول قطره اشک مصنوعی و گروه دوم قطره بواسیزوماب استفاده شد. این درمان تا ۱۴ روز ادامه یافت و خرگوش‌ها به طور منظم پی‌گیری شدند. در هر معاینه، تصویربرداری دیجیتال قرنیه صورت گرفت و پیشروی عروق به داخل قرنیه از لحاظ طول و سطح، اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** در پایان ۱۴ روز، طول پیشروی عروق در خرگوش‌های درمان شده با آدیپونکتین از  $2.123 \pm 0.32$  میلی‌متر (قبل از درمان) به  $0.89 \pm 0.46$  میلی‌متر (بعد از درمان) کاهش یافت که معادل  $57.68 \pm 19.98$  درصد ( $1.24 \pm 0.51$  میلی‌متر)

کاهش بود ( $P < 0.001$ ). در مقایسه آدیپونکتین با بواسیزوماب، طول پیشروی عروق به ترتیب  $57.68 \pm 19.98$  و  $42.49 \pm 27.17$  درصد کاهش نشان داد ( $P = 0.0527$ ). هم‌چنین در پایان ۱۴ روز میانگین مساحت عروق در هر دو گروه درمان شده با آدیپونکتین از  $5.02 \pm 1.50$  میلی‌متر مربع به  $1.40 \pm 0.75$  میلی‌متر مربع کاهش یافت که معادل  $70.64 \pm 17.76$  درصد ( $3.63 \pm 1.57$  میلی‌متر مربع) کاهش بود ( $P < 0.001$ ). در مقایسه آدیپونکتین با گروه درمان شده با بواسیزوماب، مساحت پیشروی عروق به ترتیب  $70.64 \pm 17.76$  درصد و  $48.24 \pm 19.23$  درصد کاهش نشان داد ( $P = 0.013$ ).

**نتیجه‌گیری:** آدیپونکتین به طور قابل توجهی باعث کاهش نورگ‌زایی قرنیه می‌شود و تاثیر آن حداقل مشابه بواسیزوماب می‌باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۵؛ دوره ۲۲، شماره ۲: ۱۴۶-۱۴۱.

• پاسخ‌گو: دکتر آذین آشناگر (e-mail: azin\_ashnagar2@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۱۷ مرداد ۱۳۹۵

تایید مقاله: ۲۶ مهر ۱۳۹۵

- ۱- استاد- چشم‌پزشک- مرکز تحقیقات مهندسی بافت چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران
  - ۲- دستیار چشم‌پزشکی- بیمارستان لبافی‌نژاد- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران
  - ۳- دکترای پروتومیکس- بیمارستان فارابی- دانشگاه علوم پزشکی تهران- تهران- ایران
  - ۴- دانشجوی کارشناسی- دانشکده مهندسی مکانیک- دانشگاه صنعتی امیرکبیر- تهران- ایران
  - ۵- پزشک عمومی- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران
  - ۶- استاد- چشم‌پزشک- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی تهران- تهران- ایران
  - ۷- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله- تهران- ایران
- ✉ تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات مهندسی بافت چشم

ندارد<sup>۳۴</sup>.

در سال‌های اخیر، با معرفی مواد ضدنورگ‌زایی علاقمندی بسیاری برای درمان ضدنورگ‌زایی قرنیه با استفاده از ضد VEGF موضعی (قطره، ساب-کنژوکتیوال و اینترا استرومال) به وجود آمده است<sup>۹-۴</sup>. در مدل‌های حیوانی، خنثی کردن VEGF منجر به افزایش ماندگاری پیوندهای قرنیه می‌شود<sup>۱۱-۱۰</sup>. بواسیزوماب (مونوکلونال آنتی‌بادی ضد VEGF، VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) (Avasin, Genentech, South San Francisco, USA)، به صورت شایعی برای درمان نورگ‌زایی قرنیه در زمان‌های قبل و پس از جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد<sup>۱۲-۹</sup>. این دارو روند التهابی را کاهش داده و رد پیوند قرنیه را مهار می‌کند<sup>۱۳</sup>. بواسیزوماب مهارکننده آنژیوژنز و لنفانژیوژنز در موش می‌باشد<sup>۱۴</sup> و در درمان بیماری‌های مختلفی مانند سرطان‌های کولورکتال مورد استفاده قرار می‌گیرد<sup>۱۵</sup>. تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب در درمان تحلیل ماکولای وابسته به سن (AMD, Age Related Macular degeneration, CNV, Choroidal neovascularization)، نورگ‌زایی کورویید (CNV, Choroidal neovascularization)، رتینوپاتی دیابتی، گلوکوم نئوسکولار (NVG Neovascular Glaucoma) و حوادث عروقی شبکیه به کار رفته است. هم‌چنین استفاده سیستمیک بواسیزوماب می‌تواند نورگ‌زایی کورویید را در چشم‌های نزدیک‌بین پاتولوژیک مهار

## مقدمه

قرنیه طبیعی ساختاری شفاف و فاقد عروق دارد. نورگ‌زایی قرنیه به دلایل مختلفی مانند عفونت‌ها، زخم‌های قرنیه، سوختگی‌های شیمیایی و حرارتی، ضربه، بیماری‌های نسج همبند (مانند آرتریت روماتوئید و پسوریازیس)، بیماری‌های دژنراتیو قرنیه، استفاده از لنز تماسی و... ایجاد می‌شود که پس از آن قرنیه ساختار شفاف خود را از دست می‌دهد و دید فرد کاهش می‌یابد<sup>۱۶</sup>. در قرنیه علاوه بر گلبول‌های سفید چندهسته‌ای (پلئومورفونوکلتر) که آغازگر التهاب و نورگ‌زایی هستند، سلول‌های اپی‌تلیوم، استروما و اندوتلیوم نیز منشا تولید VEGF می‌باشند.

روش‌های مختلف دارویی یا جراحی در درمان نورگ‌زایی قرنیه کاربرد دارند. مهم‌ترین عامل در انتخاب زمان تشکیل این عروق است. تاکنون روش‌های متعددی جهت درمان نورگ‌زایی قرنیه شامل کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین، بواسیزوماب، رانیبیزوماب (Ranibizumab)، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) و نوع سیستمیک متوترکسات، تالیدوماید و هپارین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هیچ یک از این درمان‌ها فاقد عارضه جانبی نیست و حتی در بعضی موارد، بیماران به علت پذیرش پایین و بروز عوارض جانبی از این درمان‌ها رضایت کافی

کند<sup>۱۷</sup> و<sup>۱۶</sup>.

غلظت دارو با توجه به مطالعات قبلی تعیین شد<sup>۱۸،۱۹</sup>. این درمان تا ۱۴ روز ادامه یافت. تهیه قطره‌ها در آزمایشگاه پروتئومیکس مرکز تحقیقات چشم بیمارستان فارابی در شرایط استریل توسط یک متخصص پروتئومیکس (حیدری کشل-سعید) صورت گرفت. در تمام گروه‌ها، مصرف قطره‌ها یک ساعت پس از کشیدن بخیه‌ها آغاز شد.

خرگوش‌ها در روزهای ۳، ۷، ۱۰ و ۱۴ معاینه شدند. در هر معاینه، تصویربرداری توسط میکروسکوپ حیوانکده (TOPCON, OMS ۸۰, Tokyo, Japan) و هم‌چنین دوربین ۱۶ مگاپیکسل تلفن همراه سامسونگ (SAMSUNG, Suwon, S6 SOUTH Korea) صورت گرفت.

پیشروی عروق داخل قرنيه در هر معاینه از لحاظ طول و سطح ارزیابی گردید. طول پیشروی عروق (فاصله قدامی‌ترین پیشروی عروقی تا لیمبوس) و سطح پیشروی عروقی قرنيه (مساحت قرنيه دارای عروق) با کمک Cursor اندازه‌گیری شد. به منظور یکسان‌سازی تمامی تصاویر، یک خط‌کش کنار چشم مورد استفاده قرار گرفت. تمام تصاویر توسط نرم‌افزار ImageJ (1.49 V, Java-based image processing, NIH, Bethesda, Maryland) ارزیابی شد. تحلیل آماری داده‌های حاصله توسط نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۴ صورت گرفت.

برای بررسی اثر دارو در هر گروه از آزمون T زوجی و (Paired T-test) جهت مقایسه بین اثرات داروها بین ۳ گروه از آزمون ANOVA استفاده شد. هم‌چنین از آزمون تکمیلی Bonferroni نیز استفاده گردید. سطح معنی‌داری P در تمامی گروه‌ها کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

چهل چشم از ۲۰ خرگوش وارد مطالعه شدند. سن متوسط خرگوش‌ها ۳ ماه و وزن متوسط تقریبی ۲۵۰±۲۵۰ گرم (۲۲۵۰-۲۷۵۰) بود.

در پایان ۱۴ روز، طول پیشروی عروق اندازه‌گیری گردید و با قبل از درمان مقایسه شد. اندازه عروق قبل از درمان، پس از درمان و طول پیشروی گروه‌های آدیپونکتین و بواسیزوماب و شاهد در جدول ۱ نمایش داده شده است. در پایان ۱۴ روز، طول پیشروی عروق در خرگوش‌های درمان شده با آدیپونکتین از ۲/۱۲۳±۰/۳۲ میلی‌متر قبل از درمان به ۰/۸۸۷±۰/۴۵۸ میلی‌متر پس از درمان کاهش یافت که کاهشی معادل ۵۷/۶۸±۱۹/۹۸ درصد (P<۰/۰۰۱) بود (۱/۲۴±۰/۵۱ میلی‌متر).

آدیپونکتین (Adiponectin) هورمونی پروتئینی است که در بافت‌های چربی بدن تولید می‌شود و با مقاومت به انسولین رابطه معکوس دارد. یکی از اعمال منحصر به فرد آدیپونکتین، نقش آن در کاهش آنژیوژنز است<sup>۱۷-۱۹</sup>. توانایی آدیپونکتین در جلوگیری از تکثیر عروق، ما را بر آن داشت که در یک مطالعه حیوانی به مقایسه سلامت و اثربخشی این دارو با یکی از درمان‌های شایع مورد استفاده (بواسیزوماب) بپردازیم. براساس اطلاع ما، این اولین مطالعه در بررسی تاثیر آدیپونکتین در کاهش نورگزایی قرنيه می‌باشد.

#### روش پژوهش

این مطالعه بر روی ۴۰ چشم از ۲۰ خرگوش نر آلبینو نیوزیلندی با سن متوسط ۳ ماه انجام شد. وزن متوسط خرگوش‌ها ۲۵۰±۲۵۰ گرم (۲۲۵۰-۲۷۵۰) بود. مطالعه در حیوانکده بیمارستان فارابی از مهر لغایت آذر ماه ۱۳۹۴ صورت گرفت. خرگوش‌ها، رژیم غذایی معمول و بدون محدودیت داشتند. تمامی موارد لحاظ شده در بیانیه هلسینکی در رابطه با مطالعات حیوانی رعایت شد. مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات دانشگاه چشم علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تایید قرار گرفت.

خرگوش‌ها توسط تزریق عضلانی کتامین ۱۰ درصد (۷۵mg/kg) و (۱۰ mg/kg) Xylazine 2% آرام (Sedate) شدند. القای نورگزایی قرنيه به کمک یک بخیه سست افقی (A Loose Horizontal Suture) توسط نخ سیلک آبی ۷-۰ (۲۴-۵۴ spatula) Sinus Point AG, LSH به طول تقریبی ۲ میلی‌متر در ساعت ۱۲ به فاصله ۱ میلی‌متر از لیمبوس انجام شد. کلیه جراحی‌ها توسط یک نفر صورت گرفت. (برادران رفیعی-علیرضا) جهت پیش‌گیری از عفونت، قطره سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد هر شش ساعت در تمام ۱۴ روز تا کشیدن بخیه تجویز شد. در پایان روز ۱۴، بخیه‌ها خارج گردیدند و خرگوش‌ها به طور تصادفی به دو گروه ده‌تایی تقسیم شدند. در گروه اول جهت بررسی تاثیر آدیپونکتین در چشم راست، قطره آدیپونکتین ۲۰ µg/ml (Human Adiponectin Protein, Abcam Company, Cambridge, United Kingdom) و در چشم چپ قطره اشک مصنوعی بدون ماده نگه‌دارنده (Single Dose HYE Artificial Tears, FARMAGEA, Italy) هر ۱۲ ساعت یک بار استفاده شد. برای گروه دوم در چشم راست قطره آدیپونکتین با غلظت مشابه و در چشم چپ قطره بواسیزوماب (۲/۵ mg/ml) هر ۱۲ ساعت مورد استفاده قرار گرفت،

اندازه‌گیری شد که نتایج در جدول ۲ نمایش داده شده است. در پایان ۱۴ روز مساحت پیشروی عروق در خرگوش‌های درمان شده با آدیپونکتین از  $570.2 \pm 175.0$  میلی‌متر مربع قبل از درمان به  $1740 \pm 0.175$  میلی‌متر مربع بعد از درمان کاهش یافت که کاهش معادل  $70.64 \pm 17.76$  درصد ( $3.63 \pm 1.57$  میلی‌متر مربع) را ارایه نمود ( $P < 0.001$ ).

در مقایسه گروه‌های درمان شده با آدیپونکتین و بواسیزوماب، طول پیشروی عروق به ترتیب  $57.68 \pm 19.98$  و  $42.49 \pm 27.17$  درصد کاهش نشان داد ( $P = 0.527$ ). هم‌چنین در پایان روز ۱۴، مساحت پیشروی عروق در خرگوش‌های درمان شده با آدیپونکتین در گروه‌های اول، دوم و هم‌چنین گروه‌های تحت درمان با بواسیزوماب و گروه شاهد

جدول ۱- میانگین طول پیشروی عروق

گروه	قبل از درمان (میلی‌متر)	۱۴ روز بعد از درمان (میلی‌متر)	میزان کاهش (میلی‌متر)	درصد کاهش	میزان P
آدیپونکتین (۱)	42.0 ± 27.04	0.32 ± 0.805	1.23 ± 0.55	58.72 ± 17.67	0.008
آدیپونکتین (۲)	2.226 ± 0.11	0.989 ± 0.63	1.24 ± 0.54	56.39 ± 25.38	0.048
مجموع دو گروه درمان شده با آدیپونکتین	2.123 ± 0.32	0.887 ± 0.458	1.24 ± 0.51	57.68 ± 19.98	<0.001
بواسیزوماب	2.30 ± 0.41	1.30 ± 0.58	1.01 ± 0.72	42.49 ± 27.17	0.048
شاهد	2.117 ± 0.439	1.813 ± 0.421	0.3 ± 0.09	14.81 ± 5.64	0.112

جدول ۲- میانگین مساحت پیشروی عروق

گروه	قبل از درمان (میلی‌متر مربع)	۱۴ روز بعد از درمان (میلی‌متر مربع)	میزان کاهش (میلی‌متر مربع)	درصد کاهش	میزان P
آدیپونکتین (۱)	5.32 ± 1.82	1.35 ± 0.80	3.98 ± 1.64	74.84 ± 12.84	0.006
آدیپونکتین (۲)	4.65 ± 1.10	1.46 ± 0.81	3.19 ± 1.59	68.39 ± 23.56	0.039
مجموع دو گروه درمان شده با آدیپونکتین	5.02 ± 1.50	1.40 ± 0.75	3.63 ± 1.57	70.64 ± 17.76	<0.001
بواسیزوماب	5.34 ± 1.1	2.80 ± 1.04	2.69 ± 1.52	48.24 ± 19.23	<0.001
شاهد	5.122 ± 2.923	4.4 ± 2.549	0.72 ± 0.41	14.68 ± 4.19	0.117

است و محل اصلی تولید آن در بافت چربی می‌باشد. سال‌ها تصور بر این بود که آدیپونکتین فقط در بافت‌های چربی وجود دارد اما مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در سایر اعضا مانند مشیمیه، عنبیه، گانگلیون‌های مژگانی، قرنیه و حتی استئوبلاست‌ها هم موجود است<sup>۲۰</sup>. اثرات ضددیابت، آنتی‌اترواسکلروتیک، ضدسرطان و نیز ضدالتهابی آن تاکنون در مطالعات مختلفی ثابت شده است<sup>۲۱،۲۲</sup>. سطح پلاسمایی آدیپونکتین، در دیابت تیپ II و بیماری‌های عروق کرونر به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد که این کاهش سطح آدیپونکتین، به عنوان شاخصی برای ماکروآنژیوپاتی شناخته شده است<sup>۱۸</sup>. این هورمون علاوه بر اثرات متابولیک، خواص ضدالتهابی داشته و مانع از تکثیر عروقی می‌گردد. آدیپونکتین اثرات ضدالتهابی خود را با جلوگیری از ترشح TNFα توسط ماکروفاژها و نیز جلوگیری از تبدیل ماکروفاژ به

در مقایسه گروه‌های درمان شده با آدیپونکتین و بواسیزوماب، مساحت پیشروی عروق به ترتیب  $70.64 \pm 17.76$  و  $48.24 \pm 19.23$  درصد کاهش داشت ( $P = 0.013$ ).

## بحث

قطره آدیپونکتین به طور قابل ملاحظه‌ای موجب کاهش طول و سطح پیشروی نورگ‌زایی اخیر قرنیه شد. تاثیر آدیپونکتین در کاهش طول پیشروی عروق قابل مقایسه با قطره بواسیزوماب می‌باشد، ولی از نظر مساحت نورگ‌زایی، اثر بیش‌تری را نشان داد. بافت چربی، پروتیین‌های مختلفی به درون خون ترشح می‌کند که شامل Leptin، TNFα، Plasminogen Activator Inhibitor Type1 و آدیپونکتین می‌باشد. آدیپونکتین یک پروتیین پلاسمایی ۲۴۴ آمینواسیدی با ساختار مولکولی شبیه کلاژن ۸ و ۱۰ و C1q

آدیپونکتین یکی از درمان‌های جدید ضد نورگزایی مشیمه (Chroidal Neovascular) و نیز تومورهای مختلف بدن است که گزارشی از کاربرد آن در درمان نورگزایی قرنیه وجود ندارد.<sup>۱۹</sup>

مطالعه ما بر روی تعداد محدودی خرگوش با پی‌گیری کوتاه‌مدت انجام شد. قضاوت در رابطه با اثربخشی آدیپونکتین بر روی انسان به تعداد نمونه بیش‌تر و پی‌گیری با زمان طولانی‌تر نیاز دارد. مطالعات تکمیلی با تعداد نمونه بیش‌تر و پی‌گیری طولانی‌تر پیشنهاد می‌شود.

### نتیجه‌گیری

آدیپونکتین می‌تواند به طور قابل توجهی سطح و طول پیشروی اخیر عروقی قرنیه را کاهش دهد و تاثیر آن حداقل مشابه بواسیزوماب می‌باشد.

### سپاس‌گزاری

از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر علیرضا لاشینی ریاست محترم مرکز تحقیقات چشم بیمارستان فارابی تشکر و قدردانی می‌گردد. هم‌چنین از پرسنل حیوانکده به ویژه سرکار خانم آقاجانیپور و جناب آقای مهندس ضرابی سپاس‌گزاری می‌شود.

سلول‌های کفی (Foam Cell) ایفا می‌کند. در مطالعات متعددی ارتباط این هورمون با اینترلوکین-۶ (IL-6) ذکر شده است. Barb و همکاران<sup>۲۳</sup>، به اثرات قابل توجه آدیپونکتین در کاهش خطر درمان تومورهای پستان، کولون، اندومتر اشاره کرده‌اند.

یکی از اعمال منحصر به فرد آدیپونکتین، نقش آن در کاهش رگزایی (آنژیوژنز) می‌باشد. در مطالعات آزمایشگاهی اخیر، اثرات ضدتکثیر و ضد مهاجرت سلول‌های اندوتلیال عروق بیان گردیده است.<sup>۲۴</sup> به اعتقاد Brakenhielm و همکاران<sup>۲۵</sup>، آدیپونکتین موجب آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال و مانع رشد عروق می‌گردد. آن‌ها نشان دادند که آدیپونکتین مورد استفاده در درمان تومورهای حیوانی موجب کاهش قابل ملاحظه‌ای در عروق تومور می‌شود. از آن جایی که ژنوم سلول‌های تومورال ناپایدار است و در زمان پیش‌رفت تومور عوامل آنژیوژنیک متعددی تولید می‌شود، استفاده از مواد ضد VEGF می‌تواند با مقاومت دارویی همراه باشد.<sup>۱۹</sup> در مطالعه Patel<sup>۲۶</sup>، اثرات ضد VEGF آدیپونکتین در رابطه با سازوکارهای رگزایی (آنژیوژنز) و ضد رگزایی (آنتی‌آنژیوژنز) لایه اپیتلیوم رنگدانه‌ای شبکیه (RPE) نشان داده شد. اثرات آدیپونکتین موضعی بر ترمیم زخم قرنیه در سوختگی‌های شیمیایی آن در مطالعه Zhengri<sup>۲۷</sup> مشخص شده است. هم‌چنین اثربخشی نوع موضعی آن در درمان خشکی چشم در مدل حیوانی ارابه گردیده است.<sup>۲۰</sup>

### منابع

- Benelli U1, Ross JR, Nardi M, et al. Corneal neovascularization induced by xenografts or chemical cautery. Inhibition by cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:274-282.
- Cursiefen C, Küchle M, Naumann GO. Angiogenesis in corneal diseases: histopathologic evaluation of 254 human corneal buttons with neovascularization. *Cornea* 1998;17:611-613.
- Tasci E, Ozbek MN, Onenli-Mungan N, et al. Low serum adiponectin levels in children and adolescents with diabetic retinopathy. *Eurasian J Med* 2011;43:18-22.
- Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, et al. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:381-389.
- Cho YK, Zhang X, Uehara H, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 morpholino increases graft survival in a murine penetrating keratoplasty model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8458-8471.
- Stevenson W, Cheng SF, Dastjerdi MH, et al. Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin). *Ocul Surf* 2012;10:67-83.
- Cheng SF, Dastjerdi MH, Ferrari G, et al. Short-term topical bevacizumab in the treatment of stable corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2012;154:940-948.e1.
- Koenig Y, Bock F, Kruse FE, et al. Angioregressive pretreatment of mature corneal vessels before keratoplasty: fine-needle vessel coagulation combined with anti-VEGFs. *Cornea* 2012;31:887-892.
- Dunn SP, Gal RL, Kollman C, et al. Corneal graft rejection 10 years after penetrating keratoplasty in the cornea donor study. *Cornea* 2014;33:1003-1009.
- Yatoh S, Kawakami Y, Imai M, et al. Effect of a topically applied neutralizing antibody against vascular endothelial growth factor on corneal allograft rejection of rat. *Transplantation* 1998;66:1519-1524.
- Bachmann BO1, Bock F, Wiegand SJ, et al. Promotion of graft survival by vascular endothelial growth factor a neutralization after high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol* 2008;126:71-7.
- Dohlman TH1, Omoto M, Hua J, et al. VEGF-trap aflibercept significantly improves long-term graft survival in high-risk corneal transplantation. *Transplantation* 2015;99:678-686.
- Fasciani R, Mosca L, Giannico MI, et al. Subconjunctival and/or intrastromal bevacizumab injections as preconditioning therapy to promote corneal graft survival. *Int Ophthalmol* 2015;35:221-227.

14. Bock F, Onderka J, Dietrich T, et al. Bevacizumab as a potent inhibitor of inflammatory corneal angiogenesis and lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2545-2552.
15. Abrahám-Marin ML, Cortés-Luna CF, Alvarez-Rivera G, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45:651-655.
16. Gan Lisha, Per Fagerholm, Jan Palmblad. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in the regulation of corneal neovascularization and wound healing. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:557-563.
17. Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1368-1370.
18. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-89.
19. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:2476-2481.
20. Li Z, Woo JM, Chung SW, et al. Therapeutic effect of topical adiponectin in a mouse model of desiccating stress-induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:155-162.
21. Baradaran-Rafii A, Karimian F, Javadi MA, et al. Corneal Graft Rejection: Incidence and Risk Factors. *Iran J Ophthalmic Res* 2007;2:7-14.
22. Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, et al. Corneal neovascularization. Pathogenesis and inhibition. *Cornea* 1987;6:250-257.
23. Barb D, Catherine JW, Anke KN, et al. Mantzoros. "Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:858S-866S.
24. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006;55:1840-1846.
25. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. Osaka University Medical School, Osaka, Japan, December 26, 2003.
26. Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, et al. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006;55:1551-1557.