



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پیراپزشکی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد خون شناسی آزمایشگاهی و بانک خون

عنوان:

تعیین اثر درمانی غشای فیبرینی سلولار شده با سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی در ترمیم سوختگی شیمیایی سطح چشم خرگوش

نگارنده:

فاطمه جمشیدی

اساتید راهنما:

دکتر علیرضا فارسی نژاد، دکتر مجید شمس

اساتید مشاور:

دکتر مهدی صابری، دکتر علی درخشانی

سال تحصیلی: اسفند ۱۳۹۹

کد پایان نامه: ۱۲۹



**Kerman University  
of Medical Sciences  
Faculty of Paramedicine**

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Master of Science

Title :

**The therapeutic effect of fibrin membrane containing adipose-derived mesenchymal stem cells in treatment of ocular chemical injuries in rabbit**

By :

**Fatemeh Jamshidi**

Supervisor :

**Dr. Alireza Farsinejad**

**Dr . Majid Shams**

Advisors :

**DR. Mehdi Saberi**

**Dr . Ali Derakhshani**

Year : 2021

## چکیده:

**زمینه و هدف:** سوختگی‌های قلیایی، شدیدترین فرم سوختگی‌های شیمیایی محسوب می‌شود که می‌تواند نقص اپیتلیوم قرنیه به همراه کمبود سلول‌های بنیادی لیمبال را به دنبال داشته باشد. تاکنون روش‌های درمانی مختلفی برای درمان و جلوگیری از عوارض این سوختگی‌های شیمیایی به کار گرفته شده است، اما با توجه به محدودیت‌های این روش‌ها، دستیابی به روشی مطمئن و کارآمد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این مطالعه بهبود نقص اپیتلیوم قرنیه، به کمک پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی کشت داده شده بر روی غشای فیبرینی، در درمان سوختگی‌های قلیایی چشم خرگوش مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش‌ها:** در این مطالعه نه خرگوش بومی ایران به طور تصادفی به سه گروه سه تایی تقسیم شدند. در چشم چپ همه گروه‌ها با کمک سود یک نرمال سوختگی قلیایی ایجاد شد و چشم راست آن‌ها به عنوان کنترل سالم در نظر گرفته شد. در گروه اول پیوند غشای فیبرینی به همراه سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی خرگوش به صورت آلوژن انجام شد. در گروه دوم پیوند غشای فیبرینی بدون سلول صورت گرفت و گروه سوم بعنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد و هیچ درمانی برای آن صورت نگرفت.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از بررسی‌های میکروسکوپی و پاتولوژی این مطالعه نشان داد که در گروه اول عروق و التهاب به شدت کاهش یافته بود و لایه اپیتلیوم بازسازی شده بود. در گروه دوم اپیتلیوم و غشای دسمه آسیب دیده بود، عروق و التهاب و نفوذ نوتروفیل‌ها به لایه استروما مشاهده می‌شد. در گروه کنترل علاوه بر تخریب اپیتلیوم و کاهش قطر آن و همچنین وجود التهاب و نوعروزی، RCM با ضخامت زیادی به وضوح قابل مشاهده بود.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج این بررسی نشان داد لایه اپیتلیوم آسیب دیده قرنیه با سوختگی شیمیایی، به کمک پیوند سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی آلوژن بر روی غشای فیبرینی، به مقدار بسیار زیادی قابل ترمیم می باشد، همچنین این فرآیند درمانی، نوعروقزایی و التهاب قرنیه ناشی از سوختگی شیمیایی را کاهش می دهد.

تتتتت

کلمات کلیدی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی، غشای فیبرینی، نقص سلول‌های لیمبال،

سوختگی قلیایی قرنیه

### Abstract

**Background :** Alkaline burns are the most severe form of chemical burns that can lead to corneal epithelial defects and limbal stem cell deficiency. So far, various treatments have been used to treat and prevent the complications of these chemical burns, but due to the limitations of these methods, achieving a safe and effective method is important. In this study, the improvement of corneal epithelial defect was investigated by transplantation of fibrin membrane containing adipose-derived mesenchymal stem cells.

**Methods :** In this study, nine native Iranian rabbits were randomly divided into three groups. In the left eye of all groups developed an alkaline burn with NaOH, and their right eye was considered as a control. In the first group, fibrin membrane transplantation with mesenchymal stem cells derived from rabbit adipose tissue was performed allogeneically. In the second group, cell-free fibrin membrane transplantation was performed and the third group, was considered as a control group and no treatment was performed for it.

**Results :** The results of macroscopic and pathological examinations of this study showed that in the first group, neovascularization, inflammation and edema were severely reduced and the epithelial layer was regenerated. In the second group, the epithelium and membrane of Desmeh were damaged, and vascularization and inflammation and penetration of neutrophils into the stroma layer were observed. In the control group, in addition to the degeneration of the epithelium and its reduction in diameter, as well as the presence of inflammation and edema and vascularization, retrocorneal membrane was clearly visible with a large thickness.

**Conclusion :** The results of this study showed that the damaged epithelial layer of the cornea with chemical burns can be repaired to a large extent by transplanting mesenchymal stem cells derived from allogeneic adipose tissue on the fibrin membrane.

**Keywords:** Adipose-derived mesenchymal stem cells, Fibrin membrane, Stem cell therapy, Limbal stem cell deficiency, Corneal alkali burns

## فهرست مندرجات

عنوان	صفحه
فصل اول	Error! Bookmark not defined.....
مقدمه	
اهداف.....	Error! ..... Bookmark not defined.
۱-۱ مقدمه :	Error! Bookmark not defined.....
۱-۲ هدف كلي طرح :	Error! Bookmark not defined.....
۱-۳ اهداف اختصاصي يا ویژه طرح :	Error! Bookmark not defined.....
۱-۴ اهداف کاربردي طرح :	Error! Bookmark not defined.....
۱-۵ فرضيات يا سؤالات پژوهش (با توجه به اهداف طرح) :	Error! Bookmark not defined.....
فصل دوم	Error! Bookmark not defined.....
بررسی متون	
<i>Error! Bookmark not defined.</i>	
۲-۱ ساختمان چشم	Error! Bookmark not defined.....
۲-۱-۱ ساختمان قرنیه	Error! Bookmark not defined.....
۲-۱-۲ قرنیه انسان	Error! Bookmark not defined.....
۲-۱-۳ قرنیه خرگوش	Error! Bookmark not defined.....
۲-۱-۴ لیمبوس	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲ آسیب های شیمیایی چشم :	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۱ اپیدمیولوژی:	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۲ اتیولوژی:	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۳ پاتوفیزیولوژی:	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۴ طبقه بندی:	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۴-۱ طبقه بندی Roper-Hall :	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۴-۲ طبقه بندی Dua	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۵ درمان:	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۵-۱ درمان های دارویی:	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۵-۲ اقدامات جراحی:	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۵-۳ معایب درمان های گذشته:	Error! Bookmark not defined.....
۲-۲-۵-۴ درمان های نوین:	Error! Bookmark not defined.....

Error! Bookmark not defined..... سلول درمانی: ۲-۲-۵-۵

Error! Bookmark not defined..... سلول های بنیادی: ۲-۳

Error! Bookmark not defined..... انواع سلول های بنیادی براساس توان تمایزی آن ها ۲-۳-۱

Error! Bookmark not defined..... انواع سلول های بنیادی براساس منشا ۲-۳-۲

Error! Bookmark not defined..... سلولهای بنیادی مزانشیمی ۲-۳-۳

Error! Bookmark not defined..... تاریخچه ۲-۳-۳-۱

Error! Bookmark not defined..... ویژگی های MSCها ۲-۳-۳-۲

Error! Bookmark not defined..... تمایز ۲-۳-۳-۳

Error! Bookmark not defined..... کاربردهای MSCها ۲-۳-۳-۴

Error! Bookmark not defined..... منابع سلول های بنیادی مزانشیمی ۲-۳-۳-۵

Error! Bookmark not defined..... استخراج سلول های بنیادی مزانشیمی از بافت چربی: ۲-۳-۳-۶

**defined.**

Error! Bookmark not defined..... داربست : ۲-۴

Error! Bookmark not defined..... بررسی متون ۲-۵

Error! Bookmark not defined..... فصل سوم

## مواد و

Error! .....روشها

Bookmark not defined.

Error! Bookmark not defined..... مواد مورد استفاده ۳-۱

Error! Bookmark not defined..... دستگاه های مورد استفاده ۳-۲

Error! Bookmark not defined..... نوع مطالعه: ۳-۳

Error! Bookmark not defined..... جامعه مورد مطالعه: ۳-۴

Error! Bookmark not defined..... حیوانات آزمایشگاهی: ۳-۵

Error! Bookmark not defined..... کشت سلول: ۳-۶

Error! Bookmark not defined... آماده سازی محیط کشت DMEM-High Glucose: ۳-۶-۱

Error! Bookmark not defined..... EDTA-تریپسین ۳-۶-۲

Error! Bookmark not defined..... آماده سازی بافر فسفات سالین (PBS) ۳-۶-۳

Error! Bookmark not defined..... تهیه سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی ۳-۶-۴

Error! Bookmark not defined... شمارش سلولی با هموسیتومتر و تعیین درصد سلولهای زنده ... ۳-۶-۵

**defined.**

Error! Bookmark not defined..... فریز کردن سلول ها ۳-۶-۶

Error! Bookmark not defined..... از انجماد خارج نمودن سلول ها ۳-۶-۷

Error! Bookmark not defined..... پاساژ دادن سلول ها ۳-۶-۸



- ۳-۶-۹. رنگ آمیزی MSCها با رنگ فلورسنت ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۷. ساخت غشای فیبرینی: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۷-۱. بررسی ساختار غشای فیبرینی ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۷-۲. سلولار کردن غشای فیبرینی با سلول های بنیادی مزانشیمی چربی: Error! Bookmark not defined.
- ۳-۸. روش ایجاد زخم (LSCD) در چشم خرگوش ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۸-۱. رنگ آمیزی فلورسئین قرنیه: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۸-۲. بررسی روند ایجاد زخم: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۸-۳. پیوند غشای فیبرینی سلولار و بدون سلول بر سطح چشم حیوان: .. Error! Bookmark not defined.
- ۳-۸-۴. معاینات بالینی و ارزیابی ماکروسکوپیک سطح قرنیه: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۸-۵. بررسی ضایعات آسیب شناسی ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۹. روش تجزیه و تحلیل آماری: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۱۰. اصول اخلاقی پژوهش و کد اخلاقی: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۱۱. مکان و زمان انجام مطالعه: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۳-۱۲. مشکلات و محدودیت ها: ..... Error! Bookmark not defined.
- فصل چهارم Error! Bookmark not defined.

### یافته‌ها

Error! ..... Error! .....

Bookmark not defined.

- ۴-۱. نتایج حاصل از بررسی کشت سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی Error! Bookmark not defined.
- ۴-۲. نتایج حاصل از بررسی های غشای فیبرینی ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۲-۱. بررسی ساختار غشای فیبرینی با میکروسکوپ نوری ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۲-۲. بررسی کاشت سلول های بنیادی مزانشیمی فلورسنت بر روی غشای فیبرینی ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۳. ارزیابی سطح زخم قرنیه خرگوش ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۳-۱. نتایج بررسی ماکروسکوپیک ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۳-۲. بررسی میکروسکوپیک و نتایج تحلیلی ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۳-۲-۱. آسیب سطح اپیتلیوم: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۳-۲-۲. سوراخ شدگی قرنیه: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۳-۲-۳. شدت التهاب استروما: ..... Error! Bookmark not defined.
- ۴-۳-۲-۴. میزان نوعروق زایی: ..... Error! Bookmark not defined.

Error! Bookmark not defined..... ۴-۳-۲-۵. غشاء پشت قرنیه: .....

Error! Bookmark not defined..... ۴-۳-۲-۶. چسبندگی قرنیه‌ای- عنبیه‌ای: .....

Error! Bookmark not defined..... ۴-۳-۲-۷. تخریب غشای دسمه: .....

Error! Bookmark not defined..... فصل پنجم

..... بحث و نتیجه‌گیری

Error! Bookmark not defined.

Error! Bookmark not defined..... ۵-۱. بحث: .....

Error! Bookmark not defined..... ۵-۲. نتیجه‌گیری .....

Error! Bookmark not defined..... ۵-۳. پیشنهادات .....

..... منابع

Error! Bookmark not defined.

..... پیوست‌ها

Error! Bookmark not defined.

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۱-۲: انواع لایه‌های قرنیه</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۲-۲: طبقه بندی Dua</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۲-۳: طبقه بندی Roper-Hall</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۲-۴: انواع درمان</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۲-۵: مارکرهای سطحی MSCها</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۲-۶: سایتوکاین های بیولوژیک مترشحه از MSC و نقش آن‌ها</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۳-۱: مواد مورد استفاده</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۳-۲: دستگاه‌های مورد استفاده</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۴-۱: شاخص‌های پاتولوژیک مورد بررسی</a>
Error! Bookmark not defined.....	<a href="#">جدول ۴-۲: بررسی نتایج پاتولوژیک در گروه‌های مختلف</a>

## فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
Error! Bookmark not defined.....	نمودار ۱-۴: درصد خرگوش‌هایی که دارای آسیب اپیلتلیوم قرنیه بودند.....
Error! Bookmark not ..... defined.	نمودار ۲-۴: درصد تعداد خرگوش‌هایی که سوراخ شدگی قرنیه را نشان دادند .....
Error! Bookmark not defined.....	نمودار ۳-۴: مقایسه شدت التهاب استروما در گروه‌های مختلف.....
Error! Bookmark not defined.....	نمودار ۴-۴: مقایسه شدت نوع‌زایی در گروه‌های مختلف.....
Error! Bookmark not defined.....	نمودار ۵-۴: درصد خرگوش‌هایی که RCM در آن‌ها مشاهده شد.....
Error! Bookmark not defined.....	نمودار ۶-۴: درصد خرگوش‌هایی که ICA در آن‌ها مشاهده شد.....
Error! Bookmark not ..... defined.	نمودار ۷-۴: درصد خرگوش‌هایی که تخریب غشاء دسمه در آن‌ها مشاهده شد .....

## فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۲: ساختمان چشم	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۲: لایه‌های قرنیه	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۳: لیمبوس	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۴: آسیب‌های شیمیایی چشمی	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۵: طبقه‌بندی آسیب‌های شیمیایی چشم	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۶: پیوند غشاء آمیوتیک	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۷: Unilateral LSCD	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۸: Bylateral LSCD	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۹: انواع سلول‌های بنیادی بر اساس توان تمایزی	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۱۰: سلول‌های بنیادی بالغ	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۱۱: سلول‌های بنیادی مزانشیمی	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۲-۱۲: استخراج سلول‌های مزانشیمی از بافت چربی	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۳-۱: غشای فیبرینی	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۳-۲: کشت سلول بر روی غشای فیبرینی	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۳-۳: ایجاد سوختگی قلبیایی	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۳-۴: رنگ‌آمیزی فلورسئین چشم آسیب دیده	Error! Bookmark not defined.....
شکل ۳-۵: نتوواسکولاریزاسیون در پایان هفته دوم	Error! Bookmark not defined.....

شکل ۶-۳: پیوند غشای فیبرینی دارای سلول مزانشیمی ..... **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱-۴: سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی دوکی شکل ..... **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۲-۴: مقطع عرضی غشای فیبرینی رنگ آمیزی شده با رنگ H&E ... **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۳-۴: MSCهای فلورسنت بر روی غشای فیبرینی ..... **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۴-۴: گروه C: تصویر A: روز یک بعد از ایجاد سوختگی. تصویر B: روز ۳۰ بعد از ایجاد سوختگی، افزایش

نوع عروق‌زایی بر سطح قرنیه ..... **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۵-۴: گروه B: تصویر A: قبل از پیوند غشای فیبرینی، وجود عروق خونی بر سطح قرنیه. تصویر B: روز ۱۴

بعد از پیوند غشای فیبرینی، عدم تغییر مشخصی در عروق‌زایی سطح چشم. **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۶-۴: گروه A: تصویر A: قبل از پیوند غشای فیبرینی سلولار. وجود عروق خونی بر سطح قرنیه. تصویر B:

روز ۱۴ بعد از پیوند غشای فیبرینی سلولار، کاهش واضح عروق خونی ..... **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۷-۴: گروه A: تصویر A: قبل از پیوند غشای فیبرینی سلولار. کدورت شدید بر سطح قرنیه تصویر B: روز ۱۴

بعد از پیوند غشای فیبرینی سلولار. کاهش کدورت قرنیه، عروق خونی و ادم. **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۸-۴: گروه C: کاهش ضخامت اپیتلیوم و تخریب کامل آن در برخی نواحی، ارتشاح سلول‌های التهابی در

لایه استروما، ادم شدید استروما به همراه عروق‌زایی، وجود غشاء پشت قرنیه و عدم وجود غشای دسمه (۱۰۰×)

رنگ آمیزی هماتوکسین - ائوزین ..... **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۹-۴: گروه B: آسیب اپیتلیال قرنیه، ارتشاح شدید سلول‌های التهابی در لایه استروما، ادم و عروق‌زایی

متوسط، آسیب غشای دسمه و وجود غشاء پشت قرنیه (۱۰۰×) رنگ آمیزی هماتوکسین - ائوزین .... **Error!**

**Bookmark not defined.**

شکل ۱۰-۴: گروه A: اپیتلیوم سالم با ضخامت نرمال. کاهش شدید التهاب استروما عدم وجود عروق‌زایی و غشای

پشت قرنیه، غشای دسمه سالم (۱۰۰×) رنگ آمیزی هماتوکسین - ائوزین ... **Error! Bookmark not defined.**

1. Singh P, Tyagi M, Kumar Y, Gupta K, Sharma P. Ocular chemical injuries and their management. *Oman journal of ophthalmology*. 2013;6(2):83.
2. Sadoughi M, Baradaran Rafii A, Abazar B, Javadi M. Chemical Eye Burns. *Bina Journal of Ophthalmology*. 2012;17(3):259-75.
3. Garg A, Alio JL. *Surgical Techniques in Ophthalmology : Corneal Surgery* : Jaypee Medical Publishers; 2010.
4. Palao R, Monge I, Ruiz M, Barret J. Chemical burns : pathophysiology and treatment. *Burns*. 2010;36(3):295-304.
5. Tsai JH, Derby E, Holland EJ, Khatana AK. Incidence and prevalence of glaucoma in severe ocular surface disease. *Cornea*. 2006;25(5):530-2.
6. Özdemir Ö, Tekeli O, Örnek K, Arslanpence A, Yalçındağ N. Limbal autograft and allograft transplantations in patients with corneal burns. *Eye*. 2004;18(3):241-8.
7. Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, Balasubramanian D. Simple limbal epithelial transplantation (SLET) : a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(7):931-4.
8. Heo JS, Choi Y, Kim H-S, Kim HO. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *International journal of molecular medicine*. 2016;37(1):115-25.
9. Elahi KC, Klein G, Avci-Adali M, Sievert KD, MacNeil S, Aicher WK. Human mesenchymal stromal cells from different sources diverge in their expression of cell surface proteins and display distinct differentiation patterns. *Stem cells international*. 2016;2016.
10. Harris DT. Stem cell banking for regenerative and personalized medicine. *Biomedicines*. 2014;2(1):50-79.
11. Choudhery M, Badowski M, Muise A, Harris D. Comparison of human adipose and cord tissue derived mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*. 2013;15(3):330-43.
12. Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, Kinoshita S, Kanamura N. Autologous transplantation of oral mucosal epithelial cell sheets cultured on an amniotic membrane substrate for intraoral mucosal defects. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125391.

13. BARADARAN RA, MONTAHAI T, ESLANI M. CULTIVATED LIMBAL AND ORAL MUCOSAL EPITHELIAL TRANSPLANTATION. 2012.
14. Sara LM, Thomas K, Nicola H, Olena P, Carsten F, Martin B, et al. Human Amniotic Membrane: A review on tissue engineering, application, and storage. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2020.
15. Sheth R, Neale MH, Shortt AJ, Massie I, Vernon AJ, Daniels JT. Culture and characterization of oral mucosal epithelial cells on a fibrin gel for ocular surface reconstruction. *Current eye research*. 2015;40(11):1077-87.
16. Ahmed TA, Dare EV, Hincke M. Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2008;14(2):199-215.
17. Slatter D. *Slatter's fundamental of veterinary ophthalmology*. Saunders, Philadelphia; 2008.
18. Prydal JI, Campbell FW. Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(6):1996-2005.
19. Bukowiecki A, Hos D, Cursiefen C, Eming SA. Wound-healing studies in cornea and skin: parallels, differences and opportunities. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(6):1257.
20. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011;37(3):588-98.
21. Meller D, Pauklin M, Thomasen H, Westekemper H, Steuhl K-P. Amniotic membrane transplantation in the human eye. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(14):243.
22. Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1300-5. e7.
23. Pellegrini G, Lambiase A, Macaluso C, Pocobelli A, Deng S, Cavallini GM, et al. From discovery to approval of an advanced therapy medicinal product-containing stem cells, in the EU. *Regenerative Medicine*. 2016;11(4):407-20.
24. Fuest M, Yam GH-F, Peh GS-L, Mehta JS. Advances in corneal cell therapy. *Regenerative medicine*. 2016;11(6):601-15.
25. Daya SM. Conjunctival-limbal autograft. *Current opinion in ophthalmology*. 2017;28(4):370-6.



26. Liang L, Sheha H, Li J, Tseng S. Limbal stem cell transplantation: new progresses and challenges. *Eye*. 2009;23(10):1946-53.
27. Daya SM, Ilari FL. Living related conjunctival limbal allograft for the treatment of stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2001;108(1):126-33.
28. Sangwan VS. Cultivated Limbal Stem Cell Transplantation—The Surgical Technique. *Journal-Cultivated Limbal Stem Cell Transplantation—The Surgical Technique*. 2012.
29. Ma DH, Kuo M, Tsai Y, Chen HJ, Chen X, Wang S, et al. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelial cells for severe corneal burn. *Eye*. 2009;23(6):1442-50.
30. Mai C, Bertelmann E. Oral mucosal grafts: old technique in new light. *Ophthalmic research*. 2013;50(2):91-8.
31. ۸; ۱۳۸۵. یاخته. ایمنی زایی سلول های بنیادی. *خدادادی ل, بهاروند ح*. (32) (4):-
32. Lin T, Lee O. Stem cells: a primer. *Chin J Physiol*. 2008;51(4):197-207.
33. Estrela C, Alencar AHGd, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Brazilian dental journal*. 2011;22(2):91-8.
34. Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkowicz A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochimica Polonica*. 2015;62(3).
35. Zhu W-Z, Hauch KD, Xu C, Laflamme MA. Human embryonic stem cells and cardiac repair. *Transplantation reviews*. 2009;23(1):53-68.
36. Psaltis PJ, Zannettino AC, Worthley SG, Gronthos S. Concise review: mesenchymal stromal cells: potential for cardiovascular repair. *Stem Cells*. 2008;26(9):2201-10.
37. Keller G, Marshak D, Gardner R, Gottlieb D. *Stem Cell Biology*. 2001.
38. Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, Craig R, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *Jama*. 2008;299(8):925-36.
39. Zeidán-Chuliá F, Noda M. "Opening" the mesenchymal stem cell tool box. *European journal of dentistry*. 2009;3(3):240.
40. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry-part I: stem cell sources. *Journal of prosthodontic research*. 2012;56(3):151-65.
41. Forsberg EC, Bhattacharya D, Weissman IL. Hematopoietic stem cells. *Stem cell reviews*. 2006;2(1):23-30.

42. Friedenstein A, Piatetzky-Shapiro I, Petrakova K. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *Development*. 1966;16(3):381-90.
43. Friedenstein A, Chailakhjan R, Lalykina K. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Proliferation*. 1970;3(4):393-403.
44. Piersma A, Brockbank K, Ploemacher R, Van Vliet E, Brakel-van Peer K, Visser P. Characterization of fibroblastic stromal cells from murine bone marrow. *Experimental hematology*. 1985;13(4):237-43.
45. Friedenstein AJ, Gorskaja J, Kulagina N. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Experimental hematology*. 1976;4(5):267.
46. Baghban Eslaminejad M. Mesenchymal stem cells: history, isolation and biology. *J Iran Anatomic sci*. 2007;5(18):49-59.
47. Bobis S, Jarocha D, Majka M. Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2006;44(4):215-30.
48. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells-current trends and future prospective. *Bioscience reports*. 2015;35(2).
49. Prasajak P, Leeanansaksiri W. Mesenchymal stem cells: current clinical applications and therapeutic potential in liver diseases. *Journal of Bone Marrow Research*. 2014.
50. Srivatanakul P. Mesenchymal stem cells. *The Bangkok Medical Journal*. 2013;6:71-.
51. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Communication and Signaling*. 2011;9(1):12.
52. Song L, Tuan RS. Transdifferentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *The FASEB Journal*. 2004;18(9):980-2.
53. Almalki SG, Agrawal DK. Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells. *Differentiation*. 2016;92(1-2):41-51.
54. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem cell research & therapy*. 2016;7(1):1-8.
55. Patel AN, Genovese J. Potential clinical applications of adult human mesenchymal stem cell (Prochymal®) therapy. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*. 2011;4:61.

56. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K, Barnard A, Huguenin L, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis : reparative pathways, safety and efficacy-a review. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016;17(1):230.
57. Hua P, Liu J-Y, Tao J, Yang S-R. Application and progress of combined mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of ischemic cardiomyopathy. *BioMed research international*. 2015;2015.
58. Wu Q, Chen B, Liang Z. Mesenchymal stem cells as a prospective therapy for the diabetic foot. *Stem Cells International*. 2016;2016.
59. Kim N, Cho S-G. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *The Korean journal of internal medicine*. 2013;28(4):387.
60. Bonab MM, Alimoghaddam K, Talebian F, Ghaffari SH, Ghavamzadeh A, Nikbin B. Aging of mesenchymal stem cell in vitro. *BMC cell biology*. 2006;7(1):14.
61. Chen Y, Chen Y, Tsai P, Chen C, Shaw S, Hsuan Y. Mesenchymal stem cell : considerations for manufacturing and clinical trials on cell therapy product. *Int J Stem Cell Res Ther*. 2016;3(1):029.
62. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death & Differentiation*. 2014;21(2):216-25.
63. Eggenhofer E, Luk F, Dahlke MH, Hoogduijn MJ. The Life and Fate of Mesenchymal Stem Cells. *Frontiers in Immunology*. 2014;5(148).
64. Zhao K, Liu Q. The clinical application of mesenchymal stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Hematology & Oncology*. 2016;9(1):46.
65. Kim EJ, Kim N, Cho SG. The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Experimental & molecular medicine*. 2013;45(1):e2.
66. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell communication and signaling : CCS*. 2011;9:12.
67. Qiangfeng Y, Zhou J, Wang X. Mesenchymal stem cells : their phenotype, immunological features, and potential for homing. *International Journal of Surgery*. 2008;35(5):327-9.
68. Mastitskaya S, Denecke B. Human spongiosa mesenchymal stem cells fail to generate cardiomyocytes in vitro. *Journal of Negative Results in BioMedicine*. 2009;8(1):11.

69. Mizuno H. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine in the field of plastic and reconstructive surgery. *Journal of oral Biosciences*. 2013;55(3):132-6.
70. Zhang Y, Khan D, Delling J, Tobiasch E. Mechanisms underlying the osteo-and adipodifferentiation of human mesenchymal stem cells. *The Scientific World Journal*. 2012;2012.
71. Varghese J, Griffin M, Mosahebi A, Butler P. Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function : implications for regenerative therapy . *Stem cell research & therapy*. 2017;8(1):45.
72. Froelich K, Hagen R, Kleinsasser N. Adipose-derived stromal cells (ASC)-basics and therapeutic approaches in otorhinolaryngology. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2014;93(6):369-80.
73. Ding D-C, Chou H-L, Hung W-T, Liu H-W, Chu T-Y. Human adipose-derived stem cells cultured in keratinocyte serum free medium : Donor's age does not affect the proliferation and differentiation capacities. *Journal of biomedical science*. 2013;20(1):59.
74. Baer PC, Kuçi S, Krause M, Kuçi Z, Zielen S, Geiger H, et al. Comprehensive phenotypic characterization of human adipose-derived stromal/stem cells and their subsets by a high throughput technology. *Stem cells and development*. 2013;22(2):330-9.
75. Hsiao ST-F, Asgari A, Lokmic Z, Sinclair R, Dusting GJ, Lim SY, et al. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. *Stem cells and development*. 2012;21(12):2189-203.
76. Melief SM, Zwaginga JJ, Fibbe WE, Roelofs H. Adipose tissue-derived multipotent stromal cells have a higher immunomodulatory capacity than their bone marrow-derived counterparts. *Stem cells translational medicine*. 2013;2(6):455-63.
77. Mamede AC, Carvalho M, Abrantes AM, Laranjo M, Maia C, Botelho M. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. *Cell and tissue research*. 2012;349(2):447-58.
78. de la Puente P, Ludeña D. Cell culture in autologous fibrin scaffolds for applications in tissue engineering. *Experimental cell research*. 2014;322(1):1-11.
79. Brown AC, Barker TH. Fibrin-based biomaterials : modulation of macroscopic properties through rational design at the molecular level. *Acta biomaterialia*. 2014;10(4):1502-14.
80. El Zarif M, Jawad KA, Del Barrio JLA, Jawad ZA, Palazón-Bru A, de Miguel MP, et al. Corneal Stroma Cell Density Evolution in Keratoconus Corneas Following the Implantation of

Adipose Mesenchymal Stem Cells and Corneal Laminae : An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020;61(4):22-.

81. Bandeira F, Goh T-W, Setiawan M, Yam GH-F, Mehta JS. Cellular therapy of corneal epithelial defect by adipose mesenchymal stem cell-derived epithelial progenitors. *Stem cell research & therapy*. 2020;11(1):1-13.
82. Borroni D, Wowra B, Romano V, Boyadzhieva M, Ponzin D, Ferrari S, et al. Simple limbal epithelial transplantation: a review on current approach and future directions. *survey of ophthalmology*. 2018;63(6):869-74.
83. Wahl EA, Fierro FA, Peavy TR, Hopfner U, Dye JF, Machens H-G, et al. In vitro evaluation of scaffolds for the delivery of mesenchymal stem cells to wounds. *BioMed Research International*. 2015;2015.
84. Nieto-Miguel T, Galindo S, Reinoso R, Corell A, Martino M, Pérez-Simón JA, et al. In vitro simulation of corneal epithelium microenvironment induces a corneal epithelial-like cell phenotype from human adipose tissue mesenchymal stem cells. *Current Eye Research*. 2013;38(9):933-44.
85. Hirayama M, Satake Y, Higa K, Yamaguchi T, Shimazaki J. Transplantation of cultivated oral mucosal epithelium prepared in fibrin-coated culture dishes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(3):1602-9.
86. Li Z, Zhao M, Ke N. Amniotic membrane transplant using fibrin glue for the treatment of deep layer corneal damage. [*Zhonghua yan ke za zhi*] Chinese journal of ophthalmology. 2011;47(4):342-6.
87. Arnalich-Montiel F, Pastor S, Blazquez-Martinez A, Fernandez-Delgado J, Nistal M, Alio JL, et al. Adipose-derived stem cells are a source for cell therapy of the corneal stroma. *Stem Cells*. 2008;26(2):570-9.
88. Rama P, Bonini S, Lambiase A, Golisano O, Paterna P, De Luca M, et al. Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency1. *Transplantation*. 2001;72(9):1478-85.
89. Kruse FE. Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye*. 1994;8(2):170-83.
90. Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency: concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian journal of ophthalmology*. 2000;48(2):83.

91. Dua HS, Shanmuganathan V, Powell-Richards A, Tighe P, Joseph A. Limbal epithelial crypts: a novel anatomical structure and a putative limbal stem cell niche. *British Journal of Ophthalmology*. 2005;89(5):529-32.
92. McCulley JP, Horowitz B, Hussein ZM, Horowitz M. Topical fibronectin therapy of persistent corneal epithelial defects. Fibronectin Study Group. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1993;91:367.
93. Inatomi T, Nakamura T, Kojyo M, Koizumi N, Sotozono C, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction with combination of cultivated autologous oral mucosal epithelial transplantation and penetrating keratoplasty. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(5):757-64. e1.
94. Holland EJ, Mogilishetty G, Skeens HM, Hair DB, Neff KD, Biber JM, et al. Systemic immunosuppression in ocular surface stem cell transplantation: results of a 10-year experience. *Cornea*. 2012;31(6):655-61.
95. Eslani M, Haq Z, Movahedan A, Moss A, Baradaran-Rafii A, Mogilishetty G, et al. Late acute rejection after allograft limbal stem cell transplantation: evidence for long-term donor survival. *Cornea*. 2017;36(1):26.
96. Reinke J, Sorg H. Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*. 2012;49(1):35-43.
97. Whelan D, Caplice N, Clover A. Fibrin as a delivery system in wound healing tissue engineering applications. *Journal of Controlled Release*. 2014;196:1-8.
98. Mansoor H, Ong HS, Riau AK, Stanzel TP, Mehta JS, Yam GH-F. Current trends and future perspective of mesenchymal stem cells and exosomes in corneal diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(12):2853.
99. Nieto-Miguel T, Galindo S, López-Paniagua M, Pérez I, Herreras JM, Calonge M. Cell therapy using extraocular mesenchymal stem cells. *Corneal Regeneration: Springer*; 2019. p. 231-62.
100. Zeppieri M, Salvat ML, Beltrami A, Cesselli D, Russo R, Alcalde I, et al. Adipose derived stem cells for corneal wound healing after laser induced corneal lesions in mice. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(12):115.
101. Duan C-Y, Xie H-T, Zhao X-Y, Zhang M-C. Limbal niche cells: a novel feeder cell for autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Regenerative medicine*. 2019;14(1):49-62.

بسمه تعالی

صورتجلسه دفاع از پایان نامه

  
 دانشگاه علوم پزشکی کرمان  
 تحصیلات تکمیلی دانشگاه

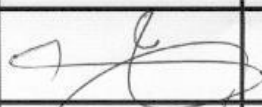
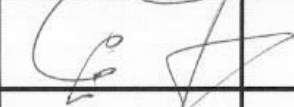
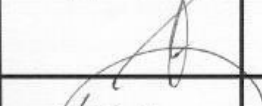



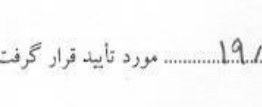
تاریخ: ۹۹/۱۲/۱۷

شماره: ۹۴۹

کد اخلاق: IR-Kmu-REC-1397.031

جلسه دفاعیه پایان نامه خانم فاطمه جمشیدی کارشناسی ارشد رشته خون شناسی و بانک خون دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان تعیین اثر درمانی غشاء فیبرینی سلولار شده با سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی در ترمیم سوختگی شیمیایی سطح چشم خرگوش

در ساعت ۱۲/۵ روز یکشنبه مورخ ۹۹/۱۲/۱۷ با حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

امضا	نام و نام خانوادگی	سمت
	دکتر علیرضا فارسی نژاد	الف: استاد راهنما اول
	دکتر مجید شمس	ب: استاد راهنما دوم
	دکتر مهدی صابری	ج: استاد مشاور:
	دکتر علی درخشانی	د: استاد مشاور:
	دکتر احمد فاطمی	د: عضو هیات داوران (داخلی)
	دکتر محسن بصیری	ذ: عضو هیات داوران (خارجی)
	دکتر مهدی زمانلو	ز: نماینده تحصیلات تکمیلی

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه ..... عالی ..... و نمره ..... ۱۹/۱ ..... مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی

