

روش های نوین شناسایی و درمان

خشکی چشم

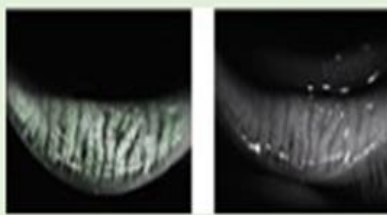
با پیشگفتاری از دکتر سید حسن هاشمی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مهرداد محمدپور

جراح و متخصص چشم، فلوشیپ قرنیه، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر زهرا حیدری

اپتومتریست، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران



Dry Eye Disease

خشکی چشم

نویسندگان:

- **مهرداد محمد پور**، جراح و متخصص چشم، فلوشیپ قرنیه، دانشیار،
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی تهران
 - مرکز تحقیقات بیمارستان چشم پزشکی نور

- **زهرا حیدری**، اپتومتریست، دکتری تخصصی پژوهشی، عضو هیات
علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 - مرکز تحقیقات بیمارستان چشم پزشکی نور

به نام خدا

خشکی چشم که از شایع‌ترین علل مراجعه به چشم پزشکان است، متأسفانه سیری رو به افزایش دارد که علاوه بر تحت تأثیر قراردادن زندگی بیماران، باعث تحمیل بار درمانی و مالی سنگینی به ایشان و همچنین دولت می‌شود. نکته قابل توجه دیگر آن که طی دهه‌های گذشته، این مشکل بیشتر در افراد مسن دیده می‌شد، امروز اما جوانان و حتی نوجوانان و کودکان نیز با آن مواجه شده‌اند که احتمال دارد ناشی از کار بی‌رویه و بیش از حد با گوشی‌های تلفن همراه و سیستم‌های کامپیوتری باشد.

از سوی دیگر به علت وقت‌گیر بودن گرفتن شرح حال دقیق، معاینات چشم پزشکی و آزمایش‌های تشخیصی، ممکن است برخی همکاران زمان کافی برای معاینه و ارائه راهکارهای پیش‌گیری و درمانی این گروه از بیماران اختصاص ندهند و تنها به تجویز قطره‌های اشک مصنوعی یکبار مصرف بسنده کنند.

کتاب حاضر که با تلاش دو تن از اعضای هیأت علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور تدوین شده است، گرچه در ابتدا جامعه پزشکی را مخاطب قرار می‌دهد و سعی در به‌روز کردن دانش ایشان در زمینه پیشگیری، تشخیص و درمان خشکی چشم دارد، تلاش کرده با نثری ساده و روان، نقش خود را در آموزش همگانی نیز ایفا نماید. به سخن دیگر، مولفان در اقدامی تحسین‌برانگیز، به عنوان پلی بین پزشک و بیمار، با انتقال دانش و توانمندی‌های لازم در پیشگیری و درمان خشکی چشم به عنوان یک پزشک‌یار از یک سو و بیمار‌یار از سوی دیگر نقش ایفا کرده‌اند.

اینجانب مطالعه کتاب حاضر را برای جامعه محترم و خدوم پزشکی و هموطنان عزیز مناسب می‌دانم و امیدوارم در آینده با پیشگیری مناسب و تشخیص و درمان به‌هنگام این مشکل، شاهد کیفیت بهتر زندگی ملت شریف ایران باشیم.

دکتر سید حسن هاشمی

پاییز ۹۷

بنام آنکه جان را فکرت آموخت

خشکی چشم و علائم مربوط به آن شایع ترین علت مراجعه به مراکز چشم پزشکی می باشد و با توجه به استفاده روزافزون از سیستم های الکترونیکی مانند کامپیوتر ها ی اداری یا شخصی و تلفن های همراه و افزایش آمار اعمال جراحی چشمی شیوع آن رو به گسترش بوده و یکی از مهم ترین معضلات بهداشتی-درمانی در حوزه چشم پزشکی است. سالانه مبلغ هنگفتی جهت درمان این بیماران هزینه می گردد که البته بیشتر درمان ها نگهدارنده بوده و هنوز درمان قطعی برای این بیماری گزارش نشده است.

از طرفی بعلت مزمن بودن و آزار دهنده بودن ماهیت بیماری کیفیت زندگی بیماران شدیداً تحت تاثیر قرار می گیرد. به نظر می رسد در آینده نزدیک این مشکل در افراد با سنین پایین تر نیز گسترش یابد و نیاز به استفاده از قطره های اشک مصنوعی بصورت مادام العمر افزایش یابد. از این رو بر آن شدیم جهت آشنایی بیشتر با این بیماری کتابی در این خصوص تدوین کنیم. این کتاب به طور خلاصه اطلاعات کاملی را در مورد سبب شناسی، علائم و درمان های جدید طبی و جراحی خشکی چشم برای همکاران چشم پزشک، گروه های پزشکی و همچنین برای عموم مردم که به نحوی با این بیماری در ارتباط هستند در اختیار قرار می دهد.

در تهیه این کتاب از مقالات معتبر چاپ شده استفاده شده است و سعی شده است به مهم ترین نکات در مورد این بیماری پرداخته شود. مولفان این کتاب تلاش نمودند تا حد امکان شیوایی و رسایی متن را فراهم آورند با این وجود، از خوانندگان محترم خواهشمند است ما را از نظرات ارزشمند خود بهره مند سازند. امید است مطالعه این کتاب مثمر ثمر بوده و بتواند راهگشای همکاران و بیماران باشد.

دکتر مهرداد محمد پور

دانشیار گروه چشم دانشگاه علوم پزشکی تهران

زهرا حیدری

پاییز ۱۳۹۷

فهرست مطالب

عنوان.....	صفحه.....
فصل اول. تعریف بیماری.....	۷-۱۱
فصل دوم. تاریخچه.....	۱۲-۱۶
فصل سوم. اپیدمیولوژی.....	۱۷-۲۶
فصل چهارم. ساختار و عملکرد لایه های اشکی.....	۲۷-۳۷
فصل پنجم. آسیب شناسی	۳۸-۵۵
فصل ششم. بیماری های سیستمیک و خشکی چشم.....	۵۶-۶۷
فصل هفتم. تشخیص خشکی چشم	۶۸-۱۱۱
- ارزیابی بیماری.....	۷۴-۷۶
- تست های تشخیصی ساجکتیو.....	۷۷-۸۵
- تست های تشخیصی ابجکتیو.....	۸۶-۱۱۱
فصل هشتم. ضایعات قرنیه ناشی از خشکی چشم.....	۱۱۲-۱۱۷
فصل نهم. درمان های طبی خشکی چشم.....	۱۱۸-۱۶۶
- مکمل های اشکی.....	۱۲۱-۱۳۲
- داروها.....	۱۳۳-۱۴۲
- ویتامین A (رتینول).....	۱۴۲-۱۴۴
- آنتی اکسیدان های خوراکی.....	۱۴۴

۱۴۵-۱۴۸	 اسید های چرب	-
۱۴۹-۱۵۱	 لنز های تماسی	-
۱۵۲-۱۵۷	 مشتقات فراورده های خونی	-
۱۵۸-۱۵۹	 مهندسی بافت و درمان خشکی چشم	-
۱۶۰-۱۶۶	 نور پالسی (IPL)	-
	 E_EYE	-
	 LipiFlow	-
	 BlephEX	-
۱۶۷-۱۷۷	 فصل دهم. روش های جراحی خشکی چشم	
۱۷۶-۱۷۷	 دستورالعمل انتخاب درمان	-
۱۷۸-۱۸۸	 فصل یازدهم. خشکی چشم در کودکان و نوجوانان	
۱۸۹-۲۰۰	 فصل دوازدهم. آسیب های شغلی و خشکی چشم	
۲۰۱-۲۲۰	 منابع	

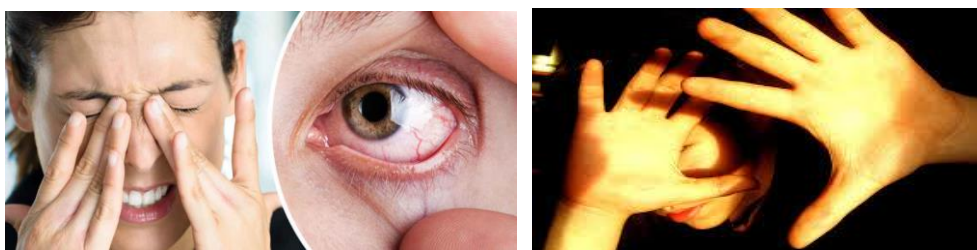
فصل ۱- تعریف بیماری خشکی چشم

خشکی چشم

DRY EYE DISEASE (DED) یا خشکی چشم بیماری مزمن و مولتی فاکتوریال (چند عاملی) است که با التهاب و خشکی سطح چشم مشخص می شود. عدم کارکرد مناسب و یا کاهش میزان اشک باعث کاهش رطوبت، ایجاد التهاب و نیز عفونت در سطح چشم می شود. این بیماری شایعترین اختلال در سطح چشم و نیز یکی از رایج ترین علل مراجعه به چشم پزشک است و با علائمی همچون احساس ناراحتی، وجود جسم خارجی، سوزش، خارش، قرمزی، فتوفوبی، احساس خشکی، تورم پلک، احساس خستگی چشم، اشک ریزش و نیز اختلال دید در چشم همراه است.

این بیماری حدود ۳۵٪ از افراد جهان را تحت تاثیر خود قرار داده که ۲/۳ آنها از جمعیت زنان هستند، میلیون ها نفر از افراد بزرگسال وجود دارند که تحت درمان بیماری نیستند و یا احتمالاً بیماری در آن ها تشخیص داده نشده است. تاخیر در تشخیص و درمان سبب تشدید علائم خشکی چشم می شود و اگر درمان به موقع انجام نشود با پیشرفت بیماری آسیب شدید قرنیه و زخم قرنیه بوجود می آید که ممکن است حتی منجر به نابینایی شود و این موضوع از نظر روانی و مالی هزینه زیادی را بر فرد و جامعه تحمیل خواهد کرد. بنابراین موارد ذکر شده نشانه نیاز جدی تشخیصی و درمانی می باشد تا بتوان به موقع از بیماری جلوگیری کرد و هزینه های حاصل از آن را کاهش داد.

این بیماری می تواند با اختلال در تولید اشک، کمبود یک یا چند جزء از ترکیبات اشک، افزایش سرعت تبخیر آن، آسیب به لایه سطحی چشم و همچنین ناپایداری اشک تولید شده همراه باشد و یا می تواند همراه با یک بیماری سیستمیک مانند بیماری شوگرن، لوپوس و استیون- جانسون باشد. علاوه بر این عواملی مانند لنزهای تماسی و نیز شرایط آب و هوایی خشک با رطوبت پایین آن را تشدید می کنند. همچنین این بیماری می تواند پس از جراحی های اصلاح عیوب انکساری چشم (لیزیک و لازک) ایجاد شود.



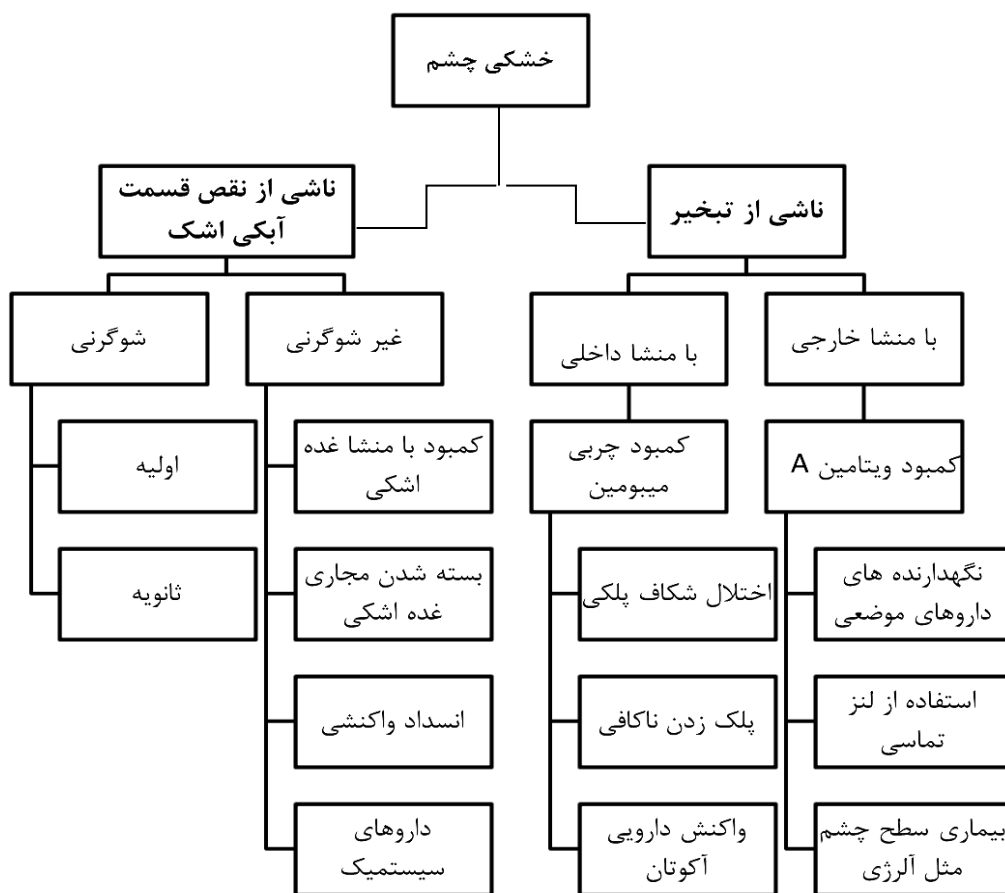
شکل ۱- علائم خشکی چشم که شامل وجود جسم خارجی، سوزش، خارش، قرمزی، ترس از نور، احساس خشکی، تورم پلک، احساس خستگی چشم، اشک ریزش و نیز اختلال دید در چشم می باشد.

در سال ۱۹۹۵ موسسه ملی NEI^۱ بیماری خشکی چشم را به صورت اختلال در لایه اشکی در اثر کاهش حجم آن و یا افزایش میزان تبخیر اشک، تعریف کرد و عنوان کرد که این امر می تواند به سطح چشم در ناحیه میان دو پلک آسیب برساند هدف این موسسه تاکید بر نقش افزایش اسمولاریته اشک و نیز التهاب سطح چشم و ارتباط آن با میزان ونحوه تاثیر بر حدت بینایی فرد است (جدول ۱). بر این اساس تعریف نهایی این موسسه از بیماری خشکی چشم به این صورت بیان شد: بیماری چند علتی مربوط به

¹ National eye institute Industry

اشک و سطح چشم که سبب ایجاد علایم ناراحتی، اختلال دید و عدم پایداری لایه اشکی می شود که با آسیب به سطح چشم، افزایش التهاب و افزایش اسمولاریته لایه اشکی همراه است.

جدول ۱- دسته بندی بیماری خشکی چشم بر اساس موسسه NEI



نوع دیگری از دسته بندی و تعریف خشکی چشم در کنگره چشم پزشکی آمریکا در سال ۲۰۰۶ مطرح شده است که می توان این بیماری را بر اساس اتیولوژی، غدد ترشحي و بافت هدف و شدت بیماری نیز طبقه بندی کرد. در پنل دلفی^۲ در این کنگره افراد صاحب نظری متشکل از صاحبان صنایع، چشم پزشکان و اپتومتریست ها شرکت داشتند که اظهار کردند بهتر است به جای خشکی چشم از واژه ی سندرم نقص لایه اشکی^۳ استفاده شود و این نام پاتوفیزیولوژی بیماری را بهتر بیان می کند. دسته بندی خشکی چشم بر اساس پنل دلفی در جدول ۲ نشان داده شده است.

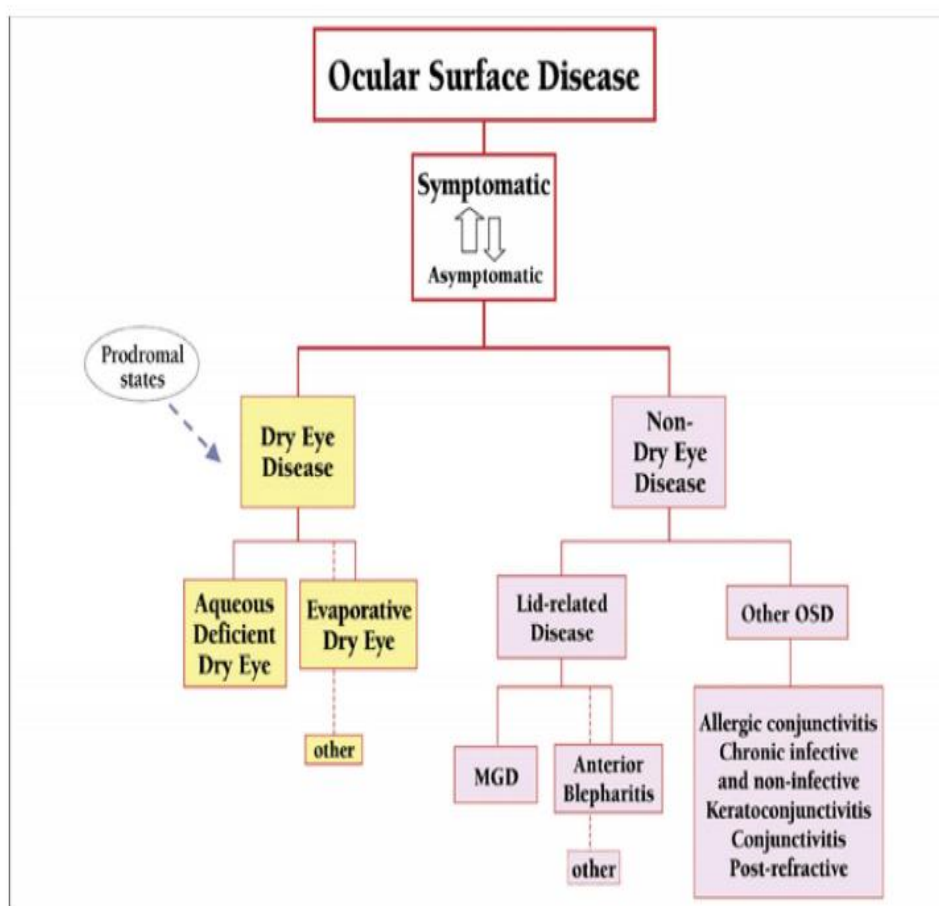
روش دلفی یک روش با ساختار نظاممند است که افراد ماهر در چند مرحله به پرسشنامه هایی در مورد بیماری ها پاسخ می دهند. در هر مرحله خلاصه ای از پیش بینی افراد متخصص از مرحله قبل ارائه می شود و دلایل برای تصمیم گیری نهایی بیان می شود. بنابراین، متخصصان تشویق می شوند تا در پاسخ های قبلی خود به سبب پاسخ های دیگر اعضای گروه، تجدید نظر کنند. اعتقاد بر این است که در طول این فرایند دامنه پاسخ ها کاهش می یابد و گروه به سمت پاسخ صحیح سوق داده می شود. در نهایت، پس از توافق بر یک معیار پایانی جلسه که از پیش تعیین شده است (مثلا تعداد مراحل جلسات، دستیابی به توافق یا ثبات نتایج)، جلسه اتمام می یابد و متوسط نمرات یا متوسط مراحل نهایی، نتایج را تعیین می کند.

² Delphi

³ Dysfunction tear syndrome

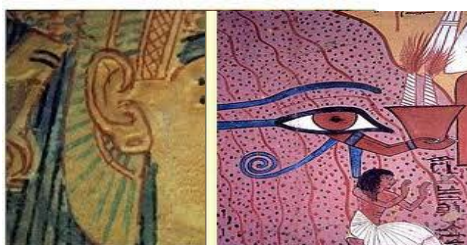
دلفی بر اساس این اصل است که پیش بینی (و یا تصمیم گیری) در یک گروه ساختار یافته ای از افراد متبحر دقیق تر از گروه های غیر ساختاری معمول است.

جدول ۲- دسته بندی علل خشکی چشم بر اساس پنل دلفی ۲۰۰۶



فصل ۲- تاریخچه

خشکی چشم مفهوم و شرایط جدیدی نیست، استفاده از این عبارت به قبل از سال ۱۹۷۰ بر می گردد. بررسی تاریخچه این بیماری نشان می دهد در قدیم مردم چگونه سوزش چشم و نیز شرایط خشکی چشم خود را در صحرا های سوزان درمان می کردند.



مصر:

در سال ۱۸۷۲ جورج ابرز- رمان نویس آلمان- مجموعه ای از دستورالعمل های پزشکی را که بعد ها پاپيروس ابرز نام گرفت راکشف کرد. این پاپيروس شامل درمان های باستانی چشمی نیز بوده است. ابرز بخش های مهم آن را در بیماری های چشمی انتخاب و ترجمه کرد و به شرح توضیحات قبلی اضافه کرد. این توضیحات در سال ۱۵۵۰ تا ۱۵۵۳ قبل از میلاد نوشته شده (۱۰۰۰ سال قبل از بقراط)، این کتاب قدیمی ترین کتاب در زمینه پزشکی است که شبیه دست نوشته های یونانی ها در مورد علم پزشکی میان اقوام و ملل مختلف است که در میان مجموعه های مشهور آن ها یافت می شود.

بر اساس پاپيروس ابرز مشکلات ترشحات مایع و نیز موکوس را با بخور دادن، استفاده از نوعی صمغ خاص و نیز نمک بهبود می بخشیدند. از طرف دیگر نوع خاص آرایش چشم در مصر قدیم نه تنها خیره کننده بوده است بلکه موجب کم کردن تحریک در مقابل

آفتاب سوزان صحرا های شنی و حتی در پیشگیری از عفونت موثر بوده است در این پاپیروس به نوعی چسب چشم نیز اشاره شده است که بر اساس مدارک موجود این چسب خاص در حدود ۴۰۰۰ سال پیش در دره نیل یافت می شده است. استفاده کنندگان از این نوع خاص چسب سیاه، به منظور بزرگ تر و براق تر نشان دادن ظاهر



چشم آن را بر روی ابرو و لبه پلک می گذاشتند در حالی که به حفاظت از چشمان آن ها نیز کمک می کرده است.

در سال ۱۵۸۴-۱۵۸۰ پس از میلاد، پروفیسور آلپینوس پزشک، گیاه شناس و نویسنده کتاب *De Medicine Aegyptorum* (۱۵۹۱) بیان کرد که هیچ زن مصری بدون جعبه کوچکی که مربوط به آرایش چشم است، دیده نخواهد شد این مواد آرایشی شامل یک نوع دوده سیاه (ماده سوخته و روغنی) و انواع پودر های نرمی از توتیا بوده است. بسیاری از افرادی که سفر های دریایی به مصر داشتند، اذعان داشته اند که زنان از موادی جهت سیاه کردن پلک ها استفاده می کرده اند که هم اکنون آن را با نام سرمه می شناسیم و هنوز هم جهت زیباسازی و سلامت چشم ها کاربرد دارد.

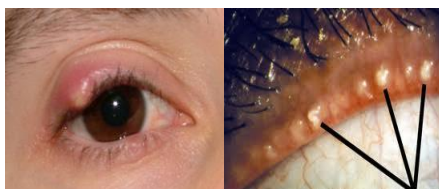
دانشمندان فرانسوی گزارش کردند که آرایش چشم آنان کمک به پیشگیری و درمان بیماری چشم از طریق مبارزه با عوامل عفونی می نموده است. این ماده سیاه آرایشی به عنوان عامل حمایت کننده در مقابل آفتاب سوزان صحرا و شن بوده است. پزشکان مصری توصیه به استفاده از آرایش چشم به منظور دور نگه داشتن حشرات و نیز حفاظت

در مقابل اشعه آفتاب داشته اند. نوع دیگر ماده آرایشی سولفید توتیا است که متعلق به سرزمین عربستان می باشد. در تحقیقی که الدر انجام داده است گزارش شده است که اگر نقره و گوگرد نیز به این ماده چسبنده اضافه شود مخلوط تیره ای بدست می آید که خاصیت بازسازی و خنک کردن اطراف چشم را دارد. مصر باستان و نیز بعداً یونانی ها از سنگ لاجورد نیز به منظور درمان بیماری های چشمی استفاده می کردند. در مصر باستان بسیاری از پماد ها و موادیکه جهت خشکی چشم استفاده می شد از گیاهانی مانند دانه های روغنی و میوه ها و سایر مواد طبیعی بدست می آمد.

روغن های درمانی باستان:

کشف روغن کرچک در مقبره های مردگان به ۴۰۰۰ سال قبل از میلاد بر می گردد که در چشم های آنان به منظور سفید کردن مورد استفاده قرار می گرفته است. روغن کرچک بعد ها در چین، ایران، آفریقا، یونان و رم، آمریکا و اروپا نیز مورد استفاده قرار گرفت.

درمان گیاهی اختلال عملکرد غدد میبومین:



این بیماری از علل ایجاد خشکی چشم است و مصری های باستان برای درمان کلسیفیکاسیون غدد (سنگ در چشم) روش هایی داشتند. پزشکان

با تجربه مصری با برشی کوچک بر ملتحمه اقدام به خارج کردن دانه های ریز سفید و

نسبتاً شفاف می کردند. درمان طبی استفاده از ترکیبات انواع سنگ ها مثل توتیا، سرب قرمز، سدیم هیدروکساید بوده است.

هندوستان:

درمان های همیوپاتی مانند کمپرس گرم، شستشوی چشم ها، جوانه گیاهان و روغن کرچک به درمان برخی افراد کمک کرده است. در بیمارانی که بر اثر باد دچار بیماری چشم می شدند علاوه بر ریشه گیاه کرچک از سایر دانه های روغنی جوانه گیاهان به منظور شستشوی چشم ها استفاده می شد که ترکیبی از گیاهان لیکوریس، کنجد، هل، دارچین، زنجبیل و همچنین شیر بز یا گاو بوده است و گاهی فلفل سیاه، سولفات آهن و عسل هم به آن اضافه می کردند. در بررسی ها مشخص شده است که از روغن کرچک برای درمان انواع غیر التهابی اختلال عملکرد غدد میومین استفاده می شد.

چین:



در این کشور از سال های گذشته از طب سوزنی جهت درمان انواع بیماری ها از جمله

خستگی چشم و سندرم خشکی چشم، استفاده می کرده اند. مطالعات نشان داده اند که این روش سبب بهبود علائم و نشانه های بیماری می شود که ممکن است به علت اثر تحریکی بر عصب واگ و اثرات کولینرژیک ضد التهابی این روش باشد.

یونان :



در یونان باستان از حمام چشم که متشکل از آب و اجزای روغنی بود استفاده می کردند و در صورتیکه این روش موثر واقع نمی شد از حجامت استفاده می کردند.

روش حجامت ابتدا توسط آرایشگران و سپس توسط پزشکان مورد استفاده قرار گرفت. این روش التهاب در گردن و چشم را برطرف می سازد. در مکتب بقراط که بر اساس اصل بلغمی می باشد، عنوان می شود که خشکی چشم در نتیجه آسیب ارگانی دیگر باشد.

رم:



در زمان های گذشته از سرمه به عنوان وسیله ای جهت شستشوی چشم استفاده می شد.

قدمت این روش به ۲۰۰۰ سال قبل بر می گردد که در کتاب بقراط نیز از آن نام برده شده است. از cellerium که به شکل های جامد و مایع تهیه می کردند به عنوان مرهمی استفاده می شد که بر روی چشم گذاشته می شد.

فصل ۳ - اپیدمیولوژی

اپیدمیولوژی یکی از شاخه های تحقیقاتی در علم پزشکی است که میزان سلامتی و یا بیماری را در جمعیت انسانی مشخص می کند. فرکانس، نوع بیماری و عواملی که توزیع بیماری ها را تحت تاثیر قرار می دهند، می تواند از طریق این علم تبیین شود. همچنین نتایج حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک شامل شیوع، بروز، عوارض جانبی بیماری، تاثیر بیماری بر کیفیت زندگی و عوامل مختلف خطر در ایجاد بیماری است. مطالعات بیماری خشکی چشم در جوامع مختلف به انجام رسیده، اما بررسی های اپیدمیولوژیک این بیماری در جوامع مختلف شیوع مختلفی را نشان می دهد. علاوه بر نژاد متفاوت در ملل مختلف، مشکل اصلی تشخیص بیماری است زیرا اگرچه تست های تشخیصی زیادی وجود دارند اما هیچ روش تشخیصی استاندارد واحدی وجود ندارد. نتایج مطالعات شیوع متفاوت خشکی چشم را ۲٪ تا بیش از ۵۰٪ در سطح جهان نشان داده است. به طور کلی مطالعات نشان داده اند که ۷۵٪ از جمعیت بالای ۶۵ سال مبتلا به این بیماری هستند همچنین موارد شدید بیماری ۸٪ از زنان و ۴٪ از مردان بالای ۵۰ سال را تحت تاثیر قرار می دهد، بنابر این شیوع بیماری در زنان بیشتر است. در مجموع به نظر می رسد شیوع بیماری در کشور های آسیایی بیشتر از کشورهای غربی است و در خاور میانه نیز مطالعات محدودی انجام شده است. بر این اساس شیوع بیماری در عربستان سعودی ۹۳/۲٪ تخمین زده شده است. بر اساس مطالعه کوهورت شاهرود که دکتر هاشمی و همکاران در سال ۲۰۱۴ در ۵۱۹۰ نفر با دامنه سنی ۶۴-۴۰ سال انجام

داده اند شیوع خشکی چشم در ایران تقریباً ۹٪ گزارش شده است که در زنان بیشتر بوده است. بر اساس نتایج این مطالعه تست شیرمر در حدود ۱۸٪ جمعیت مورد بررسی غیر طبیعی بوده است همچنین تست TBUT در ۳۵٪ از افراد غیر طبیعی بود و رنگ گرفتگی قرنیه با فلورسئین نیز در ۱۲٪ و با رزبنگال در ۵٪ از افراد وجود داشته است. بر اساس نمره پرسشنامه OSID، ۱۸/۵٪ افراد علائم خشکی چشم را اعلام کردند. میزان شیوع بیماری در جوامع استرالیایی ۶٪ افراد ۴۰ سال و بالاتر بوده و در ایالات متحده حدود ۱۵٪ جمعیت بالای ۶۵ سال گزارش شده است. این اعداد با توجه به معیارهای تشخیصی مورد استفاده متغیر است. جدول ۳ مطالعات شیوع بیماری خشکی چشم را در ایران و کشورهای مختلف بر اساس تعاریف مختلف از بیماری نشان داده است.

جدول ۳- خلاصه ای از مطالعات شیوع بیماری خشکی چشم در ایران و جهان

Country	Age group	Abnormal Schirmer test	Abnormal Tear break-up time	Positive Rose Bengal staining	Positive fluorescein staining	One or more symptoms, often or all the time
USA	65-84	11.9	-	2.0	-	14.6
Australia	40-97	16.3	8.6	10.8	1.5	
Indonesia	>21	-	-	-	-	27.5
Taiwan	65-91	58.4	79.3		33.4	23.5
Spain	40-96	37	15.6	13	7	18.4
Thailand	≥40	50	54.7		6.6	34.0
Australia	>50	-	-	-	-	57.5
USA	≥65	2.2	-	2	-	14.6
Canada	-	-	-	-	-	28.7
China	≥40	24.7	35.3	-	5.8	52.4
Iran	40-64	17.8	34.2	4.9	11.3	

Ref: Hashemi H et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clinical & experimental ophthalmology*.2014;3:242-8.

بر مبنای گزارش کارگاه بین المللی خشکی چشم در سال ۲۰۰۷، شیوع این بیماری در ایالت متحده ۳۰-۵ درصد در افراد با سن بیش از ۵۰ سال تخمین زده شده است و شیوع کلی آن نیز در ایالت متحده ۳/۲ میلیون نفر در جنس مونث و ۱/۷ میلیون نفر در جنس مذکر و در مجموع ۴/۹ میلیون بیمار بالای ۵۰ سال را شامل می‌شود. دهها میلیون نفر نیز مبتلا به درجات خفیف خشکی چشم هستند و تنها علایم آنها هنگامی بروز می‌کند که سایر عوامل همراه از جمله در شرایط کاهش رطوبت محیط و یا استفاده از لنزهای تماسی نیز وجود داشته باشد.

امروزه به دلیل افزایش میانگین سنی جمعیت و نیز استفاده بیشتر از داروهای خاص ایجاد کننده علائم خشکی چشم، شیوع این بیماری افزایش پیدا کرده است. اهمیت گسترش این بیماری در جهان در اوسط ۱۹۹۰ درک شد و پس از آن با تشکیل کارگاهی به نام National eye institute (NEI)/INDUSTRY و حضور جمعی از افراد که متخصص در زمینه بیماری های سطح چشم بودند، به این نتیجه رسیدند که اطلاعات کم و نگران کننده ای در مورد میزان شیوع خشکی چشم و نیز تغییر میزان شیوع بر اساس سن، جنس و نژاد در دست است. بررسی ها از سال ۱۹۹۴ و با تشکیل گروه های مطالعاتی مختلف آغاز شد. به عنوان مثال کمیته بین المللی 2007 DRY EYE WORKSHOP با سه هدف عمده زیر تشکیل شد:

۱. بررسی و خلاصه اطلاعات موجود در مورد اپیدمیولوژی بیماری خشکی

چشم که شامل شیوع و بروز آن در جمعیت ها بوده است.

۲. توصیف عوامل خطر

۳. بررسی و ارزیابی پرسشنامه ها

به منظور بررسی شیوع و بروز بیماری نیاز است تا مجددا تعریفی از بیماری ذکر شود:

در سال ۱۹۹۵، NEI/INDUSTRY WORKSHOP این بیماری را در نتیجه اختلال لایه اشکی در نتیجه کاهش میزان اشک و یا افزایش میزان تبخیر لایه اشکی تعریف کرد که در همراهی با علایم ناراحتی در سطح چشم می باشد، همچنین تست تشخیصی واحدی که در کلینیک انجام شود و با استناد بر آن بیماری را تشخیص دهیم وجود ندارد. مشکل بزرگ دیگری که در زمینه تشخیص این بیماری داریم، عدم تطابق میان علایم و نتیجه تست های تشخیصی کلینیکی می باشد. خشکی چشم یک بیماری علامتی می باشد و با پرسشنامه هایی که بر اساس علامت های این بیماری است، ارزیابی می شود. بر اساس بزرگترین مطالعات انجام شده در این زمینه WOMEN SHEALTH STUDY (WHS) و نیز PHYSICIAN HEALTH STUDY و دیگر مطالعات تعداد خانم های دچار خشکی چشم ۳/۲۳ میلیون و آقایان ۱/۶۸ میلیون نفر می باشد. شیوع بیماری بر اساس سن از ۵٪ تا ۳۵٪ متفاوت می باشد. اطلاعات WHS نشان داده است که شیوع علایم شدید و تشخیص های کلینیکی در نژادهای اسپانیایی و آسیایی بیشتر از زنان اروپایی می باشد. بررسی ELWEIN و همکارانش در زمینه میزان بروز این بیماری نشان داده است از میان هر ۱۰۰ نفر، میزان بروز از ۱/۲۲ در سال ۱۹۹۱ به ۱/۹۲ (۵۷,۴٪) در سال ۱۹۹۸ رسیده است که در طی مقایسه میزان بروز کاتاراکت در همان تاریخ از

۲۳/۴۴ به ۲۷/۲۹ (۰/۱۶/۴) و نیز میزان بروز رتینوپاتی دیابتی از ۱/۳۶ به ۲/۵۵ (۰/۸۷/۵)

رسیده است. در مطالعه ای که CENSUS BUREAU انجام داد، تخمین زده شده است که

از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۵۰ شیوع این بیماری در امریکا در افراد ۶۵-۸۴ ساله تا ۱۰۰٪

افزایش پیدا خواهد کرد و این رقم در افراد ۸۴ ساله و بالاتر به ۳۳۳٪ خواهد رسید.

مطالعات انجام شده در ادامه توضیح داده شده و در جدول ۴ نیز خلاصه شده است.

جدول ۴- خلاصه نتایج مطالعات مهم اپیدمیولوژیک بیماری خشکی چشم

نام مطالعه	جمعیت	سن	مطالعه	عوامل تشخیصی	شیوع (%)	عوامل همراه
Canadian DRY EYE Epidemiology Study	۱۳۵۱۷	۱۰-۸۰	مقطعی	پاسخ مثبت به سوال : آیا شما علامت خشکی چشم دارید؟	۲۸/۷	۱. جنس مونث ۲. ۳۰-۳۱ ساله و >۷۰ سال ۳. استفاده از لنز تماسی ۴. سابقه آلرژی، خشکی دهان، علامت پلکی
Salisbury Evaluation Project	۲۴۸۲	۶۵-۸۴	مقطعی	۱. ≥ علامت خشکی چشم در اغلب یا تمامی اوقات بر اساس پرسشنامه معتبر	۱۴/۶	-
Melbourne Visual Impairment Project	۹۲۶	۴۰-۹۷	مقطعی	۲. ≥ نشانه از بیماری خشکی چشم	۷/۴	۱. جنس مونث ۲. ۸۰ > سال ۳. سابقه آرتریتیس
Beaver Dam Eye Study	۳۷۰۳	۴۸-۹۱	مقطعی	شکایت فرد از خشکی چشم	۱۴/۴	۱. جنس مونث ۲. ۷۰ > سال ۳. سابقه آرتریتیس ۴. کشیدن سیگار
Women 'S Health Study	۳۸۱۲۴	۴۹-۸۹	مقطعی	گزارش فرد بر اساس تشخیص کلینیکی یا وجود علامت شدید بیماری	۶/۷	۱. ۷۵ > سال ۲. HRT USER ۳. نژاد آسیایی
Blue Mountain	۱۰۷۵	>۵۰	مقطعی	حداقل یک علامت شدید	۱۶/۶ (حداقل یک علامت) ۱۵/۳ (۳ یا تعداد بیشتر علامت ها)	

مطالعه سلامت زنان (Wome'n Health Study)

مطالعه ای بزرگ با شرکت ۳۹۸۷۹ نفر خانم در سنین ۴۵ تا ۸۴ سال که در مطالعه کارآزمایی بالینی جهت بررسی و مقایسه اثر آسپرین و ویتامین E بر پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی و سرطان، ثبت نام کرده بودند، انجام شد. انتخاب افراد بر اساس پرسشنامه تشخیص بیماری خشکی چشم و نیز علامت های بیماری بوده است. شیوع این بیماری در خانم های زیر ۵۰ سال ۵/۷٪ و در خانم های ۷۵ سال به بالا ۹/۸٪ بوده است. در این بررسی ها مشخص شد خانم هایی که تحت درمان جایگزین هورمونی (HRT) به خصوص استروژن قرار می گیرند، خطر این بیماری در آن ها تا ۱۵٪ افزایش می یابد. خشکی چشم در افراد استفاده کننده از استروژن نسبت به افرادی که از HRT استفاده نکرده بودند، ۶۹٪ بیشتر بوده است و در استفاده کنندگان از استروژن همراه با پروژسترون نسبت به پروژستین تنها ۲۹٪ بیشتر افراد دچار خشکی چشم شده بودند.

Beaver Dam Eye Study

در این مطالعه ۳۷۲۲ نفر از ساکنین سفید پوست این منطقه در سنین ۹۱-۴۸ شرکت کردند که بر اساس گزارش افراد در پرسشنامه شیوع بیماری خشکی چشم، ۱۴/۴٪ می باشد که در خانم ها و در سنین بالا شایع تر می باشد. با تطابق گروه های سنی شیوع این بیماری در آقایان ۱۱/۴٪ و در خانم ها ۱۶/۷٪ بوده است. فاکتورهای همراهی

کننده خشکی چشم در این مطالعه سیگار کشیدن، سابقه روماتیسم مفصلی می باشند. استفاده از کافئین به عنوان عامل محافظت کننده در این بررسی مشخص شده است.

Salisbury Evaluation Project

در این مطالعه ۲۵۲۰ نفر در سنین ۶۵ تا ۸۴ از افراد ساکن در همین منطقه شرکت کردند. محققین با پرسشنامه ای که شامل ۶ پرسش در مورد علامت های بیماری است، افراد را بررسی کردند و تست های شیرمر و رزبنگال را نیز انجام دادند. افرادی که حتی یک علامت را اغلب یا همیشه دارند و نیز افرادی که حتی یک تست غیر طبیعی دارند، بیمار محسوب می شوند. شیوع بیماری خشکی چشم بر اساس گزارش علامت ها ۱۴/۶٪، بر اساس علامت و تست شیرمر مختل ۲/۲٪، بر اساس علامت و تست رزبنگال شیوع بالای ۲٪ تخمین زده شده است.

Melbourne Visual Impairment Project

در این مطالعه ۹۲۹ نفر در سنین ۹۷-۴۰ از ساکنین همین منطقه از طریق پرسشنامه ،تست شیرمر، TBUT، رنگ آمیزی رزبنگال و رنگ آمیزی قرنیه، مورد سنجش قرار گرفتند که شیوع بیماری با روشهای مختلف، متفاوت بوده است:

نمره رزبنگال < 3 ۱۰/۸٪

شیرمر > 8 میلی متر ۱۶/۳٪

TBUT > ۸ ثانیه

۸/۶٪

نمره رنگ گرفتگی با فلورسئین < ۱/۳

۱/۵٪

علائم ≥ ۲ مورد

۷/۴٪

Canadian DRY EYE Epidemiology Study

در این مطالعه تعداد ۱۳۵۰۰ نفر در سنین ۱۰ تا ۸۰ با پاسخ مثبت به سوال: آیا علامت خشکی چشم دارید؟ وارد مطالعه شده اند. بر اساس پرسشنامه ۲۸/۷٪ افراد علامت دارند که ۹۰٪ آن ها علایم خفیف، ۷/۶٪ علایم متوسط و ۱/۶٪ علایم شدید دارند. شیوع DED در خانم ها، سن بالاتر از ۷۰ سال، استفاده کنندگان از لنز های تماسی و افراد با سابقه خشکی دهان و علایم پلکی، بیشتر است.

این بیماری از این جهت حائز اهمیت است که هزینه های سنگینی را بر فرد و جامعه اعمال می کند به عنوان مثال در کشور آمریکا تحقیقی در سال ۲۰۰۸ جهت بررسی هزینه ها و بار این بیماری صورت گرفته است. موسسه آماری کشور آمریکا در طی بررسی آماری جهت برنامه ریزی بودجه مطالعه ای به صورت کوهورت انجام داد. در این بررسی تعداد ۲۱۷۱ نفر شرکت کردند. تعداد ۵۴٪ از افراد پاسخ دهنده خانم بودند و بیش از ۵۰٪ آن ها علایم خفیف خشکی چشم داشتند.

بیماری خشکی چشم از دلایل اصلی مراجعه افراد به سرویس های بهداشتی است و با درمان های رایج ممکن است به طور موقت کنترل شود و در موارد شدید و مزمن، بیمار ۲۰۰ روز در سال از بیماری رنج می برد، شیفمن و همکارانش در یک مطالعه در سال ۲۰۰۳ گزارش کردند که در ۵۰٪ موارد علت خروج بیمار جهت درمان بدلیل این بیماری است. بنابر این بیماری به صورت مستقیم یا غیر مستقیم در موارد با علامت یا بدون آن می تواند هزینه های زیادی را بدنبال داشته باشد. آنالیز های آماری نشان داده اند که هزینه های گزافی به علت درمان این بیماری بر دولت و افراد وارد شده است که البته بیشترین هزینه های این بیماری صرف برطرف کردن علایم تحریکی چشم می شود و بار این بیماری بر فرد و جامعه وارد می شود زیرا آن ها از امکانات درمانی مانند پزشک، دارو و در موارد شدید از جراحی استفاده می کنند. در امریکا در سال ۲۰۱۱ درمان این بیماری حدود ۱۱۳۰۲ دلار برای هر فرد و ۵۵ بلیون دلار به صورت کلی برای جامعه تخمین زده شده است. لیست هزینه های سالانه درمان در ایالت متحده که در سال ۲۰۰۸ بررسی شده است شامل موارد زیر بوده است:

- **لوبریکانت:** قیمت میانگین آن ها بر اساس شرکت تولید کننده و نیز حجم هر بسته متفاوت خواهد بود. به عنوان مثال میانگین هزینه هر روز ۵۷ دلار خواهد بود. (در سال ۲۰۰۸)
- **سیکلواسپورین:** به طور میانگین هزینه هر روز ۲ دلار خواهد بود.
- **ویزیت پزشک:** هزینه پیگیری بیماری به طور متوسط حدود ۱۰۰ دلار خواهد بود.

- مکمل های غذایی: این مکمل ها مانند امگا-۳ (روغن ماهی، روغن تخم کتان) و هزینه روزانه استفاده از آن حدود ۵۲ دلار می باشد.
- پلاگ پونکتوم: هزینه انجام این کار از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۸ حدود ۲۵۶ دلار بوده است.
- افراد بیمار ساعات کمتری را نسبت به زمانی که سالم بودند به کار می پردازند و زمانی که سر کار هستند کارایی موثری ندارند. حال می توان حساب کرد که در طی یک سال فرد چه مبلغی را از دست می دهد.

فصل ۴ - ساختار و عملکرد لایه های اشکی

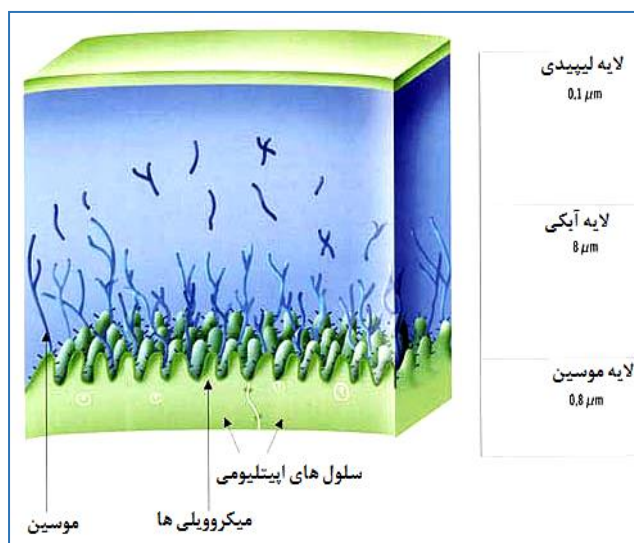
لایه ی اشکی طبیعی:

یک لایه اشک طبیعی برای نگه داشتن سلامت و عملکرد طبیعی سطح چشم لازم است. تغییرات پاتولوژیکی که در بیماری خشکی چشم دیده می شود موثر بر همه اجزاء لایه اشک و تغییرات سطح چشم می باشد. حجم کلی اشک در چشم های طبیعی حدود ۷ تا ۱۰ میکرولیتر و ضخامت آن در حدود ۷ تا ۴۰ میکرومتر تخمین زده شده است.

ساختار و پایداری فیلم اشکی:

اولین بار ولف لایه اشک را به ۳ لایه طبقه بندی کرد (شکل ۲):

- لایه نازک لیپید که بر روی لایه آبی قرار دارد و سرعت تبخیر را کاهش می دهد (لایه سطحی)
- لایه آبی که بیشترین درصد از لایه ی اشک می باشد (لایه میانی)



- لایه موسین که روکش سطح اپیتلیوم می باشد (لایه زیرین)

شکل ۲) طبقه بندی لایه های اشک

• لایه سطحی:

این لایه بسیار نازک است و در حدود 0.1 میکرومتر قطر دارد که شامل لیپیدهای قطبی (فسفولیپیدها اسفینگو میلین (Sphingomyelin) سرامید و سربروزید (Cerebrosides) و غیر قطبی (استرکسترول‌ها، تری‌گلیسرید و اسیدهای چرب آزاد همراه با لیپیدهای قطبی فرم (Lipid-Air interface) و کلسترول است و توسط غدد میبومین و غدد زایس تولید می‌شود. این لایه روی لایه آبکی قرار گرفته و نقش عمده آن ثبات و پایداری اشک و تاخیر در زمان تجزیه آن، پخش شدن آسان لایه‌ی اشک در سطح قرنیه می‌باشد، علاوه بر آن لایه‌ی لیپیدی از ورود اسیدهای چرب سطح پوست و قطع شدن فیلم اشکی پیشگیری می‌کند. لیپیدهای این لایه تنها در دمای مشخصی (19 تا 32 درجه سانتی گراد) مایع‌اند که اگر تغییری در دمای ذوب آن‌ها ایجاد شود منجر به تغییر ساختار لیپید می‌شود و این تغییر نقش لیپیدها را به عنوان سد دفاعی تحت تاثیر قرار می‌دهد. ناپایداری این لایه در افرادی که اختلال غدد میبومین دارند و نیز از لنزهای تماسی (مانع از پخش منظم اشک می‌شود) استفاده می‌کنند، دیده می‌شود. بررسی‌ها نشان داده‌اند که کنترل هورمون‌ها از جمله آندروژن به طور قابل توجهی در تنظیم ترشحات غدد میبومین نقش دارد. میزان ترشح لایه‌ی لیپیدی حائز اهمیت است و پلک زدن به پخش شدن هماهنگ لایه‌ی چربی بر روی لایه سطحی اشک کمک می‌کند.

• لایه میانی:

این لایه می‌تواند تا حدود ۷ میکرومتر ضخامت داشته باشد، محتویات آن توسط غدد فرعی و اصلی لاکریمال تولید می‌شود. که قسمت اعظم این لایه مایع آبکی است که حاوی پروتئین و الکترولیت می‌باشد. پروتئین اصلی این لایه IgA است، لاکتوفیرین و لیزوزیم نیز از جمله پروتئین‌های آن هستند که نقش ضد میکروبی دارند. پروتئین دیگری با نام لیپوکائین نیز در این لایه وجود دارد که با لیپیدهای موجود در لایه سطحی واکنش داده و سبب پخش شدن لیپیدها بر روی سطح چشم می‌شوند.

لایه‌ی آبکی با بیشترین پروتئین‌های محلول در ژل موسین شامل اکسیژن قابل حل یا الکترولیت و پروتئین‌های مختلف که فاکتورهای رشد را در خود می‌گنجانند در تغذیه اپی‌تلیوم سطح چشم و تشکیل پروتئین‌های طبیعی کمک می‌کند (جدول ۵ و ۶). سلامت بافت اپی‌تلیوم سطح چشم به فاکتورهای رشد مانند EGF، HGF و NGF، ایمونوگلوبین‌ها و دیگر پروتئین‌ها مانند لاکتوفورین، لیزوزیم^۴ بستگی دارد. دیفنسین‌ها^۵ و ایمونوگلوبین A از سطح چشم در برابر عفونت‌های باکتریایی و ویروسی محافظت می‌کنند.

^۴ Lysozyme

^۵ Defensins

جدول ۵- غلظت الکترولیت‌های موجود در لایه اشکی شخص سالم

سدیم	۱۳۳ میلی متر
پتاسیم	۲۴ میلی متر
کلسیم	۰/۸۰ میلی متر
منیزیم	۰/۶۱ میلی متر
کلراید	۱۲۸ میلی متر
بی کربنات	۳۳ میلی متر
نیتрат	۰/۱۴ میلی متر
فسفات	۰/۲۲ میلی متر
سولفات	۰/۳۹ میلی متر

جدول ۶- غلظت مولکول‌های کوچک در لایه اشک

مولکول	مقدار	عملکرد
رتینول	ng/ml ۱۶	تمایز اپتلیوم و نگهداری از آن
ویتامین C	μ g/ml ۱۱۷	آنتی اکسیدان
تیروزین	μ M ۴۵	آنتی اکسیدان
گلوتایتول	μ M ۱۰۷	آنتی اکسیدان
گلوکز	μ g/ml ۲۶	متابولیسم سلولی
پروستاگلاندین E2	pg/ml ۸۲	متابولیسم سلولی

الکترولیت‌های لایه‌ی اشک مانند Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} ؛ درصدی از این ترکیبات بطور مشابه در سرم فیزیولوژی هم وجود دارد. بطور کلی اسمولاریته اشک طبیعی حدود 300 mOsm/L می باشد که به نگه‌داشتن حجم و تعداد نرمال سلول اپی‌تلیال کمک می کند. یون‌ها به حل کردن پروتئین‌ها کمک می‌کنند و گاهی جزو عوامل ضروری هستند. هر چند نقش ابتدایی غدد اصلی لاکریمال در تامین کردن ذخایر آب سطح چشم می باشد. اما این غدد مقدار زیادی مایع جهت شستن عفونت خارجی یا خرده‌های آزار دهنده و تهدید کننده سلامت اپی تلیال ترشح می کنند. برخی از تحقیقات به انجام رسیده در گربه‌ها و انسان‌ها نشان داده است که نقص این غدد علائم کراتوکونژکتیویت سیکا (KCS) را نشان می دهد که نقش مهم غدد اصلی اشکی در سلامت سطح چشم را نشان می دهد.

• لایه زیرین:

ضخامت این لایه حدود $0.5/0.2$ میکرومتر می‌باشد. این لایه که از موکوپروتئین‌های غنی شده در سیالوموسین هیدارته شده است سطح اپی‌تلیوم قرنیه و ملتحمه را می پوشاند و حاوی موکوس، آب، پروتئین و الکترولیت می‌باشد. نقش آن حفظ پایداری لایه میانی است که این عمل را توسط مولکول‌های آب دوست خود انجام می‌دهد. لایه موسینی اولین لایه جامد اشک است که با عوامل میکروبی تماس پیدا می‌کند. بنابراین باید از توانایی بازسازی بالایی برخوردار باشد تا از اپی‌تلیوم قرنیه محافظت کند.

عملکرد لایه‌ی موسین مانند یک سورفاکتانت برای سطح چشم است که اجازه می‌دهد لایه اشکی به طور یکسانی در سطح چشم پخش گردد. اولین وظیفه لایه‌ی اشک چسبندگی (نیروی کشش سطحی) در برابر نیروهای قطع کننده لایه اشکی ناشی از پلک زدن می‌باشد. به عبارتی دیگر از پوست انداختن غیر عادی سلول‌های اپی‌تلیال، آزرده‌گی‌های سطح چشم، تورم و آماس‌های احتمالی جلوگیری می‌کند. به طور کلی عملکرد لایه موسین ممانعت از چسبندگی سلول‌های متورم باکتریایی یا آلوده کننده سطح چشم است.

به هم خوردن ترکیبات قسمت‌های مختلف لایه اشکی و یا کمبود آن‌ها منجر به ایجاد بیماری خشکی چشم می‌گردد که با روش‌های تشخیصی متفاوت می‌توان به شناسایی، ارزیابی و درمان این بیماری پرداخت.

وظایف کلی لایه‌ی اشکی:

لایه‌ی اشکی ۴ وظیفه مهم دارد که شامل:

- فراهم آوردن سطح اپتیکی صاف و یکنواخت برای دید طبیعی (بینایی)
- برقرار کردن سطحی روان و راحت برای چشم (مکانیکی)
- حفاظت از تهاجم‌های زیست محیطی و عفونی (دفاعی)
- حفاظت از سلول‌های اپی‌تلیال سالم (تغذیه‌ای)

بینایی: لایه‌ی اشک از اجزای بسیار مهم سیستم اپتیکی چشم است. جلوترین سطح چشم که در واقع قرنیه می‌باشد روی آن را می‌پوشاند تقریباً ۸۰٪ از قدرت انکساری برای مکانیسم موکوسی چشم فراهم می‌کنند. حتی تغییرات کوچک در پایداری لایه‌ی اشک و میزان آن، تغییرات چشم‌گیری بر کیفیت بینایی دارد. این لایه اشکی نامنظمی‌های موجود بر سطح قرنیه را می‌پوشاند. بنابراین اولین و پر قدرت‌ترین سطح انکساری چشم را فراهم می‌کند. شکست لایه‌ی اشکی سبب ایجاد خطاهای اپتیکی می‌شود که بر کیفیت تصویر متمرکز شده بر شبکیه تاثیر می‌گذارد.

مکانیکی: اشک نقش ماده لوبریکانت یا روان کننده را دارد و پلک زدن را با روغن کاری در سطح چشم تسهیل و اجسام خارجی را از سطح چشم دور می‌کند. لایه‌ی اشک طبیعی نیروی پاک‌کنندگی نزدیک به 150 dyn/cm^2 در حاشیه لبه عرضی سطح جلوی چشم را در طول چرخه پلک زدن طبیعی دارد. فقدان لایه‌ی موسین فیلم اشکی باعث کاهش این نیروی پاک‌کنندگی می‌شود.

دفاعی: اشک اولین خط دفاعی در برابر عوامل عفونی و عوامل زیست محیطی محسوب می‌شود که این نقش را از طریق پروتئین‌ها، ایمونوگلوبین A، لاکتوفرین آنزیم‌ها و لیزوزیم‌ها انجام می‌دهد. سطح چشم به طور طبیعی بیشترین سطح موکوسی بدون حفاظ بدن است و به طور دائمی در معرض دمای زیاد، رطوبت، باد، پرتو UV، آلرژن‌ها

و خراشیدگی توسط آلوده کننده ها و مواد خاص قرار دارد. فیلم اشکی بیشترین پایداری مناسب جهت حالت بافري در سطح چشم در برابر ريز دانه‌های متغير محيط دارد.

تغذيه ای: قرنيه فاقد رگ خونی می‌باشد بنابراین اکسیژن مورد نیاز آن از طريق اشک تامین می‌شود. لایه اشک، تغذیه‌ای طبیعی برای اپی‌تلیوم قرنيه فراهم می‌کند و منبع تامین اکسیژن و الکترولیت از اپی‌تلیوم قرنيه‌ای است. بیشتر گلوکز مورد استفاده اپیتلیوم قرنيه بوسیله دیفیوژن تامین می‌شود مقدار این ماده در لایه اشک تقریباً $25 \mu\text{g/mL}$ تخمین زده شده است که حدود ۴٪ از گلوکز موجود در بدن را شامل می‌شود که نقش اصلی آن حمایت و حفاظت از بافت های بدون عضله است. آنتی‌اکسیدان‌های لایه‌ی اشکی به تمیز نگه‌داشتن و کاهش رادیکال‌های آزاد سطح قرنيه و ملتحمة پلک کمک می‌کنند. لایه‌ی اشک تقریباً شامل مقدار زیادی از فاکتورهای رشد و مهم برای احیاء دائمی اپی‌تلیوم قرنيه و التیام زخم می‌باشد.

• دسته بندی اشک بر اساس ترکیبات مختلف:

اشک از سه لایه که قبلاً توضیح داده شد و با ترکیبات مختلفی تشکیل شده است و آناتومی و فیزیولوژی آن در شکل ۳ نشان داده شده است. ترکیبات شامل:

(۱) آب

(۲) الکترولیت ها: مانند $\text{Na}, \text{K}, \text{Cl}, \text{HCO}$ و با میزان کمتر Ca و Mg

۳) پروتئین ها: مانند لیزوزیم، لاکتوفرین، لیپوکائین و ایمونوگلوبولین های A و G و آلبومین

۴) لیپید ها: ترشحات غدد میبومین، لیپید همراه با لیپوکائین

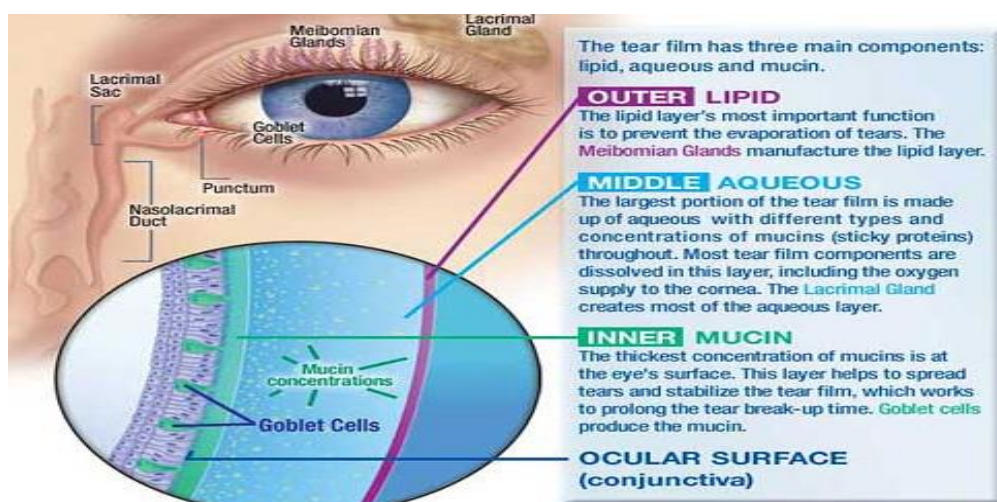
۵) موسین: تولید شده از سلول های گابلت و یا غشا سلول های اپیتلیالی

۶) مولکول های کوچک که مشابه آن ها با دوزی متفاوت در سرم موجود می باشد

۷) سایر عوامل دفاعی که در بیماری های التهابی، مدیاتورهای التهابی، سیتوکین

ها، فاکتورهای رشد، گلبول های سفید، آنتی ژن ها، مولکول های سیگنال دهنده

و نیز آنزیم های تغییر شکل دهنده بیان می شوند.



شکل ۳) آناتومی و فیزیولوژی اشک

اشک مایع ایزوتون مشابه با سرم فرد است ولی نسبت یون ها و سایر ترکیبات آن با سرم متفاوت می باشد، مخصوصا در مورد یون پتاسیوم و همچنین سایر مولکول های کوچک مانند گلوکز، لاکتات و اوره که در اشک نیز بانسبتی متفاوت وجود دارند (جدول ۷).

در بررسی ها مشخص شده است که در اشک نزدیک به ۸۰-۱۰۰ نوع پروتئین وجود دارد ولی برخی از آن ها فراوانی بیشتری نسبت به سایرین دارند که شامل پروتئین ترشح شده از غدد اشکی لاکریمال و مجرای اپیتلیالی که شامل لیزوزیم، لاکتوفیرین، لیپوکائین و ایمونوگلوبولین های A می باشند.

جدول ۷- مقایسه ترکیبات بیومکانیک اشک طبیعی با سرم

سرم	اشک	
۷/۴	۷/۴	PH
۲۹۶	۲۹۸	اسمولاریتی
۰/۵	۰/۳-۰/۲	عوامل رشد اپتلیوم
۶-۳۳	۲-۱۰	تغییر شکل عوامل رشد
۴۶	۰/۰۲	ویتامین A
۶	۱/۴	لیزوزیم
۲	۱۱۹۰	ایمونوگلوبولین A
۲۰۵	۲۱	فیبرونکتین

میزان پروتئین های اصلی اشک با افزایش سن کاهش می یابد البته در این زمان میزان اشک تولید شده نیز با افزایش سن کاهش می یابد. در زمان خواب ترشح پروتئین ها و آب به اشک مهار می شود اما ترشح ایمونوگلوبولین های A (IgA) همچنان ادامه دارد،

این موضوع سبب تغلیظ مایع و مهاجرت لکوسیت های پلی مورفونوکلئور و آنزیم های تغییر شکل دهنده و تخریب کننده به سطح ملتحمه می شود و به دنبال آن یک التهاب تحت کلینیکی ایجاد می شود. لپید ها نیز از غدد میبومین یا در ترکیب لیپوکائین در لایه اشکی جای می گیرند و باعث افزایش پایداری اشک و کاهش تبخیر آن می شوند. موسین نیز از دسته گلیکوپروتئین های بسیار بزرگ است که شامل بیش از ۵۰٪ هیدروکربن است و هسته ای از پلی پپتید های خطی با زنجیره های جانبی الیگوساکارید که در برخی قسمت ها دارای مولکول های سرین و ترئونین می باشد و در برخی قسمت ها شامل پلی پپتید های غیر گلیکوله که دارای سیستئین اند و توانایی اتصال به سایر مولکول ها و شکل دادن ژل را دارند، می باشد. موسین اصلی شکل دهنده ژل MUC5AC در ملتحمه می باشد که توسط سلول های گابلت تولید می شود و به اپیتلیوم سطح قرنیه وصل می گردد.

حل شدن این ماده در اشک مسئول تامین کشش سطحی و ویسکوزیته است. موسین موجود در لایه اشکی بر دو نوع است: یک نوع از سلول های گابلت و نوع دیگر از غشا سلول های اپی تلیال قرنیه و ملتحمه آزاد می شود که نقش یک لوبریکانت بسیار مهم و نیز نقش دفاعی را در سطح چشم بازی می کند. بنابراین آسیب به سلول های اپیتلیالی قرنیه و ملتحمه می تواند به لایه اشکی آسیب برساند و خود این امر سبب آسیب بیشتر قرنیه و ملتحمه شود. سطح و میزان موسین تولید شده و نیز تعداد سلول های گابلت در بیماری خشکی چشم کاهش می یابد.

فصل ۵ - آسیب شناسی

در سال ۱۹۹۵ به تاثیر محیط بر روی افراد در ایجاد بیماری خشکی چشم پرداخته شد و این موضوع مطرح شد که خشکی چشم مترادف با کراتوکانژنکتیویت سیکا است. ممکن است به طور طبیعی یا به دلایل روانی فرکانس پلک زدن فرد کم شود که این امر سبب افزایش فاصله زمانی میان پلک زدن و افزایش میزان تبخیر اشک می شود. ارتفاع طبیعی پلک نیز در افراد مختلف متفاوت می باشد همچنین گستره دید در نگاه به بالا^۶ بیشتر از نگاه به پایین^۷ است و میزان تبخیر اشک در افراد با افزایش پهنای پلکی و نیز در نگاه به بالا بیشتر خواهد بود.

شواهد زیادی در دست است که هورمون ها تاثیر زیادی بر این بیماری دارند. میزان کم آندروژن ها و افزایش استروژن جزء عوامل خطر این بیماری می باشند. آندروژن ها سبب پیشرفت فعالیت غدد لاکریمال و میبومین می شوند. قابل ذکر است که این بیماری در افرادی که سرطان پروستات دارند نیز شیوع بالایی دارد که به دلیل درمان های آنتی آندروژن می باشد و همچنین گزارشاتی از کاهش ذخیره آندروژن همراه با اختلال عملکرد غدد میبومین دیده شده است. جنس مونث و هورمون تراپی با استروژن نیز از عوامل دخیل می باشد. کاهش میزان ترشح غدد لاکریمال (اشکی) تحت تاثیر برخی داروها، افزایش سن افراد که با تغییر در حجم اشک همراه است از جمله عوامل داخلی

⁶ Up gaze

⁷ Down gaze

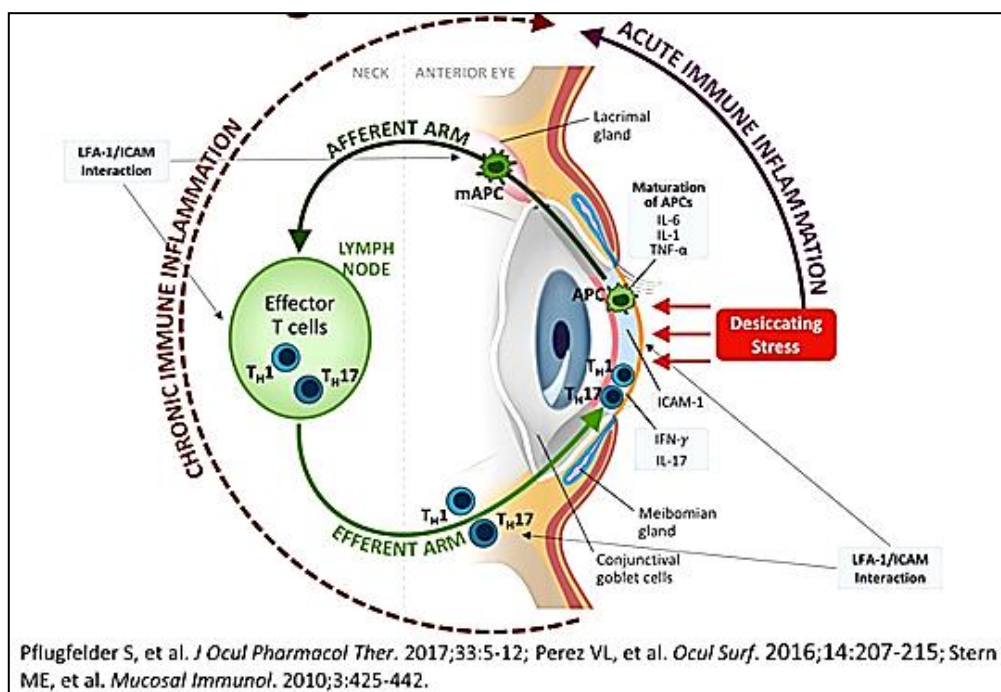
موثر در این بیماری می باشند. عواملی که در ارتباط با محیط هستند مانند میزان رطوبت، منطقه جغرافیایی که فرد در آن زندگی می کند، مسافرت های هوایی، حضور در محیط با تهویه کننده هوا، حضور در مناطق با باد های شدید، عوامل شغلی مانند کار با رایانه که سبب کاهش فرکانس پلک زدن می شوند.

بنابر این امروزه شیوع بیماری خشکی چشم به دلیل تغییر در شیوه زندگی افزایش پیدا کرده است، علاوه بر مواردی که ذکر شد استفاده از لنز های تماسی، آرایش چشم، سونا، شنا در آب کلر دار و نیز افزایش جراحی های اصلاح عیوب انکساری چشم ، جراحی کاتاراکت، مصرف الکل و سیگار نیز از عوامل موثر می باشند.



پاتوژنز و عوامل ایجاد این بیماری هنوز به درستی مشخص نشده است ولی شواهد بسیاری در دست است که نشان می دهد بیماری با التهاب در سطح چشم ارتباط نزدیکی دارد. مطالعات نشان داده اند که سطح سیتوکین های التهابی از قبیل IL.1,IL.6,IL.8,TNFa در لایه اشکی ونیز اپی تلیوم ملتحمه ،بیان ژن HLA-DR و لنفوسیت های T ملتحمه نیز در این بیماری افزایش سطح دارند (شکل ۴).

ممکن است بیماری به دلیل نقص در عملکرد غدد لاکریمال، غدد میبومین، اپی تلیوم قرنیه و ملتحمه باشد و منجر به اختلال در تولید اشک، کمبود یک یا چند جزء از اجزاء اشک، افزایش سرعت تبخیر آن، آسیب به لایه سطحی چشم و همچنین ناپایداری اشک شود.



شکل ۴- پاتوژنز بیماری خشکی چشم

- برخی از بیماری های سیستمیک از جمله دیابت، بیماری های روماتیسمی، بیماری های تیروئیدی، بیماری های پوستی مانند آکنه روزاسه و نیز سیوره، بارداری، بدخیمی ها، بیماری های عفونی مانند ایدز، مونونوکلئوز و سیتو مگالوویروس، با خشکی چشم در ارتباط می باشند.

مصرف داروهای آنتی کولینرژیک، آنتی هیستامین، ضد فشار خون (بتابلوکرها، رزپرین، تیاژید)، ضد آریتمی ها، ضد درد، ضد بارداری ها، با این بیماری مرتبط اند.

براساس تقسیم بندی DRY EYEWORSHOP 2007 مکانیسم این بیماری به دو دسته ی افزایش اسمولاریته و ناپایداری لایه اشکی تقسیم می شود. در واقع کاهش تولید و افزایش تبخیر لایه اشکی سبب افزایش اسمولاریته آن می شود و این امر به عنوان مکانیسم اصلی ایجاد التهاب در سطح چشم و ایجاد نشانه های بیماری خشکی چشم مطرح می شود. افزایش اسمولاریته سبب القا آپوپتوز و کاهش توانایی موسین در ایفای نقش به عنوان لوپریکانت می شود.

یافته های معاینات بخش خارجی چشم که ما را در تشخیص بیماری کمک می کند شامل :

- بیماری سبوره و یا روزاسه بر روی پوست پلک (شکل ۵)



شکل ۵- انواع روزاسه به ترتیب درماتیت سبوره، آکنه، غده ای و نوع چشمی.



- وجود تورم در قسمت بالا و خارج پلک (مربوط به غدد اشکی)

- وجود اکتروپسیون، انتروپسیون، اسکار و یا نقص بر روی پلک



- فلج عصب زوج هفتم

- افزایش فرکانس پلک زدن (تعداد نرمال آن ۱۲ بار در دقیقه است).
- تورم و قرمزی حاشیه پلک ها (می تواند به دلیل بلفاریت و یا آلرژی باشد).
- وجود منیسک اشکی (ارتفاع نرمال آن حدود ۰,۲ میلی متر است)



- وجود کیست، اسکار، لکوپلاکی، افزایش عروق در ملتحمه
- میزان حساسیت، دیستروفی، اسکار در قرنیه

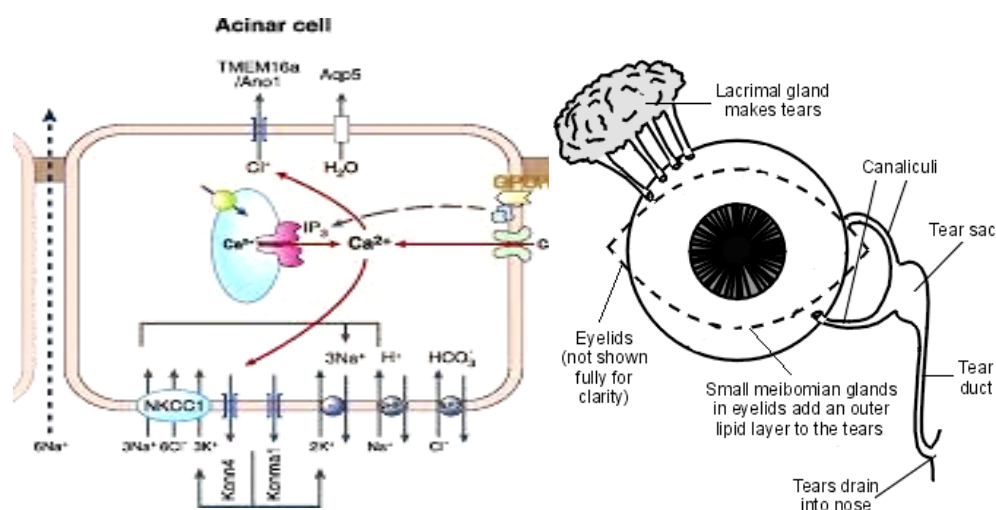
- خشکی چشم ناشی از نقص قسمت آبکی چشم (شوگرنی - غیر شوگرنی)

سندرم شوگرن - غدد اشکی و بزاقی هدف پروسه اتوایمیون (activated T cell) قرار می گیرند که موجب تخریب سلول های آسینار و داکتال غدد و کاهش ترشح اشک و بزاق می شود (شکل ۶).



شکل ۶- سندرم شوگرن

کاهش میزان اشک تولید شده از غدد لاکریمال - در نتیجه تخریب و یا اختلال در عملکرد سلول های خوشه ای اشکی (آسینار) تولید و حجم اشک کاهش می یابد و همین امر سبب افزایش اسمولاریتی و آبشار التهابی می گردد (شکل ۷).



شکل ۷- مراحل تولید اشک

کمبود اولیه غدد لاکریمال - خشکی چشم مرتبط با افزایش سن می باشد. ممکن است با افزایش سن یک انسداد در مسیر تولید اشک ایجاد شود مانند فیبروز اطراف داکت ها، فیبروز اینتراآسینار، کمبود عروق خونی اطراف داکت ها که این فیبروز ها تا ۷۰٪ در نتیجه ترشح لنفوسیت ها می باشد. کمبود مادرزادی این غدد یکی از عوامل بسیار نادر این بیماری است.

کمبود ثانویه غدد لاکریمال - عملکرد این غدد در نتیجه انفیلتراسیون لنفوسیتی به دلیل التهاب دچار اختلال می شود. این اتفاق در بیماری سارکوئیدوز، لنفوما، ایدز و بیماری پیوند علیه میزبان می افتد.



انسداد غدد لاکریمال - این نوع به دلیل خشکی چشم همراه با کمبود میزان آب و یا کونژنکتیویت سیکاتریشیل می باشد. از جمله این بیماری ها می توان به تراخم، پمفیگوئید سیکاتریشیل، اریتم مولتی فرم و سوختگی های فیزیکی و شیمیایی اشاره کرد.

• **رفلکس کاهش تولید اشک**

بلاک رفلکس حسی - ترشح اشک پس از بیدار شدن به علت رفلکس عصب تری ژمینال می باشد. عواملی که سبب از دست رفتن حس سطح قرنیه می شود شامل هرپس سیمپلکس، هرپس زوستر چشمی، جراحی های قرنیه مانند کراتوپلاستی، اصلاح عیوب انکساری چشم، کراتیت نوروپاتیک، داروها، دیابت، افزایش سن، افزایش استفاده از لنز های تماسی می باشد.

بلاک مسیر حرکتی - آسیب مرکزی به عصب ۷ می تواند سبب کاهش عملکرد ترشحی غدد و در نتیجه آن خشکی چشم شود. داروهای سیستمیک نیز می توانند سبب کاهش تولید اشک و تغییر ویژگی ترشحی غدد شوند که در آسیب به این مسیر عصبی موثر اند. از جمله این داروها آنتی هیستامین، بتا بلوکر، ضد اسپاسم، دیورتیک، ضدافسردگی سه حلقه ای، مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین می باشند.

• خشکی چشم ناشی از افزایش میزان تبخیر اشک

عوامل داخلی - اختلال عملکرد غدد لاکریمال (بلغاریت خلفی) بزرگترین علت تبخیری خشکی چشم می باشد. اختلال در پلک، فرکانس کم پلک زدن، تطابق گلوب و نیز میزان شکاف پلکی در آن موثر می باشند.

عوامل خارجی - کمبود ویتامین A سبب کاهش زمان TBUT، افزایش اسمولاریته و در نتیجه خشکی چشم می شود. بی حسی موضعی با دو عمل کاهش تولید اشک و کاهش فرکانس پلک زدن، داروهای موضعی و نگهدارنده ها مانند بنزالکونیوم کلراید و استفاده از لنزهای تماسی سبب خشکی چشم می شوند.

• شدت بیماری

بیماری های سطح چشم - بیماری های آلرژی مثال خوبی از این مورد است.



برخی موارد سبب کاهش تعداد سلول های گابلت می شوند و از این طریق دخیل اند.

کونژنکتیویت آلرژیک فصلی یا ورنال و اتوپیک کراتو کونژنکتیویت، جزء این



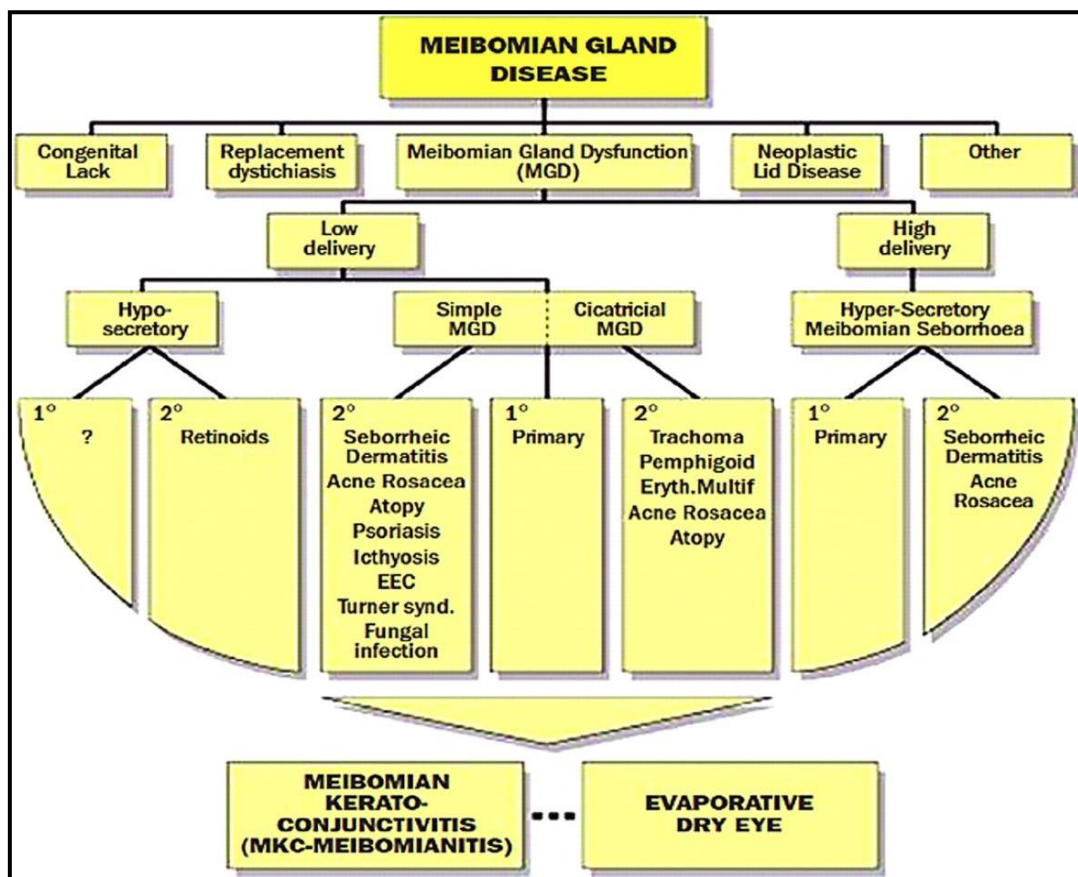
دسته اند. که مکانیسم کلی آن ها به صورت آزاد شدن IgE از ماست سل ها و آزادسازی سیتوکین ها می باشد.

• بلفاریت

بلفاریت از عوامل موثر در ایجاد خشکی چشم با منشا داخلی می باشد. تشخیص و دسته بندی بیماری در شکل ۶ توضیح داده شده است. بلفاریت التهاب و عفونت پلک، لبه پلکی، مژه ها و نیز غدد میبومین می باشد و منجر به تجمع باکتری ها در لبه پلک در



طول زمان می شود که دردناک شده و سبب سخت تر شدن درمان می گردد.

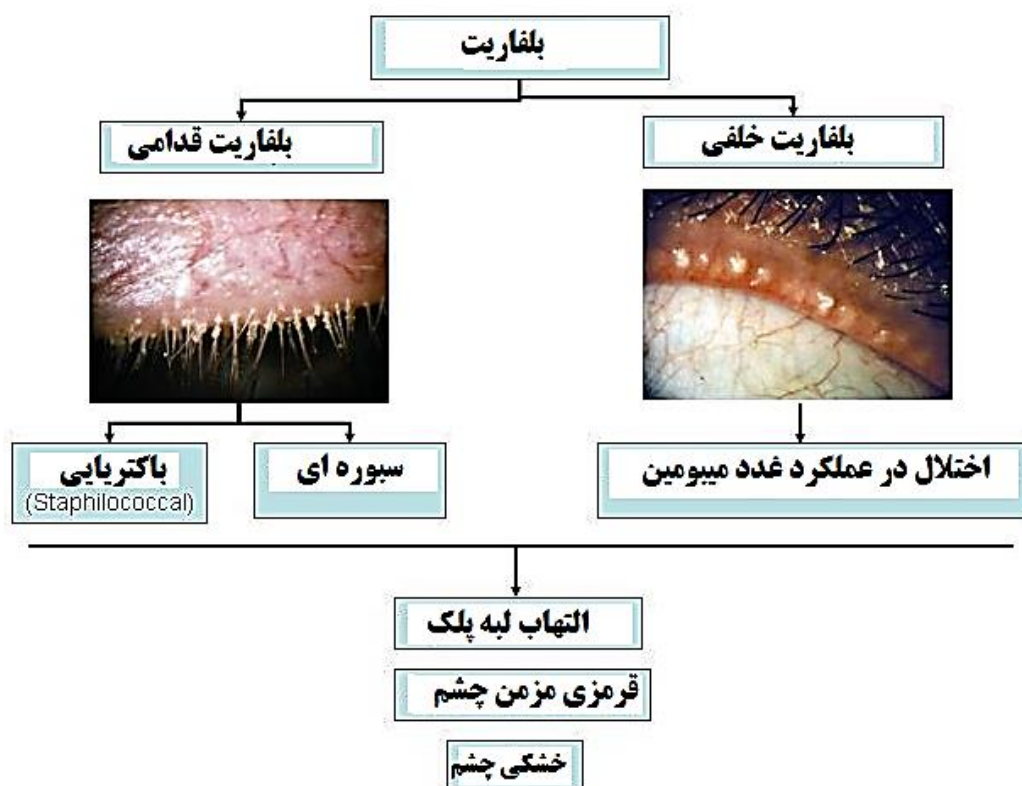


شکل ۸- نقص در غدد میبومین می تواند سبب ایجاد خشکی چشم ناشی از تبخیر شود. (Ocul Surf)

(2003;1:107-126.

شیوع این بیماری به درستی مشخص نشده است اما به طور نسبی می توان گفت که ۱۵٪ افراد را تحت تاثیر قرار می دهد، احتمالاً بلفاریت خلفی یک سوم موارد بیماری را تشکیل می دهد، همچنین بلفاریت با آلرژی همراه است بنابر این با توجه به شیوع بالای بیماری و آلرژی سطح چشم، بلفاریت نیز شیوع بالایی دارد. علائم این بیماری شامل قرمزی و تحریک سطح چشم، احساس سوزش و خارش می باشد.

رها کردن بیمار بدون درمان خشکی چشم، سبب شکل گیری شالازیون و گل مژه، زخم قرنیه و واسکولاریزاسیون می شود. باکتری ها که سبب اندوفتالمیت و نیز عفونت های پس از اعمال جراحی می شوند به طور مشخصی حاصل افزایش رشد فلور طبیعی لبه پلک هستند. بلفاریت خلفی می تواند کیفیت زندگی فرد را تحت تاثیر قرار دهد، بنابراین جهت دست یابی به نتیجه دلخواه پس از اعمال جراحی کاتاراکت و اصلاح عیوب انکساری چشم، درمان خشکی چشم لازم است. میان علایم بلفاریت قدامی و خلفی وجه اشتراک زیادی وجود دارد شکل ۹ دسته بندی بلفاریت را نشان می دهد.



شکل ۹- تقسیم بندی کلی بلفاریت به دو صورت قدامی و خلفی که هر یک می توانند منجر به خشکی چشم شوند.

نوع قدامی آن عفونت مزمنی است که اغلب توسط استافیلوکوک اورئوس، استاف اپیدرمیس و نیز کورینه باکتریوم ایجاد می شود که علائم کلینیکی آن تا خوردگی و قرمزی پایه مژه ها و ادم لبه پلک است. در نوع خلفی که بیماری غدد میومین نیز نامیده می شود و نشانه های آن شامل پرخونی ، افزایش ضخامت لبه پلک و غلظت ترشحات غدد میومین می باشد.

التهاب در این غدد در کیفیت و کمیت اشک تاثیر گذار است و اختلال در آن سبب خشکی چشم تبخیری می شود. بنابراین اختلال در لیپید ترشحی فاکتور پیش زمینه ای بیماری است و از طرف دیگر در عفونت ها لیپاز باکتری ها سبب شکستن تولیدات این غدد می شود که در نتیجه آن اسید چرب و ماده صابونی تولید می شود و اشک کف آلود به نظر می رسد.

تشخیص با گرفتن شرح حال و معاینه بالینی می باشد و نوع درمان به شدت آن بستگی دارد. در هر دو نوع آن بهداشت پلک ها و آنتی بیوتیک تراپی صورت می گیرد.

کمپرس گرم و تمیز کردن لبه پلک ها از دیگر روش های درمانی است. تترا سایکلین خوراکی از جمله آنتی بیوتیک های موثر در درمان می باشد، از دیگر راه های درمان قطره های چشمی ضد التهاب مانند فلوروکوئینولون هستند و آزیترومایسین ۱٪ چشمی نیز از دیگر گزینه های درمانی است.

مکانیسم خشکی چشم:

با توجه به بحث های صورت گرفته می توان دریافت که علت اصلی بیماری

خشکی چشم افزایش اسمولاریته و نیز میزان ناپایداری لایه اشکی می باشد.

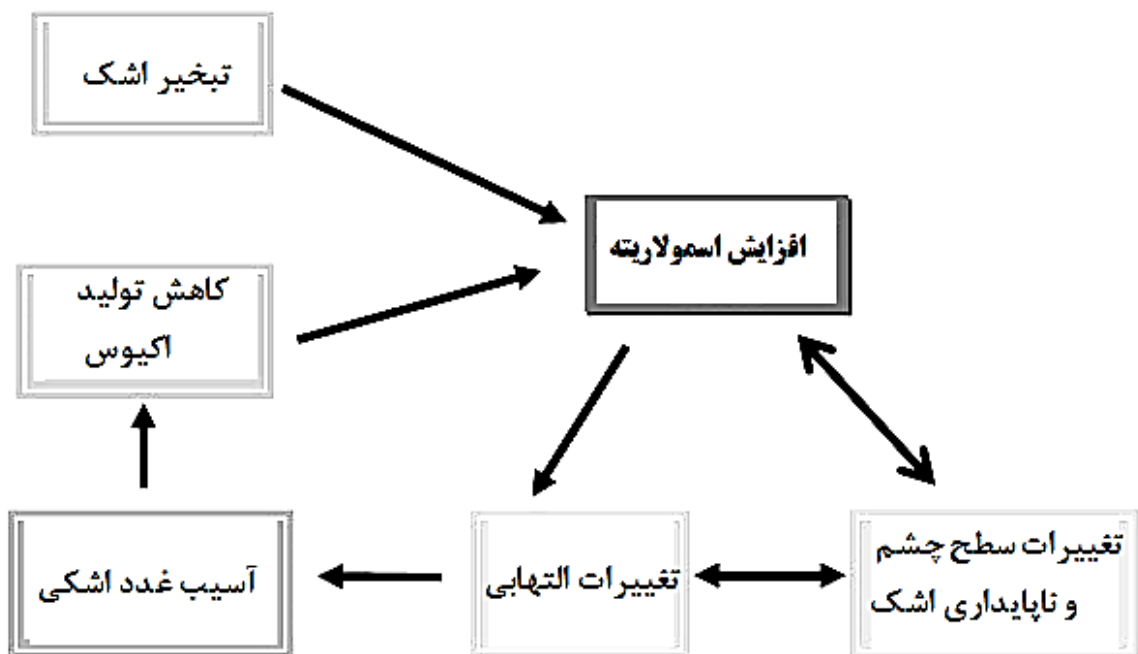
• افزایش اسمولاریته

در برخی از انواع خشکی چشم ناپایداری اشک شروع کننده روند بیماری است و می تواند

بی ارتباط با اسمولاریته باشد و یا پیش از افزایش اسمولاریته اتفاق بیافتد.

هنگامی که عدد TBUT کمتر از فاصله پلک زدن فرد است در واقع لایه اشکی در

وضعیت ضعیفی قرار دارد. شکل ۱۰ چگونگی افزایش اسمولاریته را نشان می دهد.



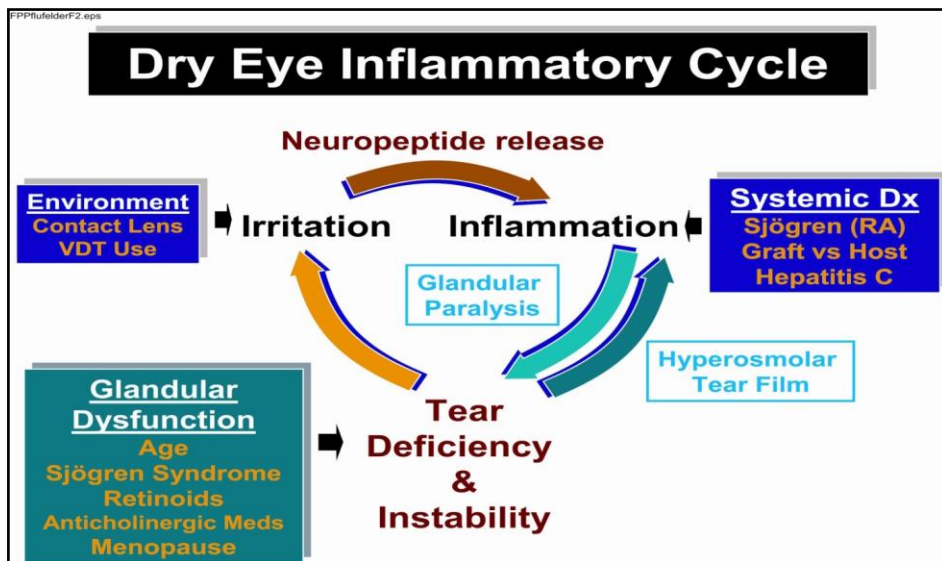
2013 Opere CA & O'Brien K, SPAHP, Creighton University

شکل ۱۰ - چگونگی افزایش اسمولاریته

• افزایش ناپایداری اشک

در کارگاه آموزشی خشکی چشم^۸ DEWR که در سال ۲۰۰۷ برگزار شده است نیز بیان شده است که اپیتلیوم قرنیه و ملتحمه به صورت پیوسته اند و دارای سلول های خوشه ای آسینار می باشند که از غدد اصلی و فرعی لاکریمال (اشکی) و نیز غدد میومین تشکیل شده اند و این سلول های اپیتلیالی منشاء مشترکی دارند.

ثبات اشک بر سطح چشم بطور کلی نشانه سالم بودن چشم است که این امر در زمان کاهش تولید اشک، تغییر ترکیب اشک و تاخیر در کلیرانس آن به مخاطره می افتد. التهاب در سطح چشم نیز به طور ثانویه اتفاق می افتد (شکل ۱۱).



شکل ۱۱) چرخه التهابی در خشکی چشم با نقص در لایه های اشکی، تحریک چشم و ایجاد التهاب.

⁸ Dry Eye Work Shop Report

سطح چشم از اپی تلیوم غیر کراتینیزه قرنیه و ملتحمه تشکیل شده که پیوسته توسط لایه اشکی مرطوب می شود. نقص در اجزا و عملکرد لایه اشکی منجر به مشکلاتی از قبیل خشکی چشم می شود. خشکی چشم اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی کارکرد بینایی، فعالیت روزانه، کارکرد اجتماعی بیماران و نیز کیفیت زندگی آنان دارد.

در سندرم خشکی چشم بدلیل ناپایداری فیلم اشکی و نیز غیرطبیعی بودن وضعیت چربی، پروتئین و موسین اشک، خشکی مزمن قرنیه و ملتحمه وجود دارد. تغییرات ترکیبات اشک که ناشی از عملکرد نادرست غده اشکی، افزایش تبخیر اشک و یا پاکسازی ضعیف اشک است اثرات پیش التهابی در سطح قرنیه ایجاد می کند. خشکی چشم از انواع خفیف تا شدید متغیر است. اگرچه اغلب بیماران از بیماری خفیف و بدون ایجاد عارضه آسیب رساننده به بینایی رنج می‌برند، انواع شدید خشکی چشم سبب از بین رفتن یکپارچگی اپی تلیوم قرنیه، ادم استرومای قرنیه و در نهایت زخم و ایجاد اسکار قرنیه می گردد. انواع متوسط تا شدید خشکی چشم کارایی افراد را تحت تاثیر قرار می‌دهد و به دلیل ایجاد درد و کاهش دید ایجاد شده، انجام کارهایی که نیازمند بینایی دقیق هستند را کاهش می‌دهد. به علاوه، نامنظمی‌های قرنیه‌ای ایجاد شده به دلیل آسیب سطحی قرنیه از علل مهم دیگر کاهش دید این بیماران می‌باشد.

علائم و نشانه ها:

- احساس ناراحتی در چشم
- احساس وجود جسم خارجی در چشم
- احساس سوزش
- دید تار
- خارش، قرمزی، فتوفوبی (احساس ناراحتی نسبت به نور)

مطالعات اپیدمیولوژی جهت بررسی اثر شیوه زندگی، رژیم و... در ایجاد بیماری نشان می دهند که عوامل خطر در انواع مختلف این بیماری متفاوت می باشند.

عوامل خطر ابتلا به بیماری:

تحقیقات نشان داده اند که جنس مونث، افزایش سن، استروژن تراپی بعد از یائسگی، رژیم های حاوی میزان پایین امگا-۳ و میزان بالای امگا-۶، جراحی های اصلاح عیوب انکساری پیوند مغز استخوان، هپاتیت C، برخی داروهای سیستمیک مانند آنتی هیستامین ها، کمبود ویتامین A از جمله عوامل خطر شناخته شده می باشند و از طرفی دیگر کمبود تغذیه در اثر سوء مصرف الکل، سوء جذب، اختلالات خوردن، رژیم گیاه خواری، دیابت ملیتوس، ویروس ایدز، بیماری های بافت همبند، شیمی درمانی سیستمیک و درمان های دیگر مانند ایزوترتینوئین، دارو های ضد افسردگی، ضد اضطراب، بتا بلاکر و دیورتیک ها نیز می توانند بر این بیماری تاثیر گذار باشند و اطلاعات متناقضی از اثر الکل، سیگار، کافئین و آکنه وجود دارد (جدول ۸). با توجه به این که جراحی های اصلاح عیوب انکساری امروزه رواج زیادی دارند، پزشکان باید بیمارانی را

که قبل از عمل جراحی شکایت از عدم تحمل لنزهای تماسی دارند را از نظر خشکی چشم مورد بررسی و درمان قرار دهند. به طور معمول ۳۰-۲۰ افراد با وجود خشکی چشم از لنز های تماسی استفاده می کنند. از آنجا که استفاده از لنز های تماسی با کاهش اکسیژن رسانی اپیتلیوم قرنیه، افزایش تولید موکوس، کاهش فرکانس پلک زدن همراه می باشد، لنز های تماسی محلی جهت تجمع سیتوتوکسین های لایه اشکی جهت دسترسی به سطح چشم را فراهم می سازند و استفاده طولانی مدت از آن ها سبب کاهش حس قرنیه می شود. البته این مشکلات با نسل جدید لنز های تماسی کاهش یافته است. سابقه درمانی بیمار ممکن است نشان از وجود بیماری های کراتیت نوروتروپیک مانند هرپس سیمپلکس، زوستر چشمی، فلج عصب ۵، دیابت ملیتوس و مولتیپل اسکلروزیس باشد.

جدول ۸- عوامل ایجاد خشکی چشم بر اساس میزان تاثیرگذاری

بیشترین اثر	موثر	اثرات نامشخص
افزایش سن	نژاد آسیایی	کشیدن سیگار
جنس مونث	دارو	اسپانیایی ها
اسید های چرب امگا-۳ و امگا-۶	ضد افسردگی های ۳ حلقه ای	آنتی کولینرژیک
دارو	مهارکننده های انتخابی بازجذب سروتونین	ضد اضطراب
آنتی هیستامین	دیورتیک	آنتی سایکوتیک
بیماری های بافت همبندی	بتا بلاکرها	الکل
جراحی های اصلاح عیوب انکساری	ایدز	منوپوز
رادیوتراپی	شیمی درمانی سیستمیک	تزریق بوتولینیم
پیوند سلول های بنیادی هماتوپوئیتیک	برش بزرگ ECCE و کراتوپلاستی عمقی	-
-	ایزوترتینوئین	آکنه
کمبود ویتامین A	محیط با رطوبت کم	نقرس
هیپاتیت C	سارکوئیدوز	قرص های پیشگیری از بارداری
کمبود آندروژن	اختلال عملکرد تخمدان	حاملگی

فصل ۶- بیماری های سیستمیک و خشکی چشم

بسیاری از بیماران مبتلا به خشکی چشم به درمان های معمول مانند قره های اشک مصنوعی، داروهای ضد التهابی و آتنی بیوتیک ها پاسخ می دهند اما در برخی موارد بیماران به دلیل بیماری های سیستمیک به درمان پاسخ مناسبی نمی دهند در اینگونه موارد ابتدا باید بیماری سیستمیک کنترل شود و تا آن زمان درمان خشکی چشم به طور کامل انجام نمی شود. بیماری های اتوایمیون مانند سندرم شوگرن (SS)، آرتریت روماتوئید (RA)، لوپوس سیستماتیک اریتماتیک (SLE) اغلب با خشکی چشم مرتبط هستند. دیابت ملیتوس (DM) نیز از جمله بیماری های مهمی است که هنگام درمان خشکی چشم باید بررسی شود. علائم بالینی این بیماری ها در انتخاب گزینه های درمانی خشکی چشم بسیار مهم هستند.

دیابت

با توجه به افزایش سن و پیر شدن جمعیت جهان و همچنین تغییرات در زندگی روزمره انسان ها شیوع بیماری های سیستمیک رو به افزایش است. بر اساس برآورد فدراسیون بین المللی دیابت (IDF)^۹ نیز بیماری جهانی دیابت همچنان در حال افزایش است. طبق گزارش IDF در سال ۲۰۱۳، چین دارای بیشترین تعداد افراد دیابتی بوده است (۹۸/۴ میلیون) و این تعداد در حال حاضر بالاتر از هند (۶۵/۱ میلیون) و یا ایالات متحده آمریکا

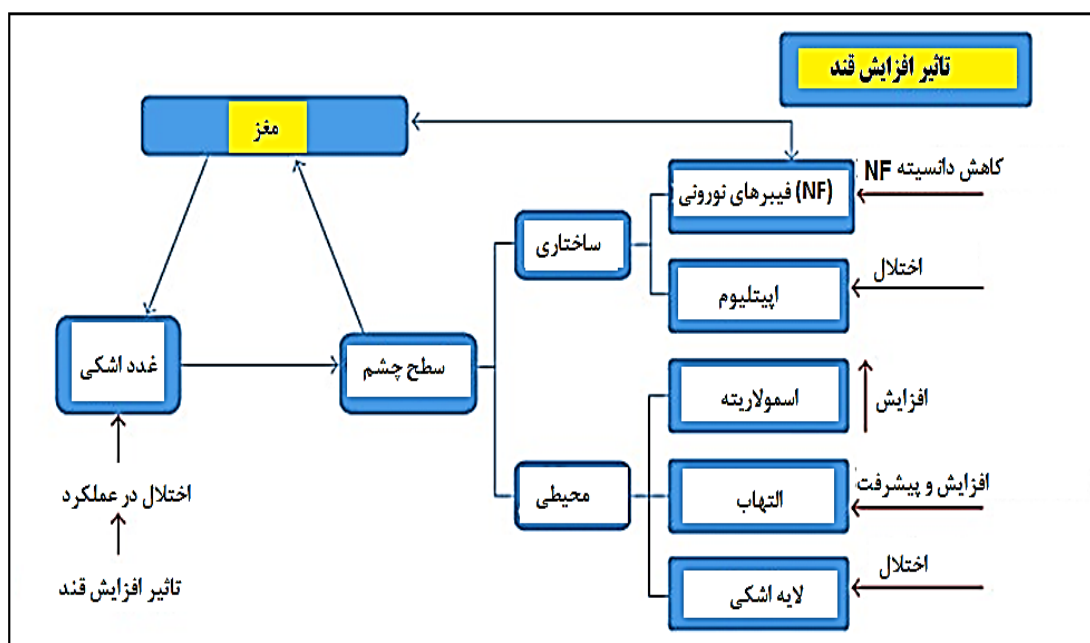
^۹ The International Diabetes Federation

(۲۴/۴ میلیون) است. مطالعات نشان داده اند که شیوع دیابت بدون علامت و یا با علامت ۵۴٪ است با این حال، رابطه بین دیابت و DED هنوز مشخص نیست.

مطالعه The Beaver Dam Eye Study نشان داده است که حدود ۲۰٪ از افراد سنین ۴۳-۸۶ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲ از خشکی چشم رنج می برده اند. مطالعه دیگری که توسط دکتر میلتون انجام شده است ۵۳٪ از افراد مبتلا به بیماری دیابت نشانه هایی از علائم خشکی چشم را داشته اند و در مطالعه دیگری ۵۵٪ از افراد حداقل یکی از علائم خشکی چشم را در طول روز تجربه کرده اند و در افرادی که رتینوپاتی دیابتی یا ادم ماکولا داشته اند نسبت به گروه بدون علائم، شیوع بیشتری از خشکی چشم وجود داشته است و شانس رتینوپاتی در بیماران با خشکی چشم ۲/۲۹ بوده است. یک مطالعه جامع از حدود ۲۰۰ بیمار دیابتیک نشان می دهد که ۵۴٪ از بیماران دچار خشکی چشم بوده اند، بنابر این ارزیابی خشکی چشم به عنوان بخش جدایی ناپذیر بیماری دیابت باید انجام گردد. در حالی که رتینوپاتی دیابتی و آب مروارید ناشی از دیابت به خوبی شناخته شده اند، چشم پزشکان و مراقبان سلامت بینایی اغلب در مورد رتینوپاتی دیابتی و یا ادم ماکولا ناشی از این بیماری نگران هستند در حالیکه خشکی چشم ناشی از این بیماری به عنوان یکی از شایع ترین تظاهرات این بیماری نادیده گرفته می شود. میزان خشکی چشم در بیماران دیابتی به میزان هموگلوبین A1c بستگی دارد و با بالا رفتن این عامل احتمال میزان بروز خشکی چشم نیز بیشتر است.

تحقیقات نشان داده اند که ارتباط مستقیم بین رتینوپاتی پیشرفته و افزایش اختلال اشک وجود دارد و به طور خاص در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو عملکرد سلول های اشک به طور قابل توجهی کمتر از نوع غیر پرولیفراتیو است. نظریه های مختلفی در این مورد وجود دارد و ممکن است ارتباط این بیماری با خشکی چشم ناشی از اختلالات اتونومیک باشد.

همانطور که در فصل های قبل اشاره شده است کارگاه بین المللی خشکی چشم در سال ۲۰۰۷ اختلال سیستم اشکی را به عنوان دلیل خشکی چشم معرفی کرده است. این سیستم که شامل قرنیه، ملتحمه، غدد اشکی، غدد میومین، پلک ها، اعصاب حسی و حرکتی و ارتباط بین آنهاست، نقش مهمی در ترشح اشک و فیلم اشکی طبیعی دارد. آسیب به هر یک از اجزای این سیستم سبب ایجاد بیماری خشکی چشم می گردد. همچنین مطالعات اخیر نشان داده اند که دیابت موجب تغییرات بافتی در غدد اشکی در موش ها شده است. این نتایج بیان کننده ی ارتباط افزایش قند با اکسیداتیو استرس است که ممکن است در پیش بینی خشکی چشم ناشی از بیماری دیابت موثر باشد. هایپراسمولاریتی اشک و ناپایداری فیلم اشکی ناشی از اختلالات موجود در سیستم اشکی سبب ایجاد بیماری می شود. اثر هایپرگلیسمی بر هر یک از اجزای سیستم اشکی به وسیله ی اتصالات عصبی به کل سیستم منتقل می شود و منجر به تولید اشک ناکافی یا از دست دادن بیش از حد اشک، ناهنجاری های پلک زدن و تغییرات در ترکیب فیلم اشکی می شود. شکل ۱۲ ارتباط بین هایپرگلیسمی و خشکی چشم را نشان می دهد.



شکل ۱۲- سیستم اشکی و تاثیر افزایش قند در ایجاد بیماری خشکی چشم، هرگونه اختلال در سیستم اشکی از طریق اتصالات سیستم عصبی منتقل و سبب تغییر در فیلم اشکی می گردد.

سندرم شوگرن(SS)^{۱۰}

یکی از شایع ترین بیماری های مرتبط با خشکی چشم سندرم شوگرن است و زمانیکه بیمار با زخم های دردناک و زبان ترک خورده مراجعه می کند نشان از این بیماری دارد. اگرچه این بیماری می تواند به تنهایی رخ دهد اما اغلب همراه با بیماری های بافت همبند مثل ارتوئید روماتوئید به صورت ثانویه دیده می شود. آسیب های این بیماری بر غدد بزاقی و اشکی سبب خشکی دهان و چشم می گردد و اولین نشانه این بیماری اغلب خشکی چشم است و تشخیص به موقع بیماری می تواند از عوارض جدی سیستمیک

¹⁰ Sjögren's Syndrome

مانند لنفوما بکاهد. در تشخیص اولیه بیماری باید از بیمار درمورد خشکی چشم و دهان ، خستگی مداوم و درد های مفصلی پرسیده شود و به مشکل در صحبت کردن، بلع و یا مشکلات دندانی توجه شود. در این بیماران ممکن است خشکی چشم ناشی از نقص اکيوس و نوع تبخیری به صورت ترکیبی دیده شود علاوه بر این ها تغییرات سطحی چشم ممکن است به دلیل نقص در غدد میبومین باشد.

در بررسی MGD در بیماران خشکی چشم با سندرم شوگرن و بدون آن با گروه کنترل که بدون خشکی چشم بودند مشخص شد که بیماران SS دارای درجات شدیدی از MGD بودند. ارزیابی خشکی چشم در بیماران مبتلا به سندرم شوگرن شامل ارزیابی پایداری فیلم اشکی و عملکرد غدد میبومین است. محققان دریافتند که SS-DED از طرق مختلف مثل الگوهای مختلفی که در رنگ آمیزی دیده می شود، ممکن است با انواع دیگر بیماری های سیستمیک همراه با خشکی چشم افتراق داده شوند. به عنوان مثال رنگ آمیزی ملتحمه با رزبنگال در سطح تمپورال یک تست حساس برای سندرم شوگرن است و برای تشخیص SS-DED از سایر اشکال خشکی چشم قابل استفاده است. Sjö test (Bausch & Lomb) یک تست ساده ای است که با استفاده از بیومارکرها به تشخیص زودرس بیماری کمک می کند و در مطب قابل استفاده است در غیر این صورت باید از بیمار آزمایش خون درخواست کرد و در صورت منفی بودن آزمایش خون ارجاع به یک روماتولوژیست و بیوپسی از بزاق توصیه می شود.

روماتیسم مفصلی (RA)^{۱۱}

بیماران مبتلا به RA اغلب علائم و نشانه های بیماری چشم خشک را تجربه می کنند. تحقیقات در مورد بیماران مبتلا به RA در انگلستان نشان داد که بیش از ۷۰٪ از افراد مورد بررسی دچار خشکی چشم بوده اند و به طور عجیبی فقط ۱۲٪ از بیماران برای OSD درمان شده بودند و به نظر می رسد که روماتیسم مفصلی مزمن علائم خشکی چشم را شدیدتر می کند. اغلب بیماران به طور ثانویه دچار سندرم شوگرن می شوند بنابر این شیوع خشکی چشم در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی افزایش می یابد. در مطالعه دیگری که اخیرا انجام شد گزارش شده است که ۵۲٪ از افراد سابقه ای از خشکی چشم یا خشکی دهان داشته اند و در ۸۰٪ بیماران ترشحات بزاقی غیرعادی دیده شده است.



شکل ۱۳- روماتیسم مفصلی به همراه خشکی و قرمزی چشم

¹¹ Rheumatoid arthritis

مولتیپل اسکلروزیس (MS)^{۱۲}

در این بیماری که بافت های عصبی میلین خود را از دست می دهند می تواند خشکی چشم هم ایجاد شود. در این بیماری هدایت ضعیف ایمپالس های قرنیه ای منجر به تولید ناکافی اشک می شود و بدلیل ضعف موتور لگافتالکوس ایجاد می شود. توانایی این بیماران در استفاده از قطره های چشمی و بهداشت پلک محدود است بنابر این انتخاب روش های دیگر درمانی مانند پلاگ های پانکتومی، حفظ رطوبت و درمان بلفاریت اهمیت بیشتری می یابد.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)^{۱۳}

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) بیماری مزمن سیستم ایمنی بدن با علت ناشناخته است که می تواند در اعضای مختلف از جمله پوست، قلب، مفاصل، رگ های خونی، کبد، کلیه و بافت های چشم مانند قرنیه التهاب ایجاد کند. SLE با یک واکنش التهابی سیستمیک وسیع در بافت ها مشخص می شود و از این رو ممکن است طیف وسیعی از علائم و نشانه های بالینی را ایجاد کند. اگرچه چندین سیستم برای اندازه گیری فعالیت بیماری وجود دارد اما هیچ آزمایش یا نشانگر بالینی مشخص نشده است که بتواند به طور قابل اعتمادی برای تشخیص التهاب مرتبط با علائم بالینی مورد استفاده قرار گیرد.

¹² Multiple sclerosis

¹³ Systemic lupus erythematosus

بسیاری از بیماران SLE همراه با خشکی چشم تشخیص داده شده اند. در یک مطالعه با بررسی سلول های ایمنی در قرنیه با کمک کانفوکال میکروسکوپی دریافتند چگالی سلول های لانگرهانس قرنیه که نقش مهمی در پاسخ های ایمنی و هموژنیتی قرنیه دارند در این بیماران تغییر می کند که این عامل ممکن است در افزایش خشکی چشم در این بیماران موثر باشد. در مطالعه ای دیگر نیز در ۳۶ بیمار مبتلا به SLE، ۵۷٪ بیماران خشکی چشم پاتولوژیک داشتند. نشانگرهای ضد التهابی در فیلم اشکی افراد وجود داشتند و کدورت یا زخم قرنیه و کراتیت های مکرر از عوارض خشکی چشم شدید مرتبط با این بیماری است. کورتیکواستروئیدها از داروهای اصلی جهت درمان این بیماری هستند.

بیماری تیروئید و گریوز^{۱۴}

به علت تغییرات هورمونی و بیرون زدگی چشم ها و اگزوفتالموس، بیماری تیروئید یک بیماری شایع سیستمیک همراه با خشکی چشم است. همچنین بیماری گریوز، یک بیماری شایع خود ایمنی است و خشکی چشم، علت اصلی ناراحتی چشمی در این بیماران است. در حالی که ارتباط بین بیماری گریوز و خشکی چشم، به خوبی شناخته شده است، پاتوفیزیولوژی آن به طور کامل مشخص نشده است. آخرین شواهد نشان دهنده اختلال مکانیکی پلک ها، اختلال در عملکرد غدد اشکی و غدد میبومین است. در

¹⁴ Graves' disease & Thyroid eye disease

مطالعه ای که تغییرات مورفولوژیک در غدد میبومین بیماران مبتلا به اربیتوپاتی گریوز را در مقایسه با گروه شاهد بررسی کرد، شیوع بیشتر MGD و علائم شدید خشکی چشم در گروه گریوز با اربیتوپاتی در مقایسه با گروه شاهد دیده شد.

بیماری های التهابی

چندین بیماری التهابی، از جمله سندرم روده تحریک پذیر و بیماری کرون، میزان بالایی از بیماری خشکی چشم را دارند. یک مطالعه آینده نگر در مورد بیماران مبتلا به سندرم التهابی روده، پس از کنترل سن و جنس، شیوع بیماری خشکی چشم را ۲۲٪ و بروز آن را ۱۱٪ نشان داد.

بیماری های پوستی (درماتولوژیک)

چندین بیماری پوستی مثل روزاسه، میزان بروز OSD را افزایش می دهند. علاوه بر این، بیماران مبتلا به پسوریازیس احتمال ابتلا به خشکی چشم را افزایش می دهند. بیماران مبتلا به روزاسه علائم بلفاریت و MGD را نیز تجربه می کنند، علاوه بر این گاهی علائم چشمی قبل از علائم پوستی نمایان می شوند. در یک مطالعه از بیماران پسوریازیس نشان داد که ۵۰٪ از آنها تفاوت قابل توجهی در تغییرات سلولی که نشان دهنده OSD بود را داشتند در مقایسه، تغییرات در گروه کنترل فقط ۵٪ گزارش شد.

درمان های اصلی در موارد خفیف، بهداشت پلک و کمپرس گرم است. در موارد پیشرفته تر از ازویترومایسین خوراکی و یا درمان های جدید پالس تراپی و میبومین تراپی استفاده

می شود که در فصل های بعدی به طور کامل توضیح داده شده است. توصیه می شود این بیماران از عوامل ایجاد کننده استرس، مصرف غذاهای تند، الکل و آفتاب شدید جلوگیری کنند.

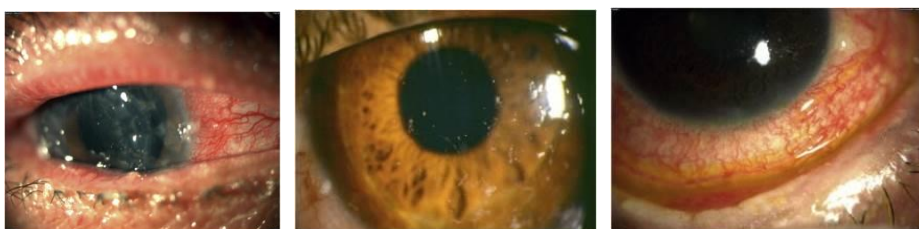
پیوند ضد میزبان (GVHD)^{۱۵}

طی دو دهه گذشته پیوند سلول های بنیادی خون هموگلوبین (HSCT)^{۱۶}، برای درمان بدخیمی های هماتولوژیک و لنفوئیدی معرفی شده است. عوارض عمده چشمی بعد از HSCT آلورژیک افزایش یافته است. پیوند ضد میزبان (GVHD) یکی از علل عمده عوارض در برابر HSCT آلورژیک است و زمانی رخ می دهد که سلول های T اهداکننده به پروتیین های ژنتیکی سلول های میزبان واکنش نشان می دهند. این مشکل در بیماران مبتلا به GVHD حاد یا مزمن ممکن است بوجود بیاید، هر چند که در بیماران مبتلا به نوع مزمن رایج است. بافت شناسی نشان می دهد که کاهش تراکم سلول های گابلت و افزایش سلول های التهابی و همچنین افزایش تراکم اسکواموس متاپلاسیا در ملتحمه بوجود می آید. تقریباً ۴۰-۹۰٪ از بیماران مبتلا به GVHD مزمن افزایش علائم چشمی را نشان می دهند. تظاهرات چشمی شامل خشکی چشم متوسط یا شدید، کراتیت مرزی دو طرفه، کراتیت رشته ای، یوئیت قدامی، زخم قرنیه یا رگزایی جدید می

¹⁵ Ocular Graft-Versus-Host Disease

¹⁶ Hematopoietic Stem Cell Transplantation

باشد (شکل ۱۴). خشکی چشم از رایج ترین عوارض این بیماری است و با افزایش شدت خشکی اسکار در قرنیه و ملتحمه بوجود می آید. اختلال در غدد میبومین و بلفاریت قدامی یا خلفی و اسکار در غدد اشکی بدنبال کاهش اشک و در موارد مزمن نازکی شدید قرنیه، زخم و سوراخ شدگی بوجود می آید. درمان GVHD شامل داروهای سرکوب سیستم ایمنی و درمان موضعی است در موارد مقاوم مداخلات جراحی برای بهبود تظاهرات چشمی انجام می شود که شامل تارسورافی، لنزهای prose، انسداد پلانکتوم و پیوند قرنیه است.



شکل ۱۴- بیماری Graft-versus-host-disease (GVHD) همراه با خشکی چشم و کراتیت رشته ای در قرنیه، از بین رفتن مژه ها، اکتروپیون و التهاب و چروک شدگی ملتحمه.

دستورالعمل درمان خشکی چشم در بیماری های سیستمیک

هنگامی که بیماران مبتلا به عوارض چشمی ناشی از بیماری سیستمیک هستند، نباید فقط علائم چشمی درمان شوند، بلکه باید شرایط مختلف بیماری را نیز بررسی و درمان کرد. به عنوان مثال، به دلیل اینکه دیابت باعث ایجاد آسیب های متابولیکی، عصبی و

عروقی می شود که منجر به فرآیند التهابی و تخریب عملکرد غدد اشکی و سطح چشم می گردد، باید آنتی اکسیدان ها (مکمل های غذایی)، عوامل ضد التهابی (کورتیکواستروئیدهای موضعی و داروهای ایمونوزنیک) و / یا عوامل آنابولیک که اثرات مرتبط با انسولین را تقلید می کنند را تجویز کرد. همچنین سرم اتولوگ نیز یکی از داروهای موضعی است که به طور قابل توجهی سبب بهبود سطح چشم بیماران مبتلا به دیابت می گردد. محققان پیشنهاد می کنند اشک مصنوعی با اسید هیالورونیک اثربخش تر از دیگر روغن های چشمی در بیماران مبتلا به سندرم شوگرن ثانویه همراه با خشکی چشم است. در یک مطالعه گزارش شده است که سیکلوسپورین موضعی و عوامل ایمونومودالتینگ مشابه، موثر ترین درمان برای خشکی چشم ناشی از سندرم شوگرن هستند. مطالعه دیگری نشان داد که اپی اسکلیت، یوئیت قدیمی و خشکی چشم ناشی از SLE به درمان موضعی پاسخ مناسبی می دهند و بیماران در مرحله پیشرفته تر همراه با تظاهرات رتینوپاتی و اسکلیت بدون داروهای کنترل سیستم ایمنی درمان نمی شوند.

در مجموع با توجه به اینکه شیوع بیماری های سیستمیک همزمان با خشکی چشم، همچنان به سرعت در حال رشد است با درک ارتباط بین شرایط سیستمیک و OSD تشخیص و مدیریت بیماران به طور موثرتری انجام خواهد گرفت.

فصل ۷- تشخیص بیماری خشکی چشم

آیا مبتلا به خشکی چشم شده اید؟



آیا احساس جسم خارجی یا دانه های شن در چشم خود دارید

✓ در حالیکه در واقع چیزی در چشم شما وجود ندارد؟

✓ آیا دائم اشکریزش دارید بطوریکه باید اشک اضافی را پاک کنید؟

✓ آیا چشم های شما قرمز است و خارش دارد؟

به دلیل مشکلات تشخیصی و دسته بندی های مختلف این بیماری، پیشرفت در درمان آهسته است و درمان ها نیز بر نوع شدید این بیماری به طور نسبی موثر اند. پاتوژن و نیز تظاهرات بیماری، انواع متفاوتی دارد. عوامل داخلی و خارجی مختلف با اثرات منفی که بر پایداری اشک و نیز افزایش اسمولاریته دارند می توانند سبب ایجاد این وضعیت در چشم شوند، این شرایط سبب آپوپتوزیس و افزایش آسیب به سلول های سطحی چشم و التهاب مزمن که یکی از مکانیسم های مهم این بیماری است، می شود. در مراحل اولیه این بیماری، در حالت خفیف تا متوسط، چشم می تواند خود را با شرایط تطبیق دهد و با مکانیسم های جبرانی به خوبی به درمان پاسخ دهد. اگر روند آسیب اولیه طولانی و یا شدید باشد، میزان ترمیم گابلت سل ها کاهش خواهد یافت و نیز تنظیم تولید موسین بر هم خواهد خورد. تغییر تولید موسین میزان ثبات اشک را مختل خواهد کرد و بدین ترتیب پاسخ التهابی برانگیخته می شود.

عدم تطابق میان علائم و نشانه ها

مکانیسم پاتوفیزیولوژیکال این بیماری سبب تحریک نوروں های حسی سطح قرنیه می شود. در برخی از موارد ممکن است در ۴۰٪ موارد شدت علائم با نشانه های کلینیکی مطابقت نداشته باشد. در مطالعه ای نشان داده شده است بیماری غدد میومین در موارد بی علامت شایعتر از موارد علامت دار بوده است و بروز علامت نیز با شدت آسیب بر سطح چشم هماهنگی ندارد. در موارد خفیف و در ابتدای بیماری افزایش میزان درد سبب ناراحتی در سطح چشم بدون ایجاد نشانه کلینیکی می شود. در موارد شدید و مزمن با کاهش حس سطح قرنیه و در نتیجه کاهش مکانیسم جبرانی، احساس ناراحتی در سطح چشم کاهش می یابد و عصب حسی قرنیه ممکن است به صورت دائمی در اثر شدت این بیماری آسیب ببیند. هنوز هیچ تستی به عنوان تست اصلی مشخص کننده شدت خشکی چشم وجود ندارد.

شدت بیماری به ۴ دسته کلی تقسیم می شود که بر اساس میزان شدت، میزان تکرار علائم و نشانه های بیماری، نیاز به اشک مصنوعی، ناراحتی در سطح چشم و اختلال دید، طبقه بندی می شوند. نشانه های کلینیکی شامل رنگ پذیری قرنیه و ملتحمه، نشانه های اشک/قرنیه (فیلامنتاری کراتیتیس)، نشانه های مربوط به پلک/غدد میومین، TBUT، و نیز نمره تست شیرمر می باشند.

معیار های مهم در روش های تشخیصی:

- رنگ پذیری سطح قرنیه با فلوئورسین (CSF)^{۱۷} - از رنگ فلوئورسین و یا لیزامین گرین استفاده می شود.
- افزایش اسمولاریته اشک - تصور می شود که یک مکانیسم مرکزی در آسیب بافتی باشد.
- تست شیرمر
- سیتولوژی - روشی که در آن با نمونه گیری از اپیتلیال ملتحمه به بررسی ایمونوسیتولوژی می پردازند.
- کراتیت رشته ای^{۱۸} - با دژنره شدن بخش های سلول های اپیتلیالی و چسبیدن موکوس در آن قسمت مشخص می شود.
- رنگ پذیری ملتحمه
- نقص مکانیسم دید - هر گونه تغییر در ضخامت لایه اشکی
- بیماری غدد میبومین و التهاب پلک ها - مربوط به وجود التهاب مزمن در پلک ها است.
- بلغارواسپاسم - ثانویه به التهاب سطح چشم است.
- تست زمان تجزیه اشک (TBUT)
- تست ابرومتري

¹⁷ Corneal Fluorescein Staining (CFS)

¹⁸ Filamentary keratitis

➤ میکروسکپی کانفوکال قرنیه- روشی غیر تهاجمی جهت بررسی سطح چشم با وضوح بالا.

➤ بیومارکر های التهابی مانند: (HLA-DR^{۱۹}، MMP9^{۲۰}، سیتوکین ها)

➤ مقاوم به درمان های معمول بیماری

معیارهای تعیین کننده ی خشکی چشم شدید:

- تست شیرمر >۳ میلی متر
- بیماری غدد میومین یا التهاب در پلک ها: شدید
- رنگ پذیری ملتحمه: درجه شدید
- اختلال عملکرد دید: مانند فتوفوبی، تغییرات حدت بینایی
- کراتیت رشته ای
- بلفارواسپاسم
- افزایش اسمولاریته: <۳۲۸ میلی اسمول در هر لیتر
- بیان سیتولوژی: درجه ۳
- حساسیت قرنیه: آسیب عمیق

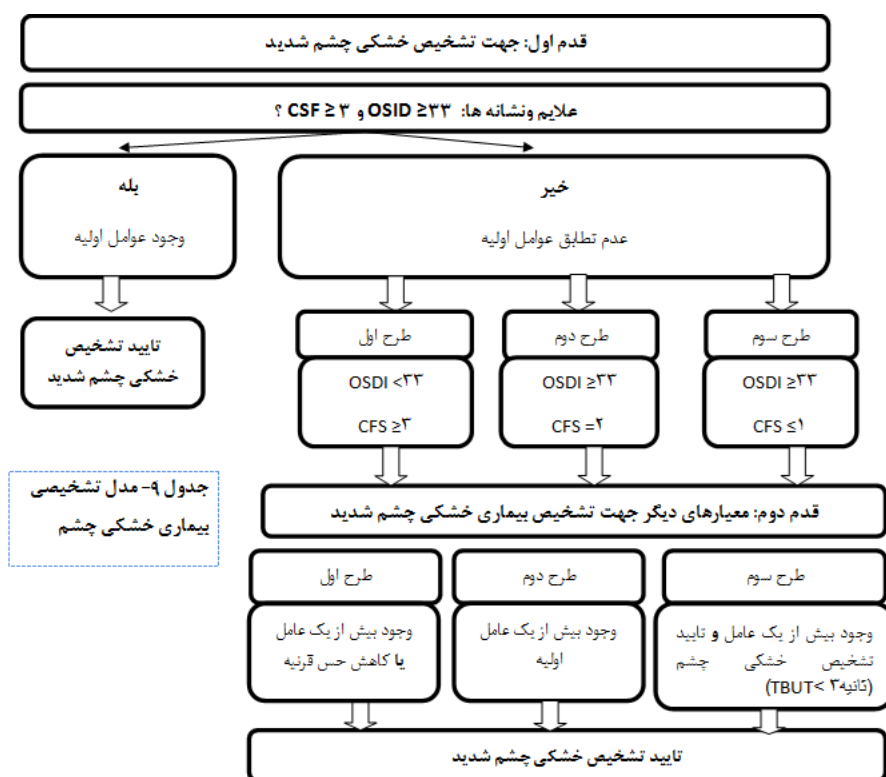
¹⁹ human leukocyte antigen-DR

²⁰ matrix metalloproteinase 9

یک الگوریتم دو مرحله ای ساده جهت تشخیص کلینیکی شدت خشکی چشم بیمار توسط یک گروه اروپایی موسوم به ODISSEY European Consensus Group تعریف شده است. به نظر می رسد با این روش می توان چالش عدم انطباق علائم و نشانه های بیماری را در برخی موارد حل کرد. در این شکل با ۳ طرح مختلف می توان شدت بیماری را ارزیابی کرد. در اولین قدم حداقل معیار های اساسی جهت تشخیص بیماری ارزیابی می شود. این گروه توصیه می کنند که حداقل معیار تعیین آسیب به سطح قرنیه با کمک فلورسئین (CSF) برای اکثر بیماران برای ارزیابی شدت بیماری کافی است. این تست به همراه علائم ناراحتی چشم و اختلال بینایی به عنوان معیارهای ارزیابی اولیه بیماری خشکی چشم مطرح می شوند که می توانند به طور جدی کیفیت زندگی بیمار را تحت تاثیر قرار دهند. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) بر اهمیت نتایج گزارش شده توسط بیمار در مطالعات چشم پزشکی تاکید دارد و بر این اساس تعداد پرسش نامه ها جهت ارزیابی علائم بیماری افزایش یافته است. اینها ابزار های قابل اعتمادی هستند که با کیفیت زندگی افراد مرتبط هستند و حساسیت بالایی جهت تشخیص و ارزیابی بیماری دارند. شاخص تعیین بیماری در سطح چشم (OSDI)^{۲۱} یکی از مهم ترین موارد در پرسش نامه ها است که به طور متوسط با شدت بیماری همبستگی دارد و نتایج مشابه رنگ گرفتگی قرنیه را می دهد. اگرچه مطالعاتی هم وجود داشته اند که این همبستگی را ضعیف اعلام کرده اند اما به طور کلی پذیرفته شده است که اگر عدد OSDI برابر یا

²¹ The Ocular Surface Disease Index

بیشتر از ۳۰ باشد تشخیص خشکی چشم شدید قطعی است. تست ارزیابی قرنیه با فلورسین هم آسان و مقرون به صرفه است و بر اساس نظر این کمیته عدد بیشتر یا برابر با ۳ در این تست نشانه قطعیت بیماری است. اعضای اروپایی کمیته ODISSEY گزارش کرده اند که جهت ارزیابی شدت بیماری خشکی چشم هر دو معیار به عنوان رویکردهای تشخیصی قابل اعتماد هستند و ترکیب این دو به صورت $OSDI \text{ score} \geq 33$ و CFS با $\text{score} \geq 3$ بر اساس طرح شماتیک Oxford دقت کافی تشخیصی را دارد. بنابر این بر اساس این معیار ها مرحله اول تشخیص داده می شود و در موارد عدم انطباق علائم و نشانه ها ارزیابی بیشتری برای تشخیص بهتر توصیه شده است (جدول ۹).



ارزیابی بیمار:

در این بخش به چگونگی معاینه بیمار و تست های کلینیکی ابجکتیو (تست هایی که در آن پاسخ های بیمار اهمیت چندانی ندارد و بیشتر به نحوه ی انجام تست و تجربه معاینه کننده بستگی دارد) و سابجکتیو (تست هایی که در آن پاسخ های بیمار نقش مهمی در تشخیص دارند) جهت تشخیص بیماری و شناسایی بیمار پرداخته می شود. هنگام تاریخچه گرفتن و بررسی جسمی بیمار باید به نکات زیر مرد توجه قرار گیرد.

موارد قابل توجه در تاریخچه چشمی بیمار:

- استفاده لنز تماسی، ماده تشکیل دهنده لنز، محلول ها، زمانبندی استفاده از لنز و مراقبت لنز
- سابقه اعمال قرنیه ای (لیزیک، کراتوپلاستی قبلی، جراحی انکساری کراتوکتومی، رادیال کراتومی، یا خارج شدن کپسول هنگام جراحی کاتاراکت)
- جراحی پلک (ترمیم پتوزیس قبلی، بلفاروپلاستی، ترمیم اکتروپیون/اکتروپیون)
- التهاب مزمن سطح چشم (سوختگی اسیدی یا آلکان، سندروم استیون جانسون)
- پلاگ پونکتوم یا جراحی
- حساسیت ملتحمه ای

موارد قابل توجه در بررسی سابقه دارویی بیمار:

- سیگار کشیدن، یائسگی و آتوپیک
- بیماری های درماتولوژیک (شامل اگزما، روزاسه، سبوره)
- تروما (شامل حفاظت شیمیایی، نور فرابنفش، غبار، دودها، خاک اره)
- جراحی (جراحی سرو گردن، پیوند مغز استخوان)
- عفونت های ویروسی مزمن، هپاتیت مزمن C یا ویروس های نقص ایمنی انسان
- خشکی دهان، پوسیدگی دندان و زخم های دهانی
- بیماری های التهابی سیستمیک (سندروم شوگرن، ورم آرتریت روماتوئید، لوپوس آریتمی سیستمیک، چین خوردگی پوست، بیماری پیوند علیه میزبان)
- شرایط نرولوژیک (شامل بیماری پارکینسون، فلج بل و سندروم Reliey-Day)

موارد قابل توجه در بررسی و معاینه خارجی:

- پوست (تغییرات صورت که نشان دهنده روزاسه است، چین و چروک خوردگی پوست)
- پلک ها (بسته شدن ناقص/جابه جاشدگی، اریتم مارگین های پلک، پلک زدن ناقص/کم، تراوش غیرطبیعی، انتروپیون و اکتروپیون)

➤ عملکرد نرون های جمجمه ای (شامل نرون های جمجمه ای V و VII)

➤ زائده (گسترش غده اشکی)

➤ جلوآمدگی کره چشم

موارد قابل توجه در بیومیکروسکوپی با اسلیت لمپ:

➤ لایه اشک (ارتفاع هلال ها، کف یا حباب های ریز)

➤ مژه ها (تری کیازیس، دیس تیکیازیس، مادروریز)

➤ مجاری (بازبودن و موقعیت)

➤ لبه های قدامی و خلفی پلک و مشخصه ترشحات غده میبومین

➤ ملتحمه (فورنیکس تحتانی و تارسال ملتحمه، و ملتحمه پیازی)

➤ تشکیل رگ های خونی در دوراهی نقطه اتصال پوستی مخاطی، کراتینه

شدن، جای زخم یا سوختگی

➤ قرنیه (محل خشکی داخل پلکی، تحلیل نقطه نقطه اپی تلیال، رشته ها، نقص

های ماکرو اپی تلیال، رنگ آمیزی نقطه به نقطه با رزبنگال یا رنگ های

فلورسئین، پلاک های مخاطی، کراتینه شدن، تنگ شدن، تراوش ها، ایجاد

زخم، تشکیل رگ های خونی جدید، و جای زخم یا سوختگی)

تست های تشخیصی

- تست های تشخیصی ساجکتیو (پرسشنامه ها)

پرسشنامه ها به تشخیص اولیه و ارزیابی بیماری کمک می نمایند. در مورد بیماری خشکی چشم انواع پرسشنامه ها وجود دارند که در کارآزمایی بالینی، مطالعات اپیدمیولوژیکی و جهت بررسی های ژنتیکی استفاده می شوند (جدول ۱۰).

جدول ۱۰- انواع پرسش نامه های مربوط به بیماری خشکی چشم

عنوان پرسشنامه	خلاصه پرسشنامه	موارد استفاده
McMonnles	۱۴ سوال	سوال های کلیدی در مورد سابقه بیماری
CANDEES	۱۳ سوال	برآورد کردن شیوع علایم بیماری و اپیدمیولوژی علامتی DED در گروه بزرگی از افراد که مراجعه کلینیکی داشته اند.
OSDI	۱۲ سوال	بررسی شدت بیماری، مناسب جهت clinical trial، بررسی مشکلات عملکردی وفاکتورهای محیطی دخیل در DED در هفته گذشته
IDEEL	۳مدل (۵۷ سوال) ۱.فعالیت های روزانه ۲.رضایت از درمان ۳.علایم آزار دهنده	بررسی اپیدمیولوژی وبالینی
Salsbury Eye Evaluation	۶ سوال استاندارد	بررسی شیوع و علایمی که بیمار از آن ها شکایت دارد
Dry Eye Epidemiology Projects	۱۹ سوال	غربالگری
Women S Health Study Questionnalre	۳ مورد از ۱۴ مورد پرسشنامه اصلی	بررسی اپیدمیولوژی
Contact Lens DQE	۱۳ سوال	پرسشنامه غربالگری جهت بررسی علائم در استفاده کنندگان از لنز های تماسی

در اینجا به توضیح پرسشنامه های تشخیص خشکی چشم می پردازیم . در اولین تست تشخیصی بررسی کیفیت زندگی بیمار از طریق پرسشنامه میپردازیم.

McMennies با طراحی پرسشنامه ای که در زیر به طور کامل شرح داده شده است به بررسی علائم خشکی چشم پرداخت.

راهنمای پرسشنامه: این پرسشنامه شامل ۱۲ سؤال می باشد که در سه زیرگروه طبقه بندی شده اند و به هر سؤال با توجه به مدت زمان درگیری در انجام فعالیت مربوطه نمره صفر تا ۴ تعلق می گیرد. به ازای هر عددی که بابت هر سؤال به خود می دهید، کنار آن علامت بگذارید و مجموع اعداد به دست آمده را در پایین هر جدول در محل مورد نظر یادداشت کنید.

*توضیح: سؤال هایی که پاسخ آن را نمی دانید در ستون مربوطه (ستون بی پاسخ) علامت بزنید.

جدول الف

در هیچ زمانی	برخی اوقات	نیمی از اوقات	بیشتر اوقات	در همه اوقات	آیا شما در هفته گذشته هیچکدام از موارد زیر را تجربه کرده اید؟
۰	۱	۲	۳	۴	۱- حساس شدن چشم به نور
۰	۱	۲	۳	۴	۲- احساس وجود شن ریزه در چشم
۰	۱	۲	۳	۴	۳- احساس درد در چشم
۰	۱	۲	۳	۴	۴- دید تار
۰	۱	۲	۳	۴	۵- دید ضعیف

جمع اعداد جدول ا

جدول ب

.....

بی پاسخ	در هیچ زمانی	برخی اوقات	نیمی از اوقات	بیشتر اوقات	در همه اوقات	احساس ناراحتی در چشم ها همراه با ایجاد محدودیت در انجام فعالیت های ذکر شده در هفته گذشته.
	۰	۱	۲	۳	۴	۶- خواندن و مطالعه
	۰	۱	۲	۳	۴	۷- رانندگی در شب
	۰	۱	۲	۳	۴	۸- کار کردن با کامپیوتر یا دستگاه های خودپرداز بانک ها
	۰	۱	۲	۳	۴	۹- تماشای تلویزیون

جمع اعداد جدول ب

.....

جدول ج

بی پاسخ	در هیچ زمانی	برخی اوقات	نیمی از اوقات	بیشتر اوقات	در همه اوقات	احساس ناراحتی در چشم ها در هر یک از شرایط زیر در هفته گذشته
	۰	۱	۲	۳	۴	۱۰- در هوای بادی
	۰	۱	۲	۳	۴	۱۱- در مکان هایی با آب و هوای خشک
	۰	۱	۲	۳	۴	۱۲- در مکان هایی با دستگاه تهویه هوا (کولر و ...)

جمع اعداد جدول ج

.....

جدول د

د = جمع اعداد سه جدول بالا برای سئوالات پاسخ داده شده

جدول ه

ه = تعداد سئوالات پاسخ داده شده از ۱۲ سئوال (منهای سئوالاتی که پاسخ نداده اید).

OSDI^{۲۲} = عدد به دست آمده از جدول د * ۲۵ / عدد به دست آمده از جدول ه

معیار OSDI عددی است بین صفر تا ۱۰۰ و هرچه قدر این عدد بزرگتر باشد یعنی فرد با مشکل

جدی تری در مورد خشکی چشم مواجه است.

12	10.4	20.8	31.3	41.7	52.1	62.5	72.9	83.5	93.8	100.0
11	11.4	22.7	34.1	45.5	56.8	68.2	79.5	90.9	100.0	
10	12.5	25.0	37.5	50.0	62.5	75.0	87.5	100.0		
9	13.9	27.8	41.7	55.6	69.4	83.3	97.5			
8	15.6	31.3	46.9	62.5	78.1	93.3	100.0			
7	17.9	35.7	53.6	71.4	89.3	100.0				
6	20.8	41.7	62.5	83.3	100.0					
5	25	50.0	75.0	100.0						
4	31.3	62.5	93.8							
3	41.7	83.3								
2	62.5									
1										

5 10 15 20 25 30 35 40 45 48

محور افقی نمایانگر عدد بدست آمده از جدول د (مجموع اعداد حاصل از قسمت های

الف، ب و ج) و محور عمودی نمایانگر عدد بدست آمده از جدول ه می باشد. لازم به ذکر

است که هر چه اعداد موجود در نمودار به عدد ۱۰۰ نزدیک تر می شوند، وضعیت چشم

²² Ocular Surface Disease Index

از نظر خشکی افزایش می یابد. با بدست آوردن عدد OSDI به شرح ذیل می توان تعیین کرد بیمار در چه وضعیتی از بیماری خشکی چشم قرار دارد:

OSDI=12 حالت طبیعی محسوب می شود.

OSDI=12-20 حالت طبیعی تا خفیف محسوب می شود.

OSDI=20-40 حالت خفیف تا متوسط محسوب می شود.

OSDI=40-70 حالت متوسط تا شدید است.

OSDI >70 حالت شدید محسوب می شود.

Mcmmonnaies Dry Eye History Questionnaire

- پرسشنامه با ۱۲ سوال که بیشتر با پاسخ های بله/خیر همراه است.
- به منظور غربالگری مورد استفاده قرار می گیرد.
- شامل اطلاعات سن، جنس و استفاده از لنز های تماسی می باشد.
- تشخیص وجود سابقه بیماری و عوامل برانگیزنده آن مانند محیط، شنا کردن و الكل.

- تکرار علائم مانند خشکی، احساس سوزش و درد، قرمزی، خستگی

- داروها، آرتريت، خشکی دهان و وضعیت تیروئید بیمار

CANDEES (Canadian Dry Eye Epidemiology Study)

- پرسشنامه با ۱۳ سوال در مورد سن، جنس، استفاده از لنزهای تماسی و تاثیر آن بر تشخیص بیماری خشکی چشم
- اپیدمیولوژی و شیوع علایم
- فرکانس و شدت علایم
- داروها، سابقه آلرژی، خشکی دهان، خارش و تورم و قرمزی چشم

OSDI (Ocular Surface Disease Index)

- پرسشنامه شامل ۱۲ سوال که ۶ تای آن ها مربوط به عملکرد بینایی، ۳ سوال در مورد علائم چشمی و ۳ سوال در مورد عوامل برانگیزنده آن
- سوال ها در مورد علائم و فرکانس تکرار آن در هفته گذشته می باشد.
- اختلال کامل نمره ۱۰۰ و فرد بدون اختلال نمره صفر می گیرد.
- پرسشنامه با اعتبار بالا در استفاده از تحقیقات کارآزمایی بالینی می باشد.
-

IDEEL (Impact of Dry Eye on Everyday Life)

- شامل ۳ مدل (فعالیت های روزانه، رضایت از درمان و علایم آزار دهنده) با ۵۷ سوال می باشد.
- میزان نمره بر اساس تکرار، میزان آزار و محدودیت هایی است که برای فرد ایجاد کرده است.
- شامل فعالیت های روزانه ای که با دید بیمار سروکار دارد، عوامل محیطی، عوامل احساسی و روانی

SALISBURY EYE EVALUATION

- شامل ۶ قسمت: تکرار علایم و ۳ تست تشخیصی
- بر اساس گزارش افراد از علائم میزان شیوع بیماری سنجیده می شود.

Dry Eye Epidemiology Projec

- شامل ۱۹ مورد می باشد (درمان، علائم...)
- پرسشنامه غربالگری (مصاحبه تلفنی)
- استفاده از محلول های شستشوی چشم، کمپرس و قطره اشک مصنوعی
- خارش، درد، سوزش، خشکی، فتوفوبی، قرمزی ...
- خشکی دهان، آلرژی سطح چشم، فرکانس استفاده از لنز های تماسی

Women`S Health Study

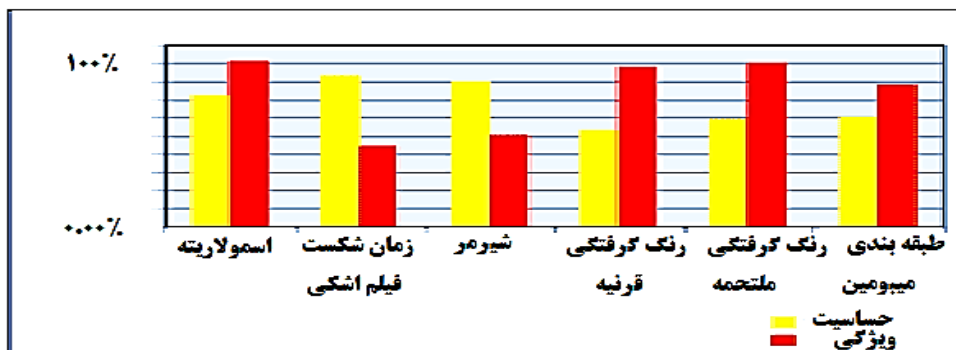
- شامل ۳ قسمت می باشد
- تشخیص قبلی در کلینیک داشته اند یاخیر؟
- چند وقت یکبار احساس خشکی چشم دارند؟
- چند وقت یکبار احساس سوزش در سطح چشم دارند؟
- بررسی شیوع

Dry Eye Questionnaire and Contact Lens

- مواردی شامل سن ،جنس،استفاده از لنز های تماسی را در بر می گیرد.
- بررسی فرکانس و شدت علایم
- داروها،آلرژی ،خشکی دهان ،سابقه درمانی

تست های تشخیصی ابجکتیو -

علی رغم تعریف دقیق سندرم خشکی چشم به عنوان یک بیماری چند علیتی، مشکلات زیادی در تشخیص قطعی بیماری وجود دارد. بدلیل اینکه هیچ استاندارد طلایی برای تشخیص وجود ندارد و استفاده از نتایج یک تست نیز به تنهایی کافی نیست و نشانه ها و علائم بیماری نیز در بسیاری از موارد با یکدیگر همپوشانی و مطابقت ندارند که ممکن است تغییرات روزانه و یا فصلی در این مورد دخیل باشد. علاوه بر این بسیاری از تست ها تهاجمی هستند که ممکن است بر نتایج و وجه افتراق بیمار از فرد سالم تاثیر بگذارد و یا شرایط بیماری مانند آلرژی وجود داشته باشد که خشکی چشم را تقلید کند. با توجه به این چالش ها شناخت انواع تست ها جهت جایگزین با روش های سنتی و تشخیص بالینی بیماری مهم به نظر می رسد، در این فصل روش های ابجکتیو استفاده از تست ها و مزایا و محدودیت های آنها مورد بررسی قرار گرفته است. حساسیت و ویژگی تستهای رایج در شکل ۱۵ نشان داده شده است.



شکل ۱۵- حساسیت (۲۲۴ نفر) و ویژگی (۷۵ نفر) تست های تشخیصی متفاوت در سندرم خشکی چشم.

Lemp MA et al, Am J Ophthalmol 2011, 151:792-798

شیرمر (SCHIRMER)

نوار باریک به طول ۴۵ میلی متر و عرض ۵ میلی متر جهت اندازه گیری میزان تولید اشک می باشد. به هنگام اندازه گیری میزان تولید اشک سر آن تا شده و مانند قلاب در لبه پلک تحتانی قرار می گیرد و در تماس با سطح چشم، اشک را جذب می کند، طولی از کاغذ که مرطوب می شود در طول ۵ دقیقه به عنوان حجم تولیدی اشک محسوب می شود. این تست بر دو نوع با بی حسی و بدون بی حسی می باشد. کاغذی که در تماس با چشم است موجب تحریک سطح چشم و در نتیجه سبب افزایش تولید اشک می شود، ثابت شده است با بی حسی موضعی جلوی تحریک تولید اشک گرفته می شود. ب

ر اساس خیس شدگی کاغذ مخصوص با این تست میزان جریان اشک اندازه گیری می شود (شکل ۱۱).



جدول ۱۱- اندازه گیری جریان اشک با تست شیرمر (Reported by Carr T. AAO, 2003, 93.)

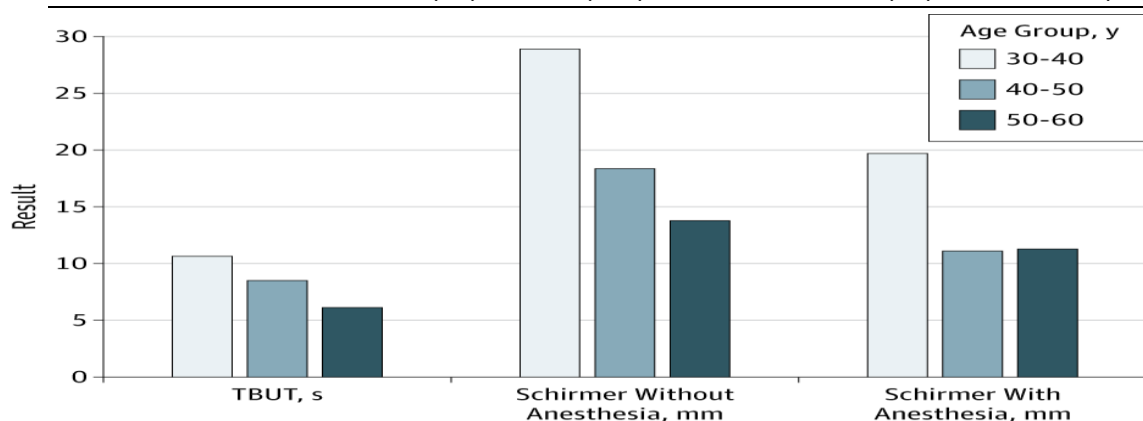
نوع آزمایش	بی حسی موضعی	زمان	تحریک بینی	مقادیر طبیعی
ترشح طبیعی اشک	+	۵ دقیقه	-	میلی متر ≥ 10
شیرمر I	-	۵ دقیقه	-	میلی متر ≥ 10
شیرمر II	-	۵ دقیقه	+	میلی متر ≥ 15

در این تست اگر میزان اشک تولیدی از ۵ میلی متر در ۵ دقیقه کمتر باشد، می تواند یکی از معیار های کمی خشکی چشم باشد اما این تعریف قابل اعتماد نیست زیرا ۱۷٪ افراد با چشم طبیعی تست شیرمر کمتر از ۵ میلی متر می باشد و ۳۲٪ افرادی که خشکی چشم دارند تست شیرمر بیشتر از ۵ میلی متر را نشان می دهد.

در یک مطالعه ۵۸ زن با میانگین سنی ۴۶/۳ با تست شیرمر و TBUT مورد بررسی قرار گرفتند. افراد ۳۰-۴۰ ساله در همه تست ها مقادیر بیشتری را نشان می دهند در حالیکه افراد مسن تر کم ترین مقدار را نشان می دهند. (جدول ۱۲ و شکل ۱۶)

جدول ۱۲ و شکل ۱۶) نتایج تست شیرمر و TBUT در گروه های سنی مختلف

Mean (SD)				
Age Groups				
Variable	Total	30-40	40-50	50-60
Age,y	46.3 (10.6)	34.0 (3.3)	46.2 (3.0)	58.1 (2.4)
TBUT	8.4 (6.4)	10.7 (7.0)	8.5 (7.4)	6.1 (3.4)
Schirmer test result, mm				
Without anesthesia	20.3 (12.0)	28.9 (9.3)	18.4 (10.3)	13.7 (10.7)
With anesthesia	14.2 (9.5)	19.8 (10.8)	11.1 (7.2)	11.3 (7.3)



نوار کتان (COTTON THREAD TEST)

در این روش نواری از کتان که به ماده حساس به PH (فنول قرمز) آغشته می شود در تماس با اشک از رنگ زرد-نارنجی به قرمز-نارنجی تغییر رنگ می دهد. این روشی مناسب و سریع جهت بررسی طول مرطوب شدن نوار است و حجمی از اشک که جذب نوار می شود بستگی به نوع کتان و طول مدت تماس با سطح چشم دارد. نوار دارای ۷۰ میلی متر طول می باشد و قسمت ابتدایی آن که حدود ۳ میلی متر است در قسمت تماس با سطح چشم پلک تحتانی قرار می گیرد. در چشم افراد طبیعی میزان خیس شدن این نوار از ۱۵/۴ تا ۲۷/۴ متفاوت است.

زمان تجزیه فیلم اشکی (TEAR FILM BREAK UP TIME)

در این تست میزان پایداری لایه اشک بر سطح قرنیه سنجیده می شود و اگر اختلالی در لایه لیپیدی و یا لایه موسینی وجود داشته باشد، زمان آن کوتاه خواهد شد. در این تست فلوئورسین ۱۵٪ و یا نوار فلوئورسینی در گوشه پایین و خارج چشم قرار می گیرد و فرد چندین بار پلک می زند تا تمامی سطح قرنیه رنگ شود. پس از آن پلک زدن قطع می گردد تا اولین تغییرات بر سطح قرنیه نمایان شود. در واقع این تست فاصله زمانی میان آخرین مرتبه پلک زدن و اولین لحظه تغییر فلوئورسین بر سطح قرنیه است که با دستگاه اسلیت لمپ مشاهده می شود. این تست تا ۳ بار تکرار می شود و میانگین این ۳ بار به عنوان زمان TBUT فرد در نظر گرفته می شود.

ارزیابی تست به این صورت است :

➤ میزان بیشتر از ۱۰ ثانیه طبیعی است.

➤ ۵ تا ۱۰ ثانیه نشانه کاهش میزان اشک است.

➤ کمتر از ۵ ثانیه نشانه کاهش شدید اشک و خشکی چشم است.

بررسی چین های ملتحمه پلکی (Lid parallel conjunctival folds)

چین های ملتحمه به طور کلی در هر ۴ ربع کره چشم (تمپورال فوقانی، نازال فوقانی، تمپورال تحتانی، نازال تحتانی) به صورت موازی با لبه پلک پشتی وجود دارند که بیشتر در قسمت تمپورال تحتانی قرار دارند. این چین ها دلیل بر بالا بودن سن نمی باشد بلکه نشان دهنده افزایش سایش پلک ها بر سطح ملتحمه می باشند. افزایش میزان سایش به فاکتورهای متعددی بستگی دارد که سبب خشکی چشم می شوند بنابراین وجود این چین ها با احتمال زیاد بیان کننده خشکی چشم است. در این تست فرد به صورت مستقیم روبرو را نگاه می کند و به دفعات پلک می زند و هر ۴ ربع کره چشم در جهت بررسی وجود و یا عدم وجود چین های ملتحمه بررسی می شود ولی طبقه بندی آن ها بر اساس چین های ربع تمپورال تحتانی، در فاصله وسط تا یک سوم انتهایی پلک پایین صورت می پذیرد.

معیار ارزیابی این تست به صورت زیر است:

طبیعی (درجه ۰): هیچ چین ملتحمه ای به صورت دائمی در محل مذکور وجود ندارد.

خشکی چشم کم (درجه ۱): یک چین کوچک و تک به صورت موازی با لبه پلک که از نظر ارتفاع کمتر از ارتفاع منیسک اشکی است.

خشکی چشم متوسط (درجه ۲): یک چین مشخص که موازی با لبه پلک است و هم ارتفاع منیسک اشکی، این چین ها می توانند متعدد باشند.

خشکی چشم شدید (درجه ۳): یک چین بزرگ موازی با لبه پلک که ارتفاع بیش از منیسک اشک دارد.

خشکی چشم خیلی شدید (درجه ۴): یک چین بزرگ موازی با لبه پلک که ارتفاع بیش از منیسک اشکی دارد و تا قسمت داخلی لبه پلک ادامه مییابد و حتی ممکن است به قسمت خارجی لبه پلک نیز گسترش یابد.

رنگ گرفتگی با فلورسئین (VITAL STAINING WITH FLUORESCIEIN)

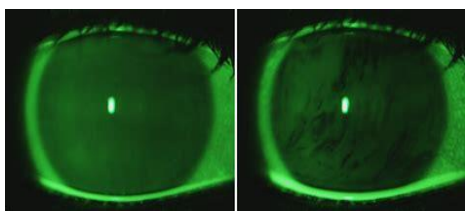
در این روش خشکی چشم بر اساس تعداد نقاط رنگ پذیرفته توسط فلورسئین مشخص خواهد شد. یک قطره از فلورسئین در گوشه خارجی چشم چکانیده می شود و فرد با

پلک زدن متعدد آن را بر سطح چشم پخش می کند و نقاطی که نقص اپتلیومی دارند رنگ خواهند گرفت (شکل ۱۷)

و ارزیابی به صورت زیر خواهد بود:

طبیعی: تا ۱۰ نقطه نرمال محسوب می شود.

پاتولوژیکال: بیش از ۱۰ نقطه پاتولوژیک محسوب می شود.



شکل ۱۷- خراش اپتلیومی نقطه ای که با فلورسین رنگ گرفته است.

رنگ گرفتگی با رزبنگال (VITAL STAINING WITH ROSE BENGAL)

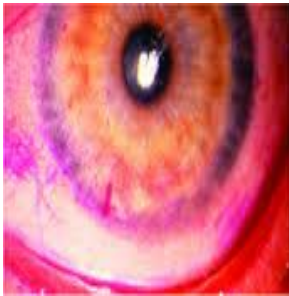
سلول های مرده و دژنره توسط رزبنگال رنگ می پذیرند و هر چه تخریب در سلول شدیدتر باشد رنگ پذیری آن بیشتر خواهد بود (شکل ۱۸). البته رنگ پذیری سلول های مرده و آسیب دیده اختصاصی بیماری خشکی چشم نیست و در سایر موارد همچون آلرژی، عفونت و نیز تروما نیز دیده می شود. ارزیابی این روش به صورت زیر است :

درجه ۰: هیچ نقطه ای رنگ نمی پذیرد.

درجه ۱: تا ۹ نقطه رنگ می پذیرد.

درجه ۲: ۱۰ تا ۵۰ نقطه رنگ می پذیرند .

درجه ۳: بیش از ۵۰ نقطه رنگ می پذیرند



شکل ۱۸- رنگ پذیری سلولی با رز بنگال

رنگ گرفتگی با لیزامین (VITAL STAINING WITH LISSAMINE GREEN)

ماده لیزامین سبز نسبت به رزبنگال مزیت هایی دارد که شامل ایجاد کنتراست رنگ پذیری سبز در مقابل زمینه قرمز است و همچنین سبب احساس سوزش چشم نمی شود. روش کار به این صورت است که یک قطره از لیزامین سبز در گوشه چشم چکانیده می شود و فرد چندین بار پلک می زند تا ماده به خوبی بر سطح چشم پخش شود و سپس تعداد نقاطی را که رنگ پذیرفته اند شمرده می شود و ارزیابی به صورت زیر است (شکل ۱۹):

درجه ۰: هیچ نقطه ای رنگ نمی پذیرد.

درجه ۱: تا ۹ نقطه رنگ می پذیرد.

درجه ۲: ۱۰ تا ۵۰ نقطه رنگ می پذیرد.

درجه ۳: بیش از ۵۰ نقطه رنگ می پذیرد.



شکل ۱۹- درجه بندی رنگ پذیری با لیزامین سبز.

فریتینگ (FERNING)

زمانی که اشک بر روی ظرف شیشه ای خشک می شود کریستالیزه می شود، این پدیده با پروتئین موجود در اشک ارتباط دارد. الگوی کریستالیزه شدن به ارتباط میان ترکیب پروتئین موجود در اشک و نیز اسمولاریتی آن بستگی دارد (شکل ۲۰). در این روش توسط یک میکروپیت از یک قطره اشک روی یک ظرف شیشه ای قرار داده می شود و توسط میکروسکوپ بررسی می شود و ارزیابی آن به صورت زیر است:

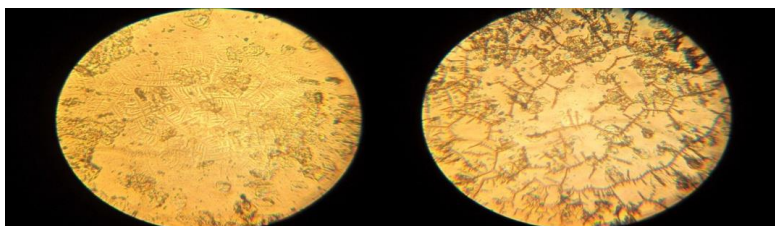
درجه ۱: یک الگوی واحد فرنینگ (سرخسی شدن) بدون وجود فاصله در کل قطره اشک که وضعیت نرمالی محسوب می شود.

درجه ۲: الگوی فرنینگ با شدت کمتر و با وجود فاصله کم تر بین آنها که وضعیت طبیعی محسوب می شود.

درجه ۳: الگوی فرنینگ ناقص که با فاصله های زیاد از یکدیگر جدا شده اند که وضعیت پاتولوژیک محسوب می شود.

درجه ۴: تنها گروه های جداگانه از کریستال ها دیده می شود که وضعیت پاتولوژیک است.

درجه ۵: هیچ شواهدی از فرنینگ وجود ندارد.



شکل ۲۰- در فرد با خشکی شدیدتر الگوی سرخس شکل در بررسی بیومیکروسکوپی اشک، کمتر دیده می شود.

فلوروفوتومتري (FLUOROPHOTOMETRY)

فلوروفوتومتري یک روش آزمایشگاهی است که می توان با آن میزان جریان بازتولیدی اشک را اندازه گیری کرد. میزان مشخصی از فلورسین در چشم ریخته می شود و در طول زمان میزان فلورسین اندازه گیری می شود. میزان از بین رفتن فلورسین بیان کننده میزان جریان و باز تولید اشک است با این روش می توان میزان حجم اشک را در هر لحظه با ریختن فلورسین محاسبه کرد (شکل ۲۱).

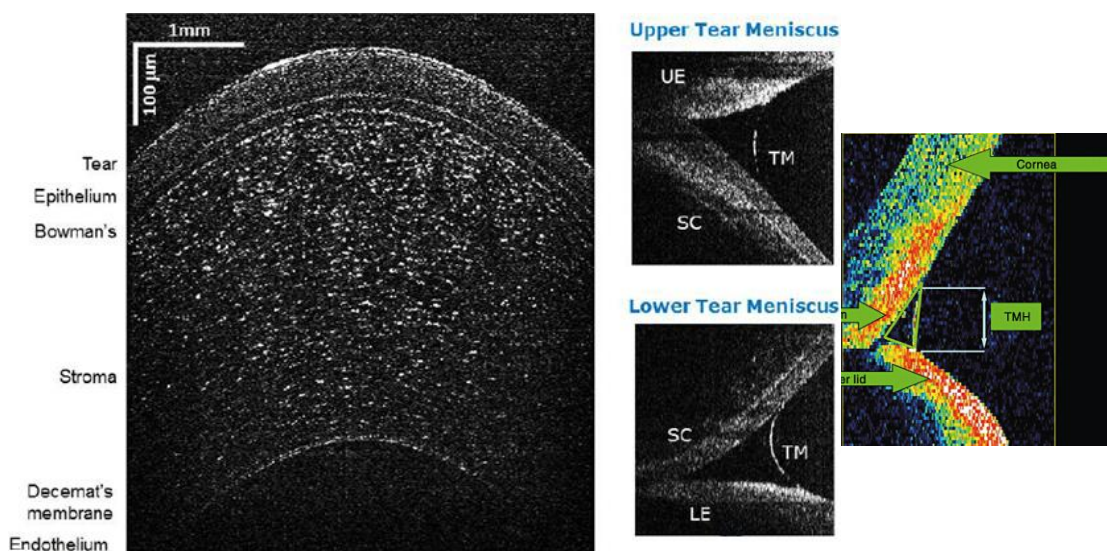


شکل ۲۱ - دستگاه فلوروفوتومتر

OCT

حفظ انسجام در اپیتلیوم قرنیه بستگی به ذخیره پیوسته اشک بر سطح چشم دارد. سندرم خشکی چشم بر اثر کاهش تولید اشک و یا بر اثر میزان نامتعارف تبخیر اشک می باشد. در بررسی ها ثابت شده است، توموگرافی منسجم نوری، دستگاه ارزشمندی در بررسی و ارزیابی تغییرات مورفولوژی است در مقایسه با روش های بافت شناسی مرسوم، این روش سبب می شود تا با بررسی و تجزیه و تحلیل های استاتیک به مشاهدات لحظه ای و پویا دست یابیم و همچنین این روش می تواند محل، عمق آسیب و نیز روند بهبودی در طول زمان را مورد بررسی قرار دهد. توموگرافی منسجم نوری یک آنالوگ چشمی به منظور انجام سونوگرافی پزشکی است. دامنه سیگنال های توموگرافی در شرایط بیماری خشکی چشم افزایش می یابد. قطر فیبریل ها، فاصله میان فیبریل ها و نیز نحوه سازمان دهی فیبریل های کلاژن استروما نقش مهمی در میزان شفافیت آن دارد، افزایش دامنه سیگنال های توموگرافی می تواند به دلیل تغییر ساختار استرومای قدامی باشد که

حاکی از تغییرات میزان آب سطح قرنیه و خشکی استروما است. همچنین می توان ارتفاع منیسک اشکی را بررسی کرد (شکل ۲۲).



شکل ۲۲- بررسی پلک ها و اندازه گیری ارتفاع هلال اشکی، ضخامت و حجم اشک با OCT

اسمولاریته (OSMOLARITY)

اسمولاریته به عنوان مهمترین فاکتور پاتوفیزیک در بیماری خشکی چشم شناخته شده است. اسمولاریته نرمال اشک $302 \pm 6/3$ (< 290 mOsmol/L) می باشد که در بیماری خشکی چشم تا حدود 350 mOsmol/L افزایش پیدا میکند (شکل ۲۳).

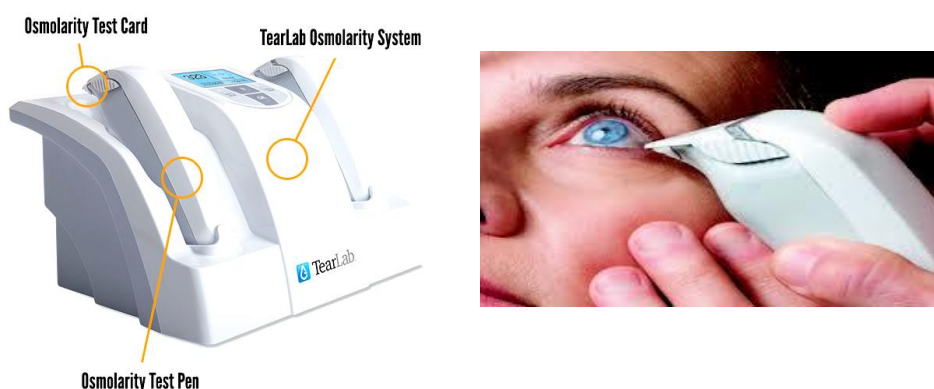


شکل ۲۳- عدد بیشتر نشاندهنده ی خشکی چشم بیشتری است.

افزایش اسمولاریته در لایه اشکی سبب تحریک آبشار التهابی در اپیتلیوم قرنیه و ملتحمه می شود فعال شدن پروتئین کیناز ها و فاکتور های نسخه برداری سیتوکین ها سبب تولید سیتوکین های پیش التهابی مانند $IL.1, IL.6, IL.8$ و $TNF\alpha$ و متالوپروتئیناز ها می شود. پاسخ التهابی سبب آپوئوز اپیتلیوم ملتحمه، قرنیه، غدد لاکریمال و نیز آسیب عصبی می گردد. افزایش اسمولاریتی به طور چشمگیری مطابق با رنگ پذیری رزبنگال و میزان استفاده از اشک مصنوعی می باشد و رابطه عکس با تولید اشک دارد. در تست شیرمر مشخص شده است اسمولاریتی مطابق با کمبود قسمت آبکی اشک و نیز خشکی چشم تبخیری است و بسیاری از محققان اعتقاد دارند این تست مهمترین تست تشخیصی در زمینه خشکی چشم است.

امروزه با کمک دستگاه دقیقی بنام TearLab می توان بصورت ابجکتیو و کمی میزان اسمولاریته اشک را اندازه گیری کرد. این دستگاه جهت تشخیص و درمان خشکی چشم بکار می رود و افراد استفاده کننده نیاز به تخصص خاصی ندارند.

جهت اندازه گیری اسمولاریته اشک تنها به کمتر از ۵۰ نانولیتراشک و ۱۰ ثانیه زمان نیاز است، بعد از کالیبره کردن دستگاه اشک از چشم جمع می شود که این کار توسط Tear Lab Chip انجام می شود که عملکرد آن جمع آوری اشک بدون تحریک سطح چشم و عمل اندازه گیری می باشد، این وسیله یکبار مصرف است و پس از استفاده دور انداخته می شود (Smolarity Test Card) (شکل ۲۴).



شکل ۲۴ - دستگاه اسمولاریتی TearLab: این دستگاه با باتری قابل شارژ شامل سه قسمت اسمولاریتی کارد، قلم مخصوص و سیستم اندازه گیری است که اعداد کمی از اسمولاریتی اشک را با دقت و سرعت بالایی فراهم می آورد.

سیستم اسمولاریته سیگنال های الکتریکی را به اندازه های کمی تبدیل کرده و نمایش می دهد. عدد مرزی برای این تست توسط شرکت سازنده تعیین می شود. در مطالعه ای که در این زمینه صورت گرفته است عدد مرزی را ۳۱۱ در نظر گرفته اند و بیان شده است اگر یک بار تست اسمولاریتی انجام شود با حساسیت ۹۵-۵۹٪ و ویژگی ۹۴-۸۴٪ تا میزان ۸۹٪ می توان افرادی که بیماری خشکی چشم دارند را پیش بینی کرد. نتایج

بدست آمده با این روش ممکن است با توجه به شرایط آزمایش تغییر کند و این مورد می تواند از نکات منفی آن باشد. شرایط موثر شامل:

۱. زمانی از روز که تست انجام می شود

۲. دمایی که تست در آن انجام می شود.

۳. رطوبت محل انجام و نیز اثر نور تاثیر بسزایی در این تست دارند.

۴. برداشتن اشک از هلال تحتانی زیرا اشک موجود در ناحیه اطراف قرنیه اسمولاریته کمتری دارد.

۵. باید از تحریک تولید اشک جلوگیری شود زیرا در این صورت (تحریک تولید اشک) اسمولاریته کمتری به دست خواهد آمد.

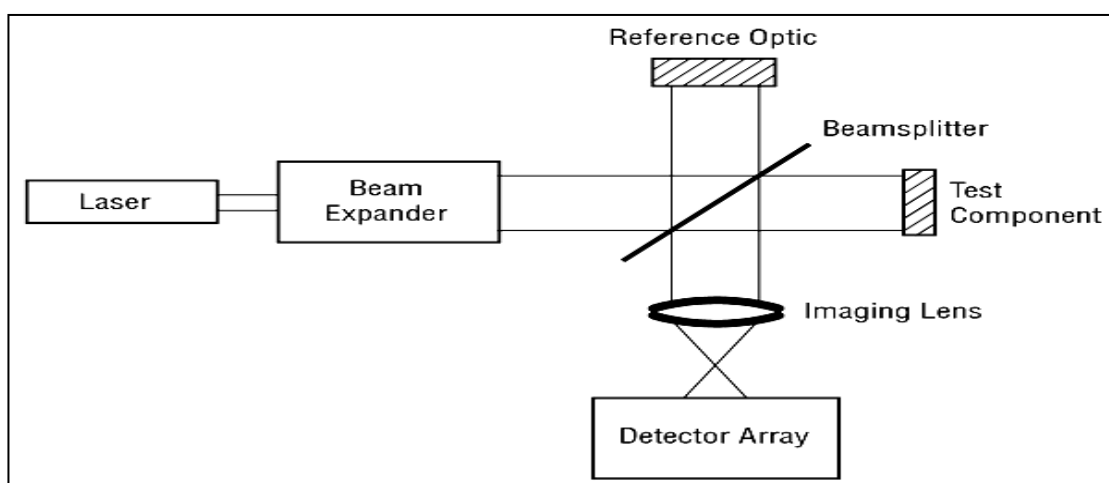
اندازه گیری اسمولاریته می تواند در افتراق بیماری خشکی چشم بر اثر کمبود لایه آبکی و افزایش تبخیر اشک موثر و تعیین کننده باشد، اسمولاریته در مواردی که افزایش تبخیر اشک وجود دارد بالاتر از موارد کمبود لایه آبکی است.

اینترفرومتری (interferometry)

اینترفرومتری روشی غیر تهاجمی جهت بررسی ضخامت و ویژگی های لایه لیپیدی است و به بررسی ویژگی های لایه اشکی می پردازد. لایه لیپیدی که در حالت طبیعی به صورت دینامیک وجود دارد، نقش اصلی در ثبات اشک را ایفا می کند. کاهش لیپید ترشحی از غدد میبومین به عنوان عامل اولیه داخلی موثر در افزایش تبخیر اشک شناسایی شده است. در حال حاضر بررسی لایه لیپیدی به صورت رایج و به عنوان تست تشخیصی در زمینه شناسایی و درمان خشکی چشم مورد استفاده قرار نمی گیرد که شاید به دلیل نبود دستگاه و یا کمبود مطالعات اثبات کننده ارتباط میان علایم و ویژگی های لایه لیپیدی باشد.

دستگاه اینترفرومتری از یک دیود تولید کننده نور سفید، سیستم دوربین دیجیتالی با وضوح تصویر بالا که قابل تنظیم می باشد و یک مونیتور رنگی تشکیل شده است (شکل ۲۵). بخش مشخصی از قرنیه که نزدیک به ۱ میلی متر بالاتر از هلال تحتانی اشک و پایین تر از حاشیه تحتانی مردمک است تحت تابش نور قرار می گیرد در واقع دستگاه طوری تنظیم می شود که نور منطقه ای با ارتفاع ۲/۵ میلی متر و عرض ۵ میلی متر را، بدون اینکه مستقیم تابیده شود (از ناراحتی و تحریک چشم که منجر به رفلکس تولید اشک می شود، جلوگیری می شود)، جهت بررسی و مشاهده آماده سازد، تمامی الگوهای که از نور تابیده شده بر سطح چشم به دست می آید به صورت تصویری رنگی بر روی مانیتور ایجاد می شود و از آن جهت تفسیر ضخامت لایه لیپیدی استفاده می شود.

بر اساس رنگ غالب حاصل از الگوی تداخل امواج نور که از منطقه مورد نظر به دست می آید تفسیر صورت می گیرد، به این ترتیب که اگر در طول انجام تست هیچ رنگی بر روی صفحه ظاهر نشود، ضخامت لایه لیپیدی ≥ 60 نانومتر برآورد می شود که نسبتاً نازک است و اگر بر روی صفحه رنگ پیدا شود، ضخامت لایه لیپیدی ≤ 75 نانومتر خواهد بود که به طور نسبی ضخیم است.



شکل ۲۵- دستگاه اینترفرومتر جهت بررسی لایه لیپیدی اشک

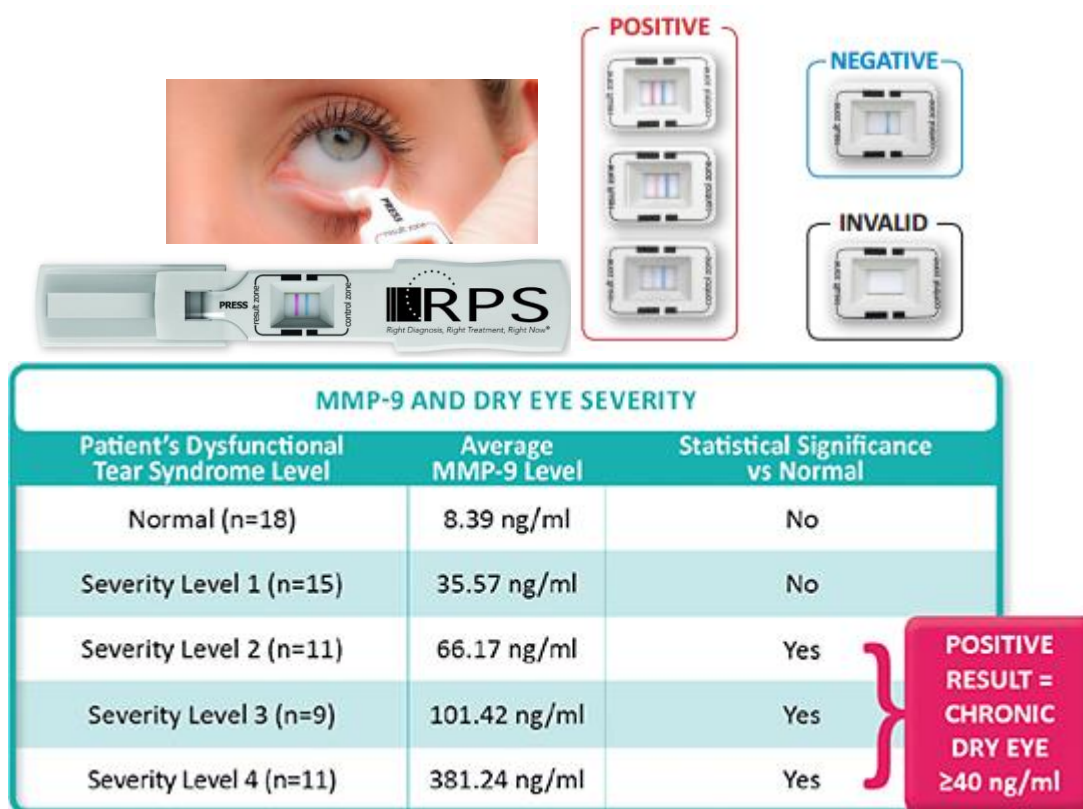
در زمان بررسی، بیمار بر روی محل مخصوص نشسته و چانه خود را در محل تعبیه شده قرار می دهد و به طور طبیعی پلک می زند در حالی که باید چشمانش را به هدفی که حدود ۳-۵ درجه بالای خط دید او می باشد متمرکز کند و در طول انجام تست از مالیدن چشمان خود به منظور جلوگیری از تحریک تولید لیپید از غدد میبومین، اجتناب

کند. هر فرد به مدت ۳۰-۶۰ ثانیه مورد بررسی قرار می گیرد که در این زمان به طور تقریبی تا ۵ بار پلک می زند، سپس با ظاهر شدن الگوی تداخل امواج تابیده شده ضخامت لایه لیپیدی بررسی می شود. مطالعات نشان داده اند که میان علائم خشکی چشم و ضخامت لایه لیپیدی ارتباط وجود دارد. لایه لیپیدی به طور پیوسته و کامل تمامی سطح چشم را پوشش نمی دهد و با هر بار پلک زدن وضعیت آن تغییر می کند بنابراین بررسی آن بسیار پیچیده خواهد بود و نشان داده شده است هر چه لایه لیپیدی نازک تر باشد احتمال بروز علائم خشکی چشم افزایش می یابد.

تست MMP-9 (InflammaDry, RPS)

این روش که جهت تشخیص خشکی چشم بکار می رود یک تست با حساسیت بالا و نیز ارزان قیمت می باشد و حدود ده دقیقه طول می کشد. قبل از اینکه بیماری علائم بالینی خود را نشان بدهد التهابات آغاز می گردند و سبب افزایش بی نظمی در سطح قرنیه می شوند. در این تست سطح بالای ماتریکس بیومارکر التهابی متالوپروتئیناز ۹ (شکل ۲۶) در اشک تعیین می شود. این آزمایش در چهار مرحله انجام می شود در ابتدا اشک توسط یک اپلیکاتور کوچک از پلک پایین جمع آوری می شود، در مرحله بعد وارد دستگاه شده و سپس تست اجرا می شود و در مرحله نهایی نتایج خوانده می شود.

ایجاد خط قرمز در قسمت نتیجه و خط آبی رنگ در قسمت کنترل نشان دهنده ی وجود التهاب است. اگر شدت قرمزی خط زیاد باشد نشان می دهد به احتمال زیاد میزان التهاب بسیار بالا است. بر اساس طبقه بندی DEWS اگر $\text{MMP-9} \geq 40 \text{ ng/ml}$ باشد نشان می دهد که حداقل بیمار در سطح ۲ خشکی چشم قرار دارد (شکل ۲۶).



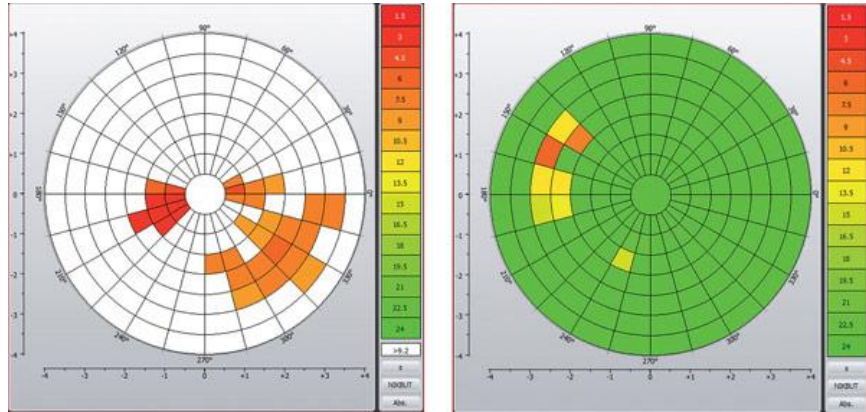
شکل ۲۶- سطح MMP-9 در اشک که جهت تشخیص خشکی چشم کمک می کند، وجود یک خط قرمز و شدت آن نشان دهنده میزان بالای التهاب است.

بررسی مقالات نشان داده است که وجود یا عدم وجود MMP-9 ممکن است میزان پاسخ دهی بیمار به درمان با سیکلوسپورین، داکسی سایکلین یا استروئید را نشان دهد، بنابر این می توان چگونگی درمان ضد التهابی را پیش بینی کرد. این روش در ترکیب با سایر روش های تشخیصی امکان تشخیص دقیق تر و برنامه ریزی های بهتر جهت مدیریت درمان را ارائه می دهد و روشی مفید برای نظارت در روند درمان و بهبودی بیمار است.

کراتوگراف (KERATOGRAPH)

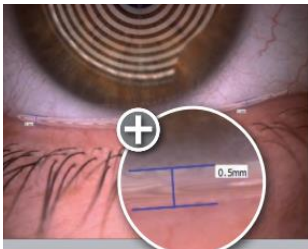
کراتوگراف یک تکنولوژی جدید غیر تهاجمی جهت تشخیص خشکی چشم است که در کمتر از ۳۰ ثانیه و بدون تماس با چشم انجام می شود و عملکرد اصلی آن بر اساس آنالیز اشک صورت می گیرد. کمیت و کیفیت فیلم اشکی با این روش قابل تعیین است و در صورت درمان بیماری با توجه به نقشه هایی که با این روش بدست می آید می توان نتایج قبل و بعد از درمان را با یکدیگر مقایسه کرد. زمان شکست اشک نیز به صورت غیر تهاجمی تری بررسی می شود. دستگاه جدید کراتوگراف اکولوس، برای تعیین کیفیت اشک تصاویری از پلک تحتانی گرفته و میزان ارتفاع هلال اشکی را جهت تشخیص خشکی چشم ناشی از نقص اکیوس^{۲۳} تعیین می کند (شکل ۲۷). همچنین ارزیابی حجم اشک نیز امکان پذیر است.

²³ The aqueous deficiency dry eye



شکل ۲۷- کیفیت اشک قبل و بعد از درمان .

با این دستگاه می توان لایه لیپیدی اشک را جهت تشخیص خشکی چشم تاشی از تبخیر اشک^{۲۴} به طور دقیق تری بررسی کرد لایه ی سالم و ضخیم از تبخیر سریع اشک جلوگیری می کند در غیر این صورت لایه اشکی ناپایدار می شود و رطوبت آن به سرعت کاهش می یابد و حدت بینایی تحت تاثیر قرار می گیرد. ارزیابی حرکت ذرات فیلم اشکی چگونگی ویسکوزیته اشک را تعیین می کند. این آزمایشات غیر تهاجمی و تکرار پذیر هستند و اجازه می دهند که درک بهتری جهت تشخیص و درمان خشکی چشم داشته باشیم.

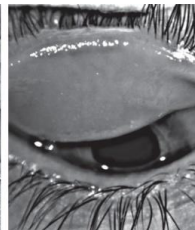


شکل ۲۸- ارزیابی ضخامت لایه لیپیدی که از لبه پلک تحتانی انجام می شود.

²⁴ The evaporative dry eye

میبوگراف (MEIBOGRAPHY)

غدد میبومین در پلک فوقانی و تحتانی لیپیدی را تولید می کنند که سبب پایداری لایه اشکی و جلوگیری از تبخیر می شود. در صورت نقص در این غدد، خشکی چشم ناشی از نقص غدد میبومین (MGD)^{۲۵} ایجاد می شود. اگر بیمار به آتروفی غدد میبومین دچار باشد کمپرس گرم در کاهش علائم بیماری تاثیری ندارد. برنامه دقیق درمان بیماری خشکی چشم زمانی میسر می شود که پزشک ابتدا به تشخیص درستی دست یابد بنابراین این ارزیابی غدد میبومین اهمیت ویژه ای دارد. در روش قدیمی این کار با افزایش نور و معاینه پلک پایین با اسلیت لمپ انجام می شد اما اکنون با استفاده از میبوگراف و اسکن غدد میبومین، تغییرات مورفولوژیک غدد به صورت دقیق تری امکان پذیر است. با استفاده از این روش بصورت غیر تماسی و با استفاده از مادون قرمز تصاویری از این غدد گرفته می شود. در شکل ۲۹ میبوگرافی با مادون قرمز نشان داده شده است. خطوط ریز کوتاه در پلک نشان دهنده ی سالم بودن این غدد است در صورتی که با وجود آتروفی غدد این خطوط بسیار اندک هستند و یا دیده نمی شوند.



شکل ۲۹ - دستگاه کراتوگراف
اکولوس 5M سمت راست
نقص در غدد میبومین و در
سمت چپ غدد طبیعی دیده
می شود

²⁵ Meibomian Gland Dysfunction

LACRYDIAG

این ابزار جهت بررسی و آنالیز اشک جهت تشخیص خشکی چشم بکار می رود. با کمک این روش در مدت ۴ دقیقه می توان کیفیت و کمیت لایه اشک را بررسی کرد (شکل ۳۰). همچنین ارزیابی ثبات لایه اشکی در لایه موسین (Break Up Time) و آنالیز لایه اکيوس نیز امکان پذیر است. از مزایای دیگر این ابزار بررسی کیفی و کمی غدد میبومین است. نتایج حاصله براحتی قابل مطالعه و تفسیر هستند.



شکل ۳۰- دستگاه لاکری دیاگ برای بررسی اشک و غدد میبومین بکار می رود.

اسکن اشک (TearScan MicroAssay System)

در این روش پیشرفته، میزان سطح لاکتوفرین (علامت خشکی چشم) و IgE (علامت وجود آلرژی) اندازه گیری می شود. این ابزار به تشخیص خشکی چشم از حالات آلرژیک

کمک می کند. روش کار بدین ترتیب است که حدود ۰/۵ میلی متر اشک از طریق یک میکروپیت جمع آوری می شود و سپس با ارزیابی میکرونی میزان بیومارکر در نمونه کوچک اشک اندازه گیری می شود (شکل ۳۱). زمان آزمایش برای لاکتوفرین کمتر از ۲ دقیقه و برای IgE تقریباً ۵ دقیقه است. در مصرف کنندگان لنز های تماسی سطح پایین لاکتوفرین نشانه هایوکسی و یا التهاب ملتحمه است و سطح بالای آن نشانه مصرف بیش از اندازه است. همچنین سطح بالای IgE نشان دهنده ی احتمال خطر^{۲۶} GPC و یا عفونت است.



شکل ۳۱- با روش اسکن اشک نمونه ایی از اشک از طریق میکروپیت جمع آوری و آنالیز می شود.

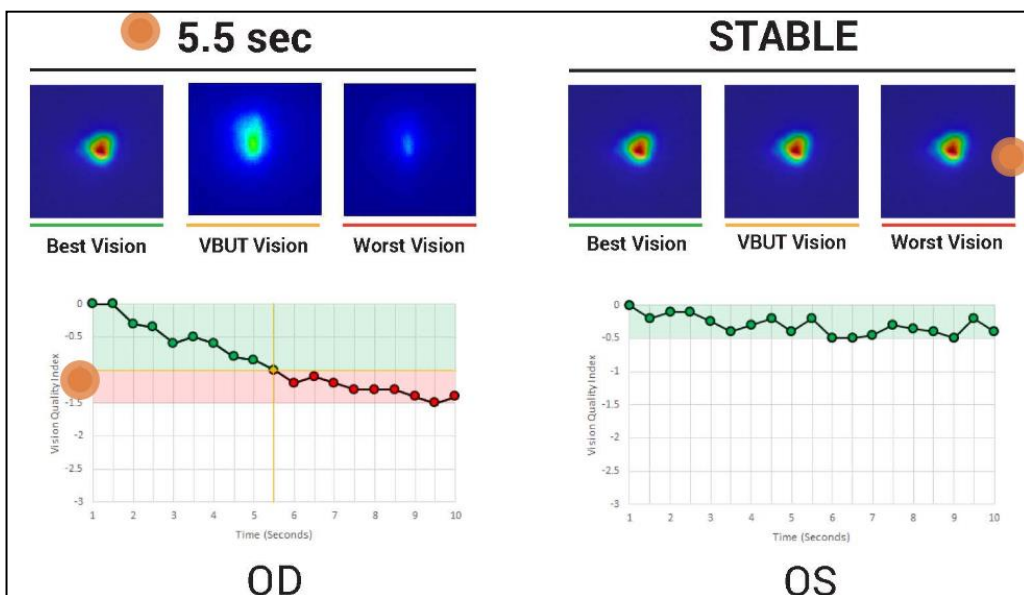
HD ANALYZER

این دستگاه در سال ۲۰۱۷ معرفی شد و ابزاری غیر تهاجمی است که بصورت ابجکتیو فیلم اشکی و تغییرات بینایی ناشی از خشکی چشم را اندازه گیری می کند. اندازه گیری زمان تغییرات بینایی (VBUT)^{۲۷} رضایت بیماران را پس از درمان در پی خواهد داشت.

²⁶ Giant Papillary Conjunctivitis

²⁷ Visual Break-Up Time

این ابزار تنها دستگاهی است که در مدت یک دقیقه با تجزیه و تحلیل فیلم اشکی کاهش حدت بینایی ناشی از فیلم اشکی ضعیف را تشخیص می دهد و بدین ترتیب می تواند اثر بخشی درمان بیماری خشکی چشم را معین کند. صفحه لمسی مانیتور دستگاه به راحتی انجام کار و توضیحات لازم برای بیماران کمک می کند. این وسیله علاوه بر کمک برای تشخیص خشکی چشم، در جراحی کاتاراکت و جراحی های عیوب انکساری تخمین حدت بینایی بیماران پس از عمل را نشان می دهد و در نتیجه به بیمار برای تصمیم گیری سریع تر جهت پذیرش درمان کمک می کند.

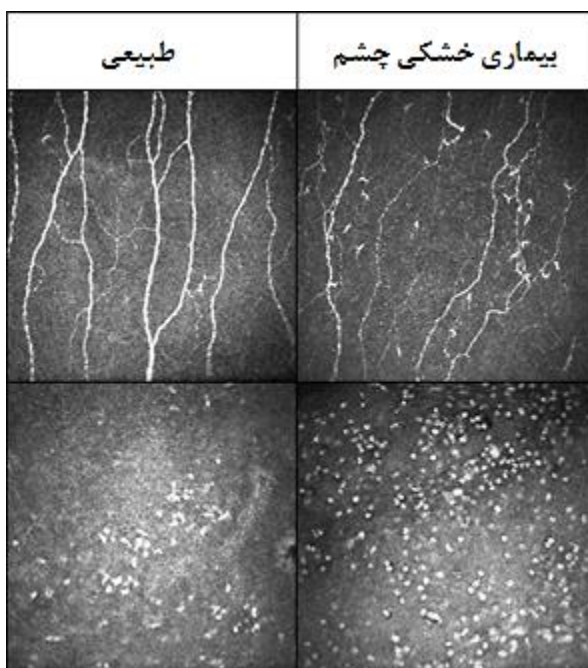


شکل ۳۲- با استفاده از HD ANALYZER کاهش حدت بینایی ناشی از ضعف فیلم اشکی تعیین می شود. در این فرد چشم چپ دارای فیلم اشکی با ثباتی است که به رنگ سبز نشان داده شده است.

میکروسکوپ کانفوکال (CONFOCAL MICROSCOPY)

میکروسکوپ کانفوکال یک ابزار غیر تهاجمی با وضوح بسیار بالا است که تصویربرداری از قرنیه ی زنده را در سطح سلولی فراهم می آورد. در این روش سلول های اپتلیال قرنیه، کراتوسیت ها ، سلول های اندوتلیال، اعصاب، ساختار غدد میبومین و سلول های ایمنی قابل بررسی هستند (شکل ۳۳) بطوریکه بسیاری از این ها با اسلیت لمپ قابل بررسی و مشاهده نیستند. مطالعات اخیر با این روش به فهم بیشتر بیماری خشکی چشم و علل آن کمک زیادی کرده اند بطوریکه می توان تغییرات سلولی در این بیماران را در طول زمان با دقت بیشتری ارزیابی کرد. این روش ممکن است به پیش بینی بیماری خشکی چشم و درمان آن کمک کند. تشخیص بیماری در مراحل اولیه و دسته بندی بیماران جهت معاینات بالینی، نظارت بر اثر بخشی درمان از مهم ترین دستاورد های استفاده از

این روش هستند.



شکل ۳۳- تراکم بالایی از سلول های دندریتیک اپتلیال و سلول های ایمنی اپتلیال ملتحمه و چگالی کمتری از اعصاب در بیماری خشکی چشم نسبت به فرد طبیعی دیده می شود.

فصل ۸ - ضایعات قرنیه ناشی از خشکی چشم

بیماری خشکی چشم عملکرد محافظ های طبیعی چشم را مختل می کند و منجر به ناپایداری فیلم اشکی، کاهش اشک و ایجاد ضایعاتی در قرنیه و ملتحمه می شود. در این بخش به مهم ترین ضایعات قرنیه ای ناشی از خشکی چشم پرداخته شده است.

کراتیت رشته ای^{۲۸}

بیماری کراتیت رشته ای یک بیماری مزمن و عود کننده در قرنیه است که ممکن است به ندرت ملتحمه را درگیر کند. بیماران احساس جسم خارجی، درد مزمن، قرمزی چشم، اشک ریزش، ترس از نور و بلفارواسپاسم را تجربه می کنند که با پلک زدن تشدید می شود. در معاینه با اسلیت لمپ رشته های متعدد چسبیده به قرنیه و کدورت غشاء پایه دیده می شود. تا به امروز مطالعات در مورد این بیماری محدود به بررسی آسیب شناسی پایه آن بوده است و پاتوژنز دقیق آن مشخص نیست. اما گزارشات نشان داده اند که این بیماری با انواع بیماری های سطحی چشم مانند خشکی چشم، کراتیت اکسپوژر، کراتوکونجکتیویت، آسیب ساقه مغز، زخم های قرنیه ای راجعه، بستن چشم به مدت طولانی، پتوزیس و انحرافات با زاویه زیاد مرتبط بوده است.

²⁸ Filamentary Keratitis

این بیماری اغلب بدلیل خشکی چشم ایجاد می شود و سپس رشته هایی را در قرنیه ایجاد می شود (شکل ۳۴). در این بیماری به دلیل کاهش تولید قسمت آبکی اشک، نسبت موکوس به اکیوس افزایش می یابد که ممکن است این امر بدلیل افزایش ترکیبات موسینی نیز بوجود بیاید. این تغییرات در فیلم اشکی زمینه ساز تشکیل رشته های موکوییدی است. موسین به اپتلیوم های معیوب متصل می شود و رشته های اپتلیالی سست به رشته های موسین سطحی می چسبند. این اتصالات ممکن است از چسبندگی های کوچک تا رشته های بلند باشند و سبب تحریک و ناراحتی می گردند. در پاتوژنز این بیماری عقیده بر این است که آسیب به اپتلیوم یا غشاء پایه و یا لایه بومن سبب گسترش رشته های کراتیتی می شوند.

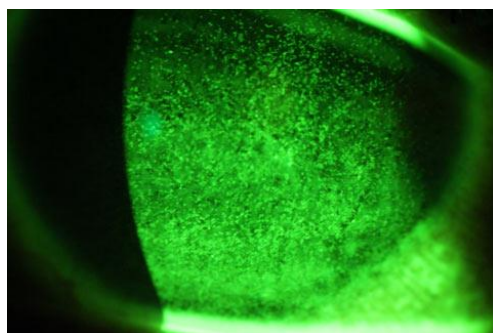


شکل ۳۴ - کراتیت رشته ای ناشی از خشکی چشم

آنالیز قرنیه این بیماران سلول های التهابی و فیروپلاست ها را در زیر اپتلیوم پایه نشان داده است. استفاده از لوبریکانت ها در بیماران خشکی چشم می تواند از ایجاد این رشته ها جلوگیری کند. همچنین استفاده از لنز های تماسی بانداژ به همراه قطره های اشک مصنوعی و آنتی بیوتیک های موضعی و در موارد شدید جراحی و برداشتن دستی رشته ها برای درمان این بیماری توصیه می شود خوشبختانه پیش آگهی درمان این بیماری امیدوار کننده است.

فرسایش نقطه ای اپتلیوم (PEE)^{۲۹}

فرسایش نقطه ای در اپتلیوم قرنیه که با قرمزی چشم، ترس از نور، اشکریزش و احساس جسم خارجی همراه است. وجود این بیماری اغلب نشانه ای از خشکی در سطح چشم است و در نواحی درگیر از دست دادن سلول های اپتلیوم دیده می شود و رنگ گرفتگی قرنیه با فلورسین در اسلیت لمپی با نور آبی کبالت دیده می شود (شکل ۳۵).



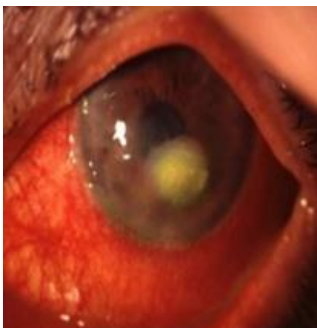
شکل ۳۵ - فرسایش نقطه ای اپتلیوم قرنیه ناشی از خشکی چشم

چگونگی توزیع فرسایش های نقطه ای در اپتلیوم قرنیه می تواند اطلاعاتی مربوط به دلایل بیماری بدهد. وجود PEE در نواحی تحتانی قرنیه می تواند ناشی از اکسپوژر، بلغاریت مزمن و یا ترکیازیس باشد. استفاده از اشک مصنوعی به همراه آنتی بیوتیک های موضوعی جهت درمان توصیه می شود.

²⁹ Punctate epithelial erosions

کراتیت میکروبی^{۳۰}

تحقیقات نشان داده اند بیماری خشکی چشم می تواند خطر ابتلا به عفونت قرنیه را افزایش دهد (شکل ۳۶). در بررسی ارتباط بین خشکی چشم و عفونت میکروبی عامل اصلی کاهش کمیت و کیفیت فیلم اشکی است که سبب تغییرات در سلول های محافظتی و کاهش محافظت از سطح چشم می گردد. از طرف دیگر این بیماری اغلب سبب اختلال در اپتلیوم و راهی برای ایجاد حمله های میکروبی می گردد. در یک بررسی گذشته نگر از سوابق پزشکی بیماران مشخص شد که ۵/۸٪ از بیماران با کراتیت میکروبی یک بیماری سطحی چشم به عنوان عامل مستعد کننده دارند و در مطالعه دیگری ۱۸٪ این افراد دارای کراتیت میکروبی بودند با اینحال مصرف کنندگان لنز تماسی شایع ترین عامل خطر برای ابتلا به کراتیت (۲۲٪ بیماران) هستند. بنابر این مدارکی وجود دارد که نشان می دهد بیماری خشکی چشم هم می تواند خطر ابتلا به کراتیت باکتریایی را افزایش دهد اما به نظر می آید برای تاکید بیشتر در ارتباط این دو بیماری شواهد بیشتر با تحقیقات پیشرفته تری لازم است.

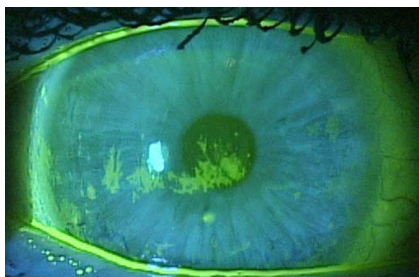


شکل ۳۶- کراتیت میکروبی (استافیلوکوک) همراه با خشکی چشم

³⁰ Infectious Keratitis

کراتیت اکسپوژر^{۳۱}

این بیماری بدلیل در معرض قرار گرفتن سطح چشم و قرنیه به مدت طولانی در محیط خارج بوجود می آید و می تواند منجر به زخم و کراتیت میکروبی قرنیه شود. پلک ها و فیلم اشکی در حالت عادی از قرنیه محافظت می کنند و عوامل متعددی از جمله پلک زدن مناسب و بسته بودن کامل پلک ها هنگام خواب به توزیع مناسب اشک کمک می کنند و اختلال در نحوه پلک زدن سبب نقص اپتلیومی و از بین رفتن یکپارچگی آن می شود. اگر این بیماری درمان نشود منجر به ایجاد خشکی چشم می گردد (شکل ۳۷) و قسمتی از قرنیه که درگیر بیماری می شود باید با مرطوب کننده ها محافظت گردد.



شکل ۳۷ - رنگ گرفتگی قرنیه در نواحی در معرض قرار گرفته

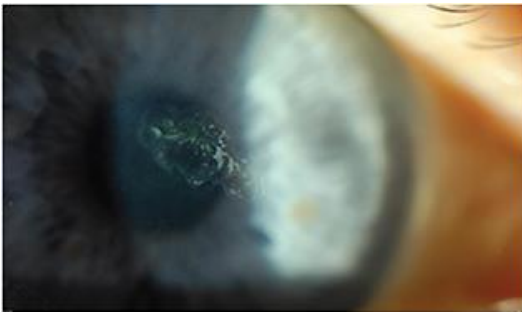
شده همراه با خشکی چشم شدید

از علائم بیماری پلک زدن ناکافی، لگافتالموس، کاهش فیلم اشکی، کاهش زمان TBUT و در موارد شدید ادم قرنیه، نازکی و زخم قرنیه است. در موارد شدید بیماری از استروئید ها، لنزهای بانداژ یا لنزهای صلبیه ای و تارسورافی استفاده می شود.

³¹ Exposure Keratitis

خراش های راجعه قرنیه ای^{۳۲}

فرسایش راجعه قرنیه یک بیماری عود کننده ناشی از شکستگی لایه اپتلیوم قرنیه است که خشکی چشم، تروما، دیستروفی های قرنیه، دیابت و روزاسه چشمی یکی از مهم ترین عوامل خطر این بیماری شمرده می شوند. بیمار با درد ناگهانی، حساسیت به نور و اشک ریزش مراجعه می کند. بسته به اینکه بیماری در فاز حاد یا مزمن باشد قابل درمان است. در مراحل اولیه بیماری از مرطوب کننده ها و اشک مصنوعی استفاده می شود و در مراحل پیشرفته تر از آنتی بیوتیک ها و یا جراحی استفاده می شود.



شکل ۳۸ - خراش قرنیه ای در خشکی چشم

درمان های محافظتی شامل استفاده از لنز های بانداز و بستن چشم است. لنز های بانداز ممکن است بسته به شرایط بیمار ۸-۲ هفته استفاده شود. در سندرم خشکی چشم برای جلوگیری از فرسایش حاد قرنیه از بستن چشم همراه با پلاگ کلاژنی استفاده می شود.

³² Recurrent corneal erosion

فصل ۹- درمان های طبی خشکی چشم

از آنجا که بیماری خشکی چشم (DED) یک بیماری چند علتی است درمان های مختلفی نیز برای آن وجود دارد. اما نکته مهم این است که بعضی از این روش ها بصورت موقتی بیماری را درمان می کنند و درمان واقعی خشکی چشم هنوز چالش برانگیز است. درمانی بهتر است که موثرتر و با عملکرد طولانی تری داشته باشد. درمان های دارویی و غیر دارویی زیادی برای بهبود بیماری وجود دارد.

- بهداشت پلک و عوامل محیطی:

اولین کاری که می توان برای درمان بیماری انجام داد این است که بیمار باید از عوامل تشدید کننده محیطی بیماری مانند گرد و خاک، دود سیگار و در معرض قرار گیری باد دور شود. تغییر سبک زندگی یا تغییراتی در محل کار می تواند در کاهش این عوامل کمک کننده باشد. به عنوان مثال در هنگام خواندن یا نوشتن یا استفاده از رایانه به چشم خود استراحت دهید و سطح مانیتور خود را پایین تر بیاورید بطوریکه سطح نگاه شما به سمت پایین باشد. به طور مرتب پلک بزنید و تمرین تند پلک زدن را انجام دهید. در صورت امکان دارو هایی را که سبب افزایش خشکی چشم می شوند استفاده نکنید. شستشوی مرتب مژه ها و استفاده از کمپرس گرم از ایجاد کلونی های باکتریایی جلوگیری کرده و موکوس و لیپید و عملکرد غدد میبومین را بهتر می کند و از تولید چربی اضافی جلوگیری می کند. ماساژ پلک ها (اسکراپ) در محل اتصال میان پوست و

ملتحمه پلکی جهت تمیز کردن لبه پلک ها بسیار مفید است و سبب باز کردن مسیر خروجی غدد میبومین، برداشتن آلودگی های محیطی و نیز دنا توره کردن ترشحات می شود. این روش در افراد با بلفاریت خفیف یا التهاب در غدد میبومین روش مناسبی است و سبب خروج ترشحات جدید غدد میبومین از مجرا ها می شود.

- عوامل ایجاد افزایش رطوبت:

یکی از روش هایی که علائم و ناراحتی ناشی از بیماری را تسکین می دهد استفاده از عواملی است که به افزایش رطوبت سطحی چشم از طریق جلوگیری از تبخیر اشک و یا تخلیه ی آهسته آن کمک می کند.

استفاده از عینک- با کمک عینک های طبی یا آفتابی می توان از تبخیر اشک جلوگیری کرد و از این طریق رطوبت اطراف چشم حفظ می گردد. این کار با افزودن یک شیلد در قسمت بالا یا اطراف عینک طبی و یا با استفاده از عینک های آفتابی امکان پذیر است. عینک های نیمه سختی طراحی شده اند که می توانند فقط اطراف یک چشم را پوشش دهند که مناسب استفاده در زمان خواب و یا در افرادی که خشکی چشم یک طرفه دارند مناسب می باشد. اگرچه ممکن است از نظر زیبایی برای افراد قابل پذیرش نباشد.

استفاده از لنز های تماسی درمانی (بانداز)- در خشکی چشم شدید زمانی که بقیه روش های درمانی موثر نباشد استفاده از لنز تماسی می تواند در حفظ فیلم اشکی موثر

باشد. در افرادی که حتی پلک زدن عادی سبب آسیب به اپیتلیوم قرنیه می شود یا در زمانی که اپیتلیوم قرنیه به طور ضعیفی به غشا پایه وصل است، می توان از این روش استفاده کرد. لنزهای سیلیکون هایدروژل با اکسیژن رسانی بالا و درصد آب کمتر توصیه می شود. درصد آب کمتر سبب می شود دهیدراته شدن و ازدست دادن آب لنز کمتر صورت بگیرد.

تارسورافی - در مراحل پیشرفته بیماری از این روش با نزدیک کردن پلک ها به یکدیگر استفاده می شود و به سه صورت امکان پذیر است:

بصورت کوتاه مدت - استفاده از چسب های مخصوص برای چند روز استفاده و یا استفاده از سم بوتولینیوم به طور متوسط برای ۱۶ روز

استفاده از بخیه های موقتی - ۶ تا ۴ هفته و یا

تارسورافی دائمی - لبه های پلک به طور دائمی به یکدیگر دوخته می شوند.

در بیشتر بیماران به منظور کاهش تبخیر و اکسیژن رسانی بیشتر به قرنیه، باریک کردن شکاف بین پلکی فقط با نزدیک تر کردن بخش های خارجی پلک ها به یکدیگر انجام می گیرد. اگر این روش موثر نباشد روش بستن کامل توصیه می شود. در یک مطالعه تحقیقاتی ۷۷ بیمار که تارسورافی شده بودند در ۱۸٪ افراد چسبندگی پلک بالا و پایین پس از برداشتن تارسورافی بوجود آمد و در عده ی کمی هم ترکیازیس اعلام شد. بیشتر مشکلات در افرادی بوده است که تارسورافی دائمی داشته اند.

- استفاده از مکمل های اشکی:

قطره های اشک مصنوعی - این مکمل ها در تمامی مراحل بیماری می توانند به تنهایی (در مراحل خفیف تا متوسط بیماری) یا به صورت ترکیبی (در مراحل متوسط تا شدید بیماری) با دیگر روش های درمانی استفاده شوند. اکثر این مکمل های اشکی به عنوان روان کننده یا لوبریکانت عمل می کنند و یا ممکن است جایگزین اشک مصنوعی شوند و به عنوان رقیق کننده ی مواد ضد التهابی، کاهش اسمولاریتی اشک و یا به عنوان عوامل محافظی در برابر استرس های اسمزی باشند. طیف گسترده ای از این مکمل ها به صورت (OTC) در دسترس همه قرار دارد. این مواد با توجه به وجود یا عدم وجود مواد نگهدارنده، ترکیبات الکترولیتی، اسمولاریتی، خاصیت چسبندگی (ویسکوزیتی) و سازگاری که دارند می توانند متفاوت باشند. اگرچه قطره های اشک مصنوعی می توانند علائم بیماری را کاهش دهند اما شواهدی مبنی بر اینکه بتوانند التهابات ناشی از بیماری را از بین ببرند وجود ندارد. بطور کلی استفاده از روان کننده ها و یا قطره اشک مصنوعی جهت حفظ رطوبت چشم توصیه می شوند. پلی وینیل الکل، پلی وینیل پوولیدون و پلی وینیل ساکارید از جمله موادی هستند که در تثبیت اشک در بیماران با خشکی چشم متوسط تا شدید موثر بوده اند.

روان کننده ها (Lubricants)



امروزه روان کننده ها شایع ترین روش درمانی بیماری خشکی چشم هستند که مکانیسم عمل آن ها به درستی مشخص نیست ولی ممکن است اثر مفید آنها بدلیل افزایش حجم اشک،

تثبیت لایه اشکی، محافظت از سطح چشم بدلیل کاهش میزان سایش پلک ها بر سطح چشم باشد. فرمول های متفاوتی از اشک های مصنوعی در دسترس می باشد که مکانیسم متفاوتی دارند و از آن ها برای درمان انواع خشکی چشم در مراحل اولیه تا متوسط استفاده می شود.



نوع یکبار مصرف قطره های اشک مصنوعی نیز موجود است. پلیمر های هیدروژل جزء اصلی قطره های اشک مصنوعی است که سبب جذب و نگهداری مایع می شود.

این قطره ها ممکن است حاوی مشتق هایی از سلولز مانند هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، کربوکسی متیل سلولز، هیدروکسی پروپیل گوارو هیالورونیک اسید باشند. افزایش ویسکوزیته اشک با این ترکیبات، سبب افزایش میزان پایداری اشک می شود و این امر گاهی با تاری دید به هنگام استفاده از آن ها همراه است.

ویژگی های قطره های اشک مصنوعی



لوبریکانت: در ساخت، ویسکوزیته، طول مدت اثر، وجود و نوع نگهدارنده،

اسمولاریته و PH متفاوت هستند. ترکیب اصلی اشک مصنوعی پلیمر هیدروژل است.

ویسکوزیته: پلیمر ها ویسکوزیته (چسبندگی) قطره های اشک مصنوعی را افزایش می دهند و سبب تشدید چسبندگی آن به لایه موسین اشک می شوند، وجود هیالورونیک اسید ممکن است بهبودی زخم را تسهیل کند. انواع قطره ها با ویسکوزیته مختلف وجود دارند (شکل ۳۹) اما نکته قابل توجه این است که افزایش ویسکوزیته سبب افزایش زمان باقی ماندن اشک بر سطح چشم می شود ولی ممکن است سبب اختلال دید شود، در نتیجه توصیه می شود از قطره های اشک مصنوعی با ویسکوزیته پایین در طول مدت روز استفاده شود و از انواع با ویسکوزیته بالا مانند پماد ها و ژل های چشمی در زمان خواب استفاده شود.



شکل ۳۹- قطره لوبریکانت با خاصیت چسبندگی بیشتر ماندگاری بیشتری در چشم دارد.

قطره های اشک مصنوعی با مواد نگهدارنده:

قطره های اشک مصنوعی بدون مواد نگهدارنده در ویال های کوچک کمتر از ۰/۵ میلی لیتری فروخته می شوند در حالی که قطره های اشک با نگهدارنده در قوطی های پلاستیکی ارائه می شوند و این ترکیبات سبب می شود تا بتوان مدت زمان طولانی آن ها را به دور از یخچال تا حدود ۱ ماه نگهداری کرد. مشکل اصلی در استفاده از ترکیبات حاوی نگهدارنده امکان حساسیت افراد به این مواد است مخصوصا در مواردی که فرد در روز بیش از ۶ بار به صورت طولانی مدت از آن استفاده نماید. کلراید بنزالکونیوم و کلروبتانل مواد نگهدارنده ای هستند که ممکن است به اپیتلیوم قرنیه آسیب بزنند و علایمی شبیه خشکی چشم را بوجود بیاورند، مواد نگهدارنده جدید تر مانند سدیم بورات، سدیم کلریت ممکن است اثرات مضر کمتری برای سطح چشم داشته باشند، در مقایسه با کلراید بنزالکونیوم، قطره های بدون نگهدارنده در ریسک آلودگی بیشتری قرار دارند و بنابراین باید در طی زمان کوتاهی استفاده شوند. بنابراین قطره های بدون نگهدارنده به بیمارانی خشکی چشم شدید دارند و نیاز به تکرار زیاد استفاده از قطره ها در طول روز دارند تجویز می شود. علاوه بر قطره های چشمی انواع ژل ها، پماد ها و اسپری ها هم وجود دارند که ممکن است حاوی مواد نگهدارنده باشند (جدول ۱۳).

جدول ۱۳- ژل ها، پماد ها و اسپری هایی که برای درمان سندرم های مربوط به نقص اشک بکار می روند.

نام محصول	اجزای فعال	شکل محصول	نگهدارنده
Gen Teal® Gel	0.3% HPMC Carbopol 980	Gel	Preserved-form GenAqua®
Tears Again® Night & Day Gel	1.5%CMC	Gel	Dissipate (stabilized oxyborate complex)
Hylo® -Gel	0.2% hyaluronic acid	Gel	None
Visco Tears® Liquid Gel	0.2% carbomer 980	Gel	None
Liquivisc™	0.25% carbomcr	Gel	BAK
Liposic®	974P	Gel	None
Soothe® Lubricant Eye Ointment	0.2% carbomer 980 20% mineral oil 80%white petrolatum	Ointment	None
Akwa® Tears Ointment	15% mineral oil 83% white petrolatum	Ointment	None
Rugby® Artificial Tear Ointment	15% mineral oil 83% white petrolatum	Ointment	None
Puralube® Ointment	15% mineral oil 85% white petrolatum	Ointment	None
Lubrifiresh™ PM	15% mineral oil 83% white petrolatum	Ointment	None
Refresh PM® Ointment	42.5% mineral oil 57.3% white petrolatum	Ointment	None
Tears Naturale® PM	56.8% white petrolatum 42.5% mineral oil	Ointment	None
Refresh Lacrilube®	42.5% mineral oil 56.8% white petrolatum	Ointment	Chlorobutanol
Systane® Nighttime Ointment	3% mineral oil 94% white petrolatum	Ointment	None
Clarymist™	1.0% woy lecithin	Spray	Phenoxyethanol
Actimisit™	1% woy Lecithin	Spray	Phenoxyethanol
Tears Again®	1.4% PVA	Spray	Oissip.i.ce (stabilized oxyborate complex)
Nature's Tears®	Bio-Logic Aqua® tissue-culture grade water	Spray	None
Vizulize Dry Eye; Eye Mist	0.10% hyaluronate	Spray	N-IG
Lacrisert®	5 mg HPMC	Insert	None

Notes: 'Both preserved and preservative-free formulations commercially available; 'Prescription-only ophthalmic insert. Manufacturers are as follows: Gen Teal®, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, USA; Tears Again®, OcuSoft, Rosenberg, TX, USA; Hylo®-Gel, URSAPHARM, SaarbnJcken, Germany; Viscotears®, Novartis Pharmaceuticals; Liquivisc™, URSAPHARM; Liposic®, Bausch & Lomb Incorporated, Bridgewater, NJ, USA; Soothe®, Bausch & Lomb Incorporated; Akwa®, Akom, Incorporated, Lake Forest, IL, USA; Rugby®, Rugby Laboratories, Livonia, MI, USA; Puralube®, Fougere Pharmaceuticals Inc., Melville, NY, USA; Lubrifiresh™, Major Pharmaceuticals, Livonia, MI, USA; Refresh®, Allergan, Irvine, CA, USA; Systane®, Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA; Clarymist™, Savant Distribution, Leeds, UK; Actimist™, Reckitt Benckiser pie, Berkshire, UK; Nature's Tears®, Bio-Logic Aqua Technologies, Grants Pass, OR, USA; Lacrisert™, Valeant Pharmaceuticals North America LLC, Bridgewater, NJ, USA; GenAqua®, Novartis Ophthalmics, East Hanover, NJ, USA; Tears Again®, OcuSoft; Vizulize Dry Eyes Eye Mist, Butterflies Healthcare, Banbury, OX, UK; Bio-Logic Aqua®, Bio-Logic Aqua Technologies. Abbreviations: BAK, benzalkonium chloride; CMC, carboxy methylcellulose; HPMC, hydroxypropyl methylcellulose; N-IG, N-hydroxymethylglycinate; PV A, polyvinyl alcohol.

اسمولاریته:

قطره های لوبریکانت، محلول های الکترولیتی همراه با بافر های مختلف هستند که سبب ایجاد محلول با اسمولاریته های مختلف می شوند. حجم آب ممکن است در نتیجه دما تغییر کند بنابراین اسمولاریته با تغییر دما، دستخوش تغییر قرار می گیرد و تغییر اسمولاریته ممکن است به عنوان یک علامت تشخیصی مناسب اولین علامت آغاز خشکی چشم باشد. از ویژگی های شایع خشکی چشم آسیب اپیتلیال قرنیه و ملتحمه می باشد و ممکن است بر اثر افزایش اسمولاریته لایه اشکی القا شده باشد که در این موارد می توان از قطره اشکی با اسمولاریته پایین تر به منظور درمان استفاده کرد.

PH

میزان مناسب در افراد نرمال $6/2 \pm 0/2$ تا $7/5 \pm 0/2$ می باشد، تفاوت و تغییر PH اشک به فاکتور های مختلفی ارتباط دارد که شامل تفاوت در میزان اشباع دی اکسید کربن یا لیپید ترشحی از غدد میبومین می باشد. بیماران ممکن است به هنگام استفاده از قطره اشک مصنوعی دچار تجربه احساس درد ناگهانی در سطح چشم شوند که به دلیل تفاوت میان PH چشم و قطره اشک مصنوعی است، پس از ریختن قطره اشک، سطح چشم به مرور به آن عادت می کند و بدلیل اینکه تعیین و اندازه گیری میزان PH سطح چشم در ابتدای تجویز اشک مصنوعی رایج نیست می توان به بیمار پیشنهاد کرد که قطره های اشک مصنوعی متفاوتی را امتحان کند تا مناسبترین محلول را برای خود انتخاب کند. از طرف دیگر استفاده از لنز های تماسی نیز ممکن است سبب کاهش میزان PH شود که

در واقع در پاسخ به کاهش میزان اکسیژن و افزایش دی اکسید کربن بروز می کند. سطح

اسمولاریته و PH در انواع قطره ها ممکن است متفاوت باشد (جدول ۱۴).

جدول ۱۴- سطح اسمولاریته و PH در انواع محصولات مربوط به درمان خشکی چشم

محصولات	ترکیبات فعال	نگهدارنده ها	PH*	اسمولاریته*
Bion Tears (single use)	0.3% HPMC, 0.1 %	None	7.53	246
Rolto C Cube	dextran 70 0.07% HEC	Poloxamer 407 with 0.1 % potassium sorbate	7.33	352
Celluvisc (single use; Allergan)	1.0%CMC	None	6.94	273
Computer Eye Drops (Bausch & Lomb)	1.0% glycerin	0.01% BAK	6.88	276
Dorama-Neo (Sato)	0.64% sodium chloride	0.005% BAK	7.18	350
Eye Mo (GlaxaSmithKline)	1.3% boric acid, 0.32% sodium borate	0.01% BAK	7.12	358
	0.3% HPMC	0.01% BAK		
Eye Mo Moist (GlaxoSmithKline)	0.3% HPMC	Sodium	7.38	307
Gen Teal (Novartis)	0.3% HPMC	perborate	6.53	196
Optovisc (Ashford)	0.1 % sodium hyaluronate	0.0002 ml 50%	6.40	242
Hialid 0.1 (Santen)	1.0% PV A, 1.0%	BAK	6.57	261
Hypo Tears (Novartis)	polyethylene glycol	BAK	6.10	213
Liquifilm Tears (Allergan)	1.4% PVA	0.01% BAK	6.80	206
Moisture Eyes (Bausch & Lomb)	0.3% glycerin, 1.0%	0.005% BAK	6.96	257
Oculotect Fluid Sine (Novartis)	propylene glycol	0.01% BAK	6.75	274
Optrex	5.0% povidone	None	7.22	283
	Harnamelis virginiana	0.005% BAK		
	0.5% CMC	None		
Refresh Plus (single use; Allergan)	1.4% PVA, 0.6%	None	6.52	276
Refresh (single use; Allergan)	povidone	Purite	5.64	246
Refresh Tears (Allergan)	0.5% CMC	0.0002 ml 50%	7.34	257
Salacyn 0.9% (Ashford)	0.9% sodium chloride	BAK	7.49	407
Systane (Alcon)	0.4% polyethylene glycol 400, 0.3%	Hydroxypropyl guar,	7.07	255
	propylene glycol	polyquaternium		
	0.3% HPMC, 0.1 %	0.00 1%		
Tears Naturale II	dextran 70	polyquad	7.68	287
Tears Naturale Free	0.3% HPMC, 0.1 %	None	7.21	258
Thera Tears	dextran 70	None	8.95	145
Vidisept N	0.25%CMC	0.005%	7.43	282
	5.0% povidone	cetrimide		

*=The pH of formulations was tested using a pH meter (SevenEasy; Meuler Toledo). The reproducibility (95% confidence interval of differences) of the pH readings was 0.04. *=The osmolality of formulations was measured using a vapor pressure osmometer (Vapro 5520: Wescor Inc) and the reproducibility (95% confidence interval of differences) of the osmolality readings was 9.6 mmoVkg. BAK, benzalkonium chloride; CMC, carboxy methylcellulose; HEC, hydroxyethylcellulose; HPMC, hydroxypropyl methylcellulose; PVA, polyvinyl alcohol.

محدودیت های درمان با لوبریکانت:

این درمان در برخی بیماران موثر نمی باشد، اشک از لایه های لیپیدی، آب و موسین تشکیل شده است که به صورت کامل نمی تواند توسط قطره های اشک مصنوعی باز تولید شود، قطره های اشک مصنوعی شامل پروتئین ضد التهابی اختصاصی مانند لیزوزیم، لاکتوفرین، ایمونوگلوبولین آ و پروتئین باند شونده با لیپید نمی باشند.

انتخاب اشک مصنوعی مناسب:



اشک های مصنوعی متفاوتی با فرمول های مختلف وجود دارند و ممکن است انتخاب اشک مصنوعی

مناسب برای بیمار کار دشواری باشد. اصل کلی بر این است که اشک با ویسکوزیته بالاتر در بیماران با خشکی چشم شدیدتر، انتخاب شود. در این بیماران باید تعداد دفعات چکاندن قطره اشک مصنوعی در طول روز افزایش یابد ممکن است نیاز شود تا قطره های اشک با ویژگی های مختلف برای یک بیمار امتحان شود تا بهترین حالت ممکن که بیمار با آن احساس راحتی می کند تجویز شود و حتی ممکن است از قطره های اشک با ویسکوزیته های مختلف در طول روز استفاده شود به عنوان مثال قطره های چشمی با ویسکوزیته کمتر در طول روز و پمادها و ژل های با ویسکوزیته بالا در شب، هنگام خواب استفاده شوند. اگر تمامی شرایط مشابه است بهتر است از قطره اشک با ویسکوزیته پایین تر استفاده شود. میزان مناسب دارو باید بر اساس نیاز بیماران و فعالیت آن ها تجویز شود

به عنوان مثال در موارد رانندگی در شب وساعات طولانی استفاده از کامپیوتر ،تعداد دفعات تجویز اشک مصنوعی افزایش می یابد.

انتظار بیماران و موفقیت درمان با استفاده از قطره های اشک مصنوعی:

اغلب قطره باید در مدت زمان طولانی و هر روز استفاده شود. دلایل شکست درمان شامل رژیم پیچیده ،تعداد بالای دوز های روزانه،اثرات معکوس و قیمت های گزاف قطره های اشک مصنوعی است. ممکن است برخی بیماران تصور کنند که بیماری آنها بسیار خفیف است و یا رژیم در مانی خود را فراموش کنند، تصور کنند قطره های اشک موثر نمی باشند. کمک گرفتن از سایر افراد خانواده در ریختن قطره های اشک از دیگر محدودیت ها می باشد زیرا ممکن است همیشه فرد دیگری جهت کمک کردن وجود نداشته باشد. از آنجا که در برخی موارد پزشکان هدف درمان و رژیم درمانی را با جزئیات توضیح نمی دهند بیماران درک درستی از بیماری و عواقب آن نخواهند داشت. لیست بعضی از دارو ها در جدول ۱۵ نشان داده شده است.

جدول ۱۵-لیست قطره های مورد استفاده	اجزای اصلی	طریقه استفاده
Refresh Tear	کربوکسی متیل سلولز (CMC)	۱-۲ قطره در زمان نیاز
Tears Naturale	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	۱-۲ قطره در زمان نیاز
GenTeal	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	۱-۲ قطره در زمان نیاز
Bion Tear	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و دکستران ۷۰	۱-۲ قطره در زمان نیاز
Optive	گلیسرین و کربوکسی متیل سلولز	۱-۲ قطره در زمان نیاز
Systane	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ و پروپیلن گلیکول همراه با هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	۱-۲ قطره در زمان نیاز
Blink Tear	هیالورونیک اسید	۱-۲ قطره در زمان نیاز



هیدروکسی پروپیل گوار :گوار به شکل طبیعی گیاهی است که شامل پلی ساکارید با واحد های مانوز خطی و شاخه های جانبی گالاکتوز است و به دلیل گرایش به شکل دادن ژل از طریق باند شدن با هیدروژن به عنوان

ماده حجیم کننده در صنعت غذا و دارو استفاده می شوند. هیدروکسی پروپیل گوار نسبت به تغییرات pH حساسیت دارد که این ویژگی بدلیل وجود بورات در گوار است. تجمع بورات با افزایش pH افزایش می یابد به طوری که در PH بیشتر از ۷ به صورت متقاطع به هم وصل می شوند و سبب ژله ای شدن آن می شوند. اتصال متقاطع هیدروکسی پروپیل گوار و بورات سبب افزایش ویسکوزیته و شکل گیری لایه نازکی از ژل با ویژگی چسبندگی به بافت های زنده می شود و جهت باقی ماندن این ترکیب بر سطح چشم، فراهم کردن لایه ای محافظ بر سطح چشم که پروسه بهبودی لایه سطحی را آسان می کند و مانند لوپریکانت در سطح چشم عمل می کند. مطالعات نشان داده اند که قطره های اشک مصنوعی حاوی هیدروکسی پروپیل گوار در محیط آزمایشگاهی بهبود سلول ها را تسهیل می کنند و نیز به عنوان یک عامل حمایت کننده خشکی چشم به طور طولانی مدت در محیط آزمایشگاهی و محیط واقعی عمل می کنند.

Systane



نشان داده شده است که در مقایسه با سایر قطره های اشک مصنوعی میزان سایش در سطح چشم را کاهش می دهد و سبب بهبودی علایم و نشانه های متوسط خشکی چشم می شود. کاهش علامت خشکی چشم و نیز کاهش رنگ

پذیری سطح چشم پس از گذشت ۴ هفته دیده شده است. همچنین این ماده با اثر بیشتر در بیماران با درجات بالاتری از رنگ پذیری قرنيه شناخته شده است که بیان کننده نسبت بهبودی بیشتری در سطح قرنيه است و استفاده مداوم از آن ترمیم طبیعی بافت را بهبود می بخشد. باز سازی اپیتلیال را تسهیل می بخشد و بدین ترتیب نقش سد دفاعی را تشدید می کند. پس از گذشت ۶ هفته نشانه های بیماری کاهش پیدا می کند و سبب افزایش چشمگیر TBUT می شود.

در مطالعه ای که ۶۷ نفر در آن شرکت کردند و میزان خشکی چشم در حد کم تا متوسط بود، ، گروهی سدیم هیالورونات (SH)^{۳۳} و گروهی دیگر کربوکسی متیلن سلولوز (CMC)^{۳۴} دریافت کردند. هر دو گروه در یافت کننده SH و نیز CMC پیشرفت چشمگیری از نظر بهبود علائم بیماری در هفته های چهارم و هشتم نشان دادند.

SH یک گلیکوز آمینوگلیکان دی ساکارییدی است و در یک زنجیره خطی به صورت یک در میان از ان-استیل ، گلوکز آمین و گلوکورونید تشکیل شده است ، این ماده میل زیادی برای باند شدن با آب دارد به طوری که میل آن برای باند شدن با آب ۱۰۰۰ برابر وزن مولکولی اش است همچنین این ماده سبب افزایش سلول های اپیتلیالی و مهاجرت آن ها می شود که منجر به بهبودی بیماری می گردد.

³³ Sodium Hyaluronate

³⁴ Carboxy Methyl Cellulose

CMC پلی مر آنیونیک سلولز است که سبب بهبودی علایم و یافته ها در سطح چشم می شود. در ویسکوزیته های مختلف قابل دسترسی است و به عنوان یکی از مولکول هایی که خاصیت چسبندگی بیویستی دارد شناخته می شود و خاصیت آنیونی آن ممکن است در باقی ماندن اشک بر سطح چشم موثر باشد . SH و CMC سبب افزایش زمان ماندگاری TBUT و نیز کاهش علایم خشکی چشم می شوند. گروه دریافت کننده CMC در مقایسه با گروهی که SH دریافت کرده بودند بهبودی سریع از نظررنگ گرفتگی ملتحمه داشته و نیز زمان TBUT بیشتر افزایش یافت. گروهی که SH دریافت کرده اند بهبودی بیشتری در زمینه علایم سابجکتیو داشتند.

SH و نیز CMC هر دو در ترکیب ساخت قطره های اشک مصنوعی مورد استفاده قرار می گیرند که فاقد مواد نگهدارنده هستند زیرا مواد نگهدارنده سبب ایجاد و تولید مواد توکسیک و حساسیت زا می شوند.^{۲۱} در مطالعه ای دیگر اثر SH با هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) و یک امولوسیون روغن در آب مورد مقایسه قرار گرفت. در این تحقیق ۷۵ نفر را به سه گروه تقسیم کردند و آن ها را به صورت استفاده ۴ بار در روز برای ۹۰ روز مورد درمان قرار دادند. در این مطالعه یک تغییر چشمگیر در پایداری اشک و نیز تست TBUT در استفاده کنندگان از امولوسیون روغن در آب و نیز SH یافت شد که این تغییر در گروه درمان شده با HPML یافت نشد. در گروه استفاده کننده از امولوسیون کاهش چشمگیر اسمولالیت (در بقیه گروه ها یافت نشد)، پایداری اشک، کاهش تبخیر اشک (حتی در روز اول پس از دریافت) افزایش ضخامت لایه لیپیدی و نیز کاهش رنگ

گرفتگی قرنیه یافت شد. کاهش چشمگیر در تبخیر اشک و نیز بهبودی علایم در همه گروه ها دیده شده است و هیچ اثری روی (TTR) TEAR TURN OVER RATE دیده نشد.

عوامل ضد التهابی:

شواهد زیادی در دست است که نشان می دهد بیماری خشکی چشم با افزایش التهاب در سطح چشم همراه است و سیتوکین های التهابی نظیر IL.1, IL.6, IL.8 و TNF α در لایه اشکی و سلول های اپیتلیالی ملتحمه افزایش می یابند، فعالیت ایمنی نظیر HLA-DR³⁵ و لنفوسیت های T در اپیتلیوم ملتحمه افزایش پیدا می کنند. سیتوکین های پیش التهابی می توانند سبب کاهش تولید اشک شوند. IL.8 سیتوکینی است که کوچکتر از بقیه سیتوکین ها است و خاصیت کموتاکتیک قوی بر روی T CELL و نوتروفیل ها دارد، IL.8 در بافت های مقاوم مکانیسم مهمی برای هدایت کردن لکوسیت ها به سمت بافت های بدون رگ مانند قرنیه دارد. بنابراین حضور این ماده پتانسیل آمدن T CELL به سطح چشم می باشد که همواره بین شدت بیماری و میزان این ماده در سطح چشم هماهنگی وجود دارد. التهاب می تواند انواع خشکی چشم متوسط تا شدید را ایجاد کند، همچنین به وضوح سبب افزایش بیان ژن IL.1 و نیز TNF. α می شود، این دو سیتوکین در ایجاد بیماری های سطحی چشم، زخم قرنیه، یوئیت و نیز در رد پیوند بسیار با اهمیت اند. تحقیقات نشان داده اند میزان عامل التهابی IL.1 در افرادی که سندرم شوگرن دارند نیز افزایش می یابد. ثابت شده است که سلول های ملتحمه و غدد لاکریمال نیز قادر به تولید

³⁵ Human Leukocyte Antigen

سیتوکین هایی اند که در ترکیب اشک می توانند حضور پیدا کنند. در نهایت علایم و نشانه های بیماری به طور مشخصی با داروهای ضد التهابی بهبود پیدا می کند.



استروئید های موضعی - هورمون های استروئیدی از طریق باند با گیرنده های گلوکورتیکوئید و مهار مولکول های التهابی و تحریک



آپوپتوزیس لنفوسیت ها می توانند التهابات ناشی از بیماری را سرکوب کنند. این دارو ها که مورد تایید FDA هستند با چندین

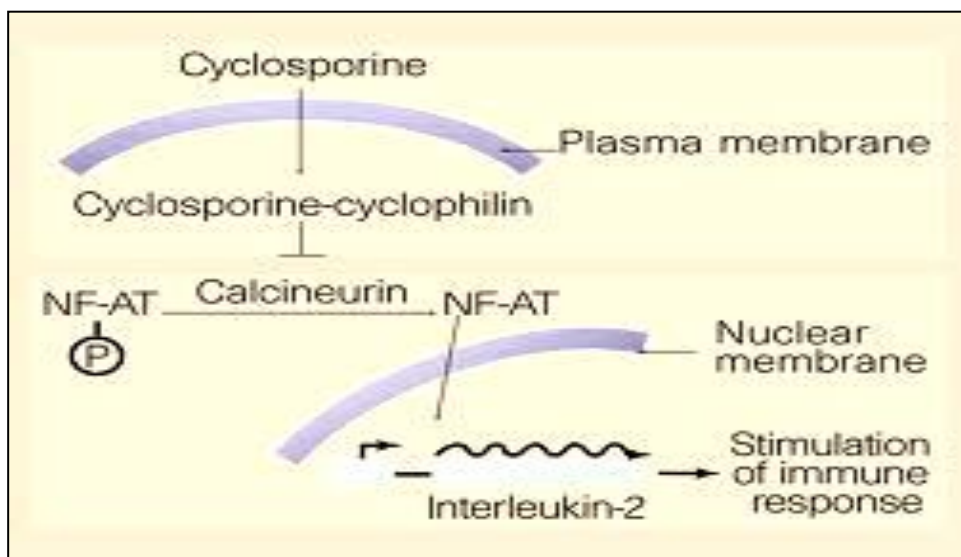
کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار گرفته اند. مصرف کوتاه مدت این داروها (۴ هفته) علائم بیماری را کاهش می دهد اما مصرف طولانی تر باعث ایجاد عوارضی مانند افزایش فشار خون، گلوکوما، کاتاراکت و عفونت های چشمی می گردد.



داروهای غیراستروئیدی - این دارو ها جایگزین خوبی برای دارو های استروئیدی هستند و برای درمان خشکی چشم دیکلوفناک

داروی پیشنهادی است. علی رغم اثر بخشی که این دارو ها دارند نگرانی جدی در زمینه ایمنی این دارو ها در استفاده ی موضعی در درمان بیماری وجود دارد. این دارو ها به خصوص دیکلوفناک حساسیت قرنیه را کاهش می دهد و با کاهش رفلکس پلک زدن و اشکریزش سبب آسیب به قرنیه می شود. مواردی از ذوب شدگی قرنیه نیز گزارش شده است به خصوص پس از جراحی های چشمی. به همین دلیل استفاده از این دارو هنوز جای بحث دارد.

سیکلوسپورین موضعی - سیکلوسپورین یک داروی ایمنوساپرسیو است که از طریق باند شدن با سیکونیلین D پروتئین کسینوزین فسفاتاز را که فعال کننده ی پیتوکلین است را مهار می کند و مانع فعالیت نفوذی میتوکندری می شود (شکل ۲۵). در مطالعات کارآزمایی بالینی امنیت و تاثیر گذاری این دارو را بررسی شده است و دارو در سال ۲۰۰۲ مورد تایید FDA قرار گرفت. داروی چشمی ایمولیسیون سیکلوسپورین ۰.۵٪ (Restasis) می تواند اشک را در بیمارانی که التهابات چشمی ناشی از کراتوکانجکتیویت سیکا دارند افزایش دهد. در حال حاضر سیکلوسپورین موضعی تنها دارویی است که بطور اختصاصی برای درمان خشکی چشم بکار می رود و سبب کاهش التهابات ملتحمه ای و افزایش تعداد سلول های گابلت در ملتحمه می شود. این ماده می تواند به عنوان یک ماده ضد التهابی اثر کند و از بالغ شدن T CELL جلوگیری کند. سیکلوسپورین A یک عامل مهم برای سرکوب ایمنی است که مانع از کارکرد چندین پروتئین که در فعال سازی سلول های T در سطح رونویسی mRNA دخالت دارند می شود و بدین صورت بر لنفوسیت T تاثیر می گذارد. شکل ۴۰ عملکرد سیکلوسپورین را نشان می دهد. تحریک مزمن سطح چشم در محیط، در تداخل با انتقال عصبی به غدد لاکریمال است و سبب فعال و حساس شدن لنفوسیت ها و در نتیجه رها شدن پاسخ های خود ایمنی می شود. مهار کردن فعالیت T CELL سبب کاهش اسمولالیتیه می شود و در نتیجه غدد لاکریمال فعالیت خود را مبنی بر تولید اشک نرمال از سر می گیرند.



شکل ۴۰- سیکلوسپورین A با سیکلوفیلین گیرنده داخل سلولی ارتباط برقرار می کند سپس به کالسینورین متصل می شود که پروتئین فسفاتاز وابسته به کلسیم و کالدولین است و فعالیت آنزیمی آن را مهار می کند.

در مطالعه ای ترکیب سیکلوسپورین ۰/۰۵٪ و متیل پردنیزولون ۱٪ را مورد مقایسه قرار گرفت. در این مطالعه در آن ۴۴ بیمار با خشکی چشم متوسط تا شدید بررسی شدند. سیکلوسپورین موضعی ماده ای است که سبب افزایش تولید اشک و کاهش میزان التهاب در غدد لاکریمال می شود و موثر و ایمن است در حالیکه پردنیزولون را نمی توان مدت زمان طولانی استفاده کرد. درمانی که شامل ترکیبی از این دو ماده باشد به مراتب موثر تر است و سیکلوسپورین موضعی با یک دوره کوتاه درمانی با کورتون بسیار سریع می تواند سبب بهبودی نشانه های بیماری شود. شاید موثر بودن درمان ترکیبی با

کورتیکواستروئید بدلیل کاهش سلول های اپیتلیالی با مارکر $HLA-DR^{+36}$ باشد که البته این اثر در درمان با سیکلوسپورین به تنهایی نیز مشاهده شده است. برطرف شدن علایم با سیکلوسپورین موضعی ممکن است حدود ۳ ماه طول بکشد. این مطالعه نشان داد نتیجه درمان ترکیبی بهتر بوده است و سبب بهبودی نتایج تست شیرمر و رنگ گرفتگی قرنیه شده است همچنین نتایج حاکی از کاهش دو سیتوکین IL.6 و IL.8 کم کننده ی اشک در هر دو گروه می باشد.

تتراسایکلین خوراکی - بصورت off-label برای درمان خشکی چشم اولیه مرتبط با بیماری روزاسه بکار می رود. داکسی سایکلین نیز دارویی است که برای درمان روزاسه



استفاده می شود اما در درمان روزاسه چشمی کاربردی ندارد. کاهش کلونی میکروبی سبب کاهش لیپید های میبومین می شود. تتراسایکلین در مراحل اولیه بیماری خشکی چشم بیشتر بدلائل ضدالتهابی اش استفاده می شود نه اثر آنتی باکتریال، و سبب کاهش عملکرد ماتریکس متالوپروتئیناز و کاهش تولید سیتوکسین های ضد التهابی می شود. مطالعات کارازمایی بالینی شواهد محدودی از اثربخشی این دارو نشان داده اند. در یک مطالعه که بصورت کارازمایی بالینی دوسو کور در ۳۵ فردی که روزاسه چشمی داشتند انجام شد استفاده از اکسی تتراسایکلین بصورت خوراکی علائم مشخصه کلینیکی را نسبت به گروه دارو نما بهبود نداد.

³⁶ Human Leukocyte Antigen – antigen D Related

تاکرولیموس^{۳۷} - داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی است که با تنظیم واکنش کننده های ایمنی اثر گذار است. میزان ۳٪ این دارو یک یا دو بار در روز اثری معادل با سیکلوسپورین دارد. دوز ۱٪ این دارو در مطالعات جدیدی که در ژاپن انجام شده است نیز معرفی شده است اما مطالعات بالینی بیشتری برای اثربخشی این دارو نیاز است.

ماکرولیدها - دسته داروهای ضد باکتری هستند که آزیترومایسن به عنوان یک آنتی بیوتیک ماکرولید نیمه سنتتیک با ساختار مشابه اریترومايسين است که می تواند علاوه

بر اثر ضد باکتریایی با طیف وسیع به عنوان یک عامل ضد التهابی نیز در درمان خشکی چشم بکار رود. نیمه عمر طولانی تر و نفوذ بیشتر در بافت، پایداری این دارو را نسبت به اریترومايسين بیشتر کرده است. این



دارو در درمان بلفاریت و بیماری نقص غدد میبومین استفاده می شود و سبب بهبود عملکرد این غدد می گردد. در سال ۲۰۰۷ این دارو به صورت محلول موضعی ۱٪ و با نام تجاری AzgSite® مورد پذیرش سازمان غذا و دارو قرار گرفت. مصرف موضعی دارو سبب بهبود عملکرد غدد میبومین و کاهش پلاکهای ناشی از ترشحات این غدد می گردد. محلول موضعی آزیترومایسن ۱/۵٪ نیز در درمان بلفاریت مزمن کاربرد دارد. مطالعات کارآزمایی بالینی نشان داده اند آزیترومایسن خوراکی نیز اثر سریع تر و عوارض کمتری نسبت به داکسی سایکلین خوراکی دارند. این دارو با دو دوز ۲۵۰ میلی گرمی به مدت ۵

³⁷ Pinecromolius

روز و سپس یک دوز به مدت ۴ روز بسیار موثر است و معادل ۲۰۰ میلی گرم داکسی سایکلین است که به مدت یک ماه روزانه مصرف شود.

عوامل تحریک ترشح اشک:

داروهای کولینرژیک - داروهای کولینرژیک گاهی به صورت خوراکی برای درمان خشکی چشم با نقص اکیوس از طریق مکانیسم تحریک اشک بکار می روند. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) دو داروی پیلوکارپین و سویملین (Cevimeline) را برای درمان خشکی دهان در بیماری شوگرن تایید کرده است و این دارو به صورت غیر رسمی (-off label) برای درمان خشکی چشم نیز استفاده می شود.

پیلوکارپین - مطالعات در چندین مرکز تحقیقاتی نشان داده اند که این دارو می تواند جریان بزاق را بهتر کرده و علائم کلی خشکی چشم را بکاهد.

سویملین - مطالعات کارآزمایی بالینی نشان داده اند که ۳۰ میلی گرم از این دارو نتایج تست شیرمر را بهتر کرده و علائم خشکی چشم را کاهش داده است و ۱۵ میلی گرم از آن نیز می تواند سبب کاهش علائم شود اما دوز بیشتر بهتر نتیجه داده است.



موکولیتیک - استیل کولین موضعی است از سال ۱۹۶۰ برای درمان مراحل اولیه بیماری خشکی چشم استفاده می شد و امروزه گاهی برای درمان این بیماری با تجمع عمیق موکوس بکار می رود به عنوان مثال در

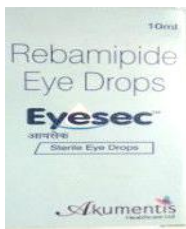
بیماری کراتیت فلامنتی. این داروی موضعی بصورت تجاری به عنوان یک داروی

چشمی در دسترس نیست ولی استیل کولین استنشاقی که از سوی FDA برای درمان بیماری بروشیت موکولیتیک مورد پذیرش است به صورت غیر رسمی به عنوان داروی چشمی موضعی نیز استفاده می شود.

دیکوفوسال^{۳۸} - یوریدین تری فسفات است که آگونیست پورینریژیک گیرنده P2Y2 است و سبب القا تولید Positive Glycoproteine Pas و نیز 15(S)-HETE (ایکوزانوئید) می شود که منجر به تحریک تولید موسین می شوند، این ماده در سطح چشم و نیز در بافت ریه عمل میکند و وابسته به مکانیسم G-pr است. رسپتور P2Y2 سبب انتقال آب و ترشح موسین می شود.

بررسی ها نشان داده که این دارو علائم ساجکتیو و ابجکتیو را بهبود می بخشد و می تواند از آسیب به اپیتلیوم قرنیه جلوگیری کند و سبب بهبود تولید اشک، کاهش رنگ گرفتگی قرنیه و برطرف شدن احساس وجود جسم خارجی شود. هر چه دوز این ماده بیشتر باشد اثر بخشی آن بیشتر خواهد بود که این رابطه دوز-اثر به صورت خطی است. این ماده به وضوح سبب بهبودی TBUT و رنگ گرفتگی قرنیه نسبت به حالت پایه می شود. در مطالعه ای از دوز های ۰.۳٪، ۱٪ و نیز دارو نما جهت مقایسه اثر بخشی این ماده استفاده شد، مشخص شد با استفاده از رز بنگال، رنگ گرفتگی قرنیه و ملتحمه به طور چشمگیری در مقایسه با گروه دارونما بهبود پیدا کرده است.

³⁸ Diquafofal



ربامیپید^{۳۹} - این ماده یک کینو لیدین است که فعالیت تولید کنندگی

موسین دارد و در درمان زخم معده موثر بوده است، با افزایش تولید

موسین زخم گوارش را بهبود می دهد. هم اکنون از این دارو در کشور

ژاپن به صورت خوراکی در درمان زخم های گوارشی استفاده می شود. از این ماده به

صورت آزمایشی در خرگوش هایی که میزان تولید موسین از سلول های قرنیه و ملتحمه

را توسط N-Acetylcysteine کاهش داده شده بود، استفاده شد که در این آزمایش

مشخص شد ربامیپید میتواند آسیب به سلول های سطح چشمی را بهبود ببخشد که این

امر بستگی به دوز درمانی داشته و با دوز های بالا تر بهبودی بیشتری حاصل شده است.

بیان ژن های MUC1 و muc4 پس از درمان افزایش یافته است. در یک مطالعه دوز های

۱٪ و ۲٪ دارو با یکدیگر مقایسه شدند و گروهی به عنوان شاهد در نظر گرفته شد و برای

آنها درمان با دارونما در نظر گرفته شد. در گروهی که ربامیپید دریافت کردند ابتدا نتایج

تست های ابجکتیو رنگ گرفتگی قرنیه با فلورسین و رنگ گرفتگی ملتحمه با لیزامین

سبز مورد تغییر قرار گرفت، در مرحله دوم تست TBUT و شیرمر تغییرات را نشان

دادند. ربامیپید ۱٪ و ۲٪ بسیار موثرتر از دارونما در رنگ گرفتگی قرنیه و ملتحمه و تست

TBUT بودند. میانگین تغییرات در تست های ذکر شده و همچنین تغییرات علایم

چشمی بیماری در گروه افرادی که با ربامیپید ۲٪ درمان شده بودند به مراتب بیشتر از

گروه درمان شده با ربامیپید ۱٪ بوده است. تمامی علایم چشمی بیماری نظیر احساس

³⁹ REBAMIPID

وجود جسم خارجی، خشکی چشم، فتوفوبی، درد چشم و تاری دید در انواع ۱٪ و ۲٪ آن بهتر از گروه دارو نما ذکر شد. البته فتوفوبی که در گروه ربامیپید ۱٪ تغییر قابل توجهی نداشت ولی در گروه دریافت کننده ربامیپید ۲٪ به وضوح نتیجه بهتر بوده است. بنابر این می توان نتیجه گرفت ربامیپید علائم و نشانه های را بهبود می بخشد و به خوبی در دوره درمانی تحمل می شود و نوع ۲٪ آن موثرتر از نوع ۱٪ آن می باشد.

ریتوکسی ماب^{۴۰} - داروی غیر موضعی است که می تواند در درمان خشکی چشم ناشی از نقص اکیوس موثر باشد. مطالعات محدودی بر روی این دارو انجام شده است. دو مطالعه کارآزمایی این دارو را برای درمان مراحل اولیه شوگرن مناسب یافتند و در یک مطالعه بصورت گزارش موردی بیان کرد که دارو می تواند در درمان کراتوکانجکتیویت سیکا مفید باشد.



ویتامین A موضعی (رتینول) - کمبود ویتامین A به عنوان یکی از علل شناخته شده ی بیماری Xerophthalmia (خشکی چشم ناشی از کمبود ویتامین A) است. اگرچه اکثر بیمارانی که خشکی چشم دارند، کاهش ویتامین A ندارند زیرا رتینول در حالت عادی در اشک وجود دارد. ویتامین A تنظیم تمایز و تولید سلول های

⁴⁰ Rituximab

اپیتلیالی قرنیه و نیز حفظ و نگهداری سلول های گابلت در ملتحمه را بر عهده دارد. در سطح چشم این ماده از غدد لاکریمال آزاد می شود و در ترکیب رتینول اشک قرار می گیرد. کمبود این ویتامین سبب آسیب به اپی تلیوم قرنیه و ملتحمه می شود که این امر می تواند منجر به خشکی قرنیه و ملتحمه شود. آنومالی هایی نظیر کاهش تعداد سلول های گابلت در ملتحمه و نیز کاهش ویتامین A سبب کاهش بیان ژن muc4 می شود که در نهایت منجر به کاهش تولید موسین می شود. بنابراین می توان گفت که با کاهش این ویتامین، تولید موسین نیز کاهش یافته و بیماری خشکی چشم ایجاد می شود. میزان ناکافی لایه اشکی بر روی سطح چشم سبب افزایش سرعت تبخیر اشک و کاهش زمان TBUT و آسیب به اپیتلیوم سطح قرنیه می شود. استفاده از قطره های موضعی ویتامین A از طریق بهبود وضعیت لایه موسین به وضوح سبب بهبودی اپیتلیوم آسیب دیده قرنیه و ملتحمه می شود.

بنابر این بر مبنای این فرضیه که ممکن است بیماری خشکی چشم ناشی از کاهش موضعی این ویتامین در سطح چشم باشد، رتینول موضعی نیز برای درمان انواع خشکی چشم بکار می رود و نتایج متفاوتی در استفاده از آن گزارش شده است. در یک مطالعه که اثر بخشی ویتامین A و هیالورونیک اسید بر روی درمان اپیتلیوم آسیب دیده ملتحمه قرنیه ای با یکدیگر مقایسه شد، دریافتند در گروهی که از ویتامین A استفاده کرده اند رنگ گرفتگی با فلورسین و رز بنگال کاهش بسیار چشمگیری در مقایسه با گروه دریافت کننده هیالورونیک اسید. ۰/۱٪ داشته است. همچنین در بررسی دانسیته

سلول های گابت در ملتحمه در این دو گروه، مشخص شد در گروهی که ویتامین دریافت کرده بودند بطور چشمگیری بیشتر بوده است. اما مطالعات محدودی نشان می دهند که این ماده ممکن است در متاپلازی اسکوموس و کراتینیزاسیون سطح چشم در خشکی چشم شدید موثر باشد. به عنوان مثال در کراتینیزاسیون التهاب ملتحمه. به همین دلیل استفاده از این دارو در درمان بیماری خشکی چشم هنوز جای بحث دارد.

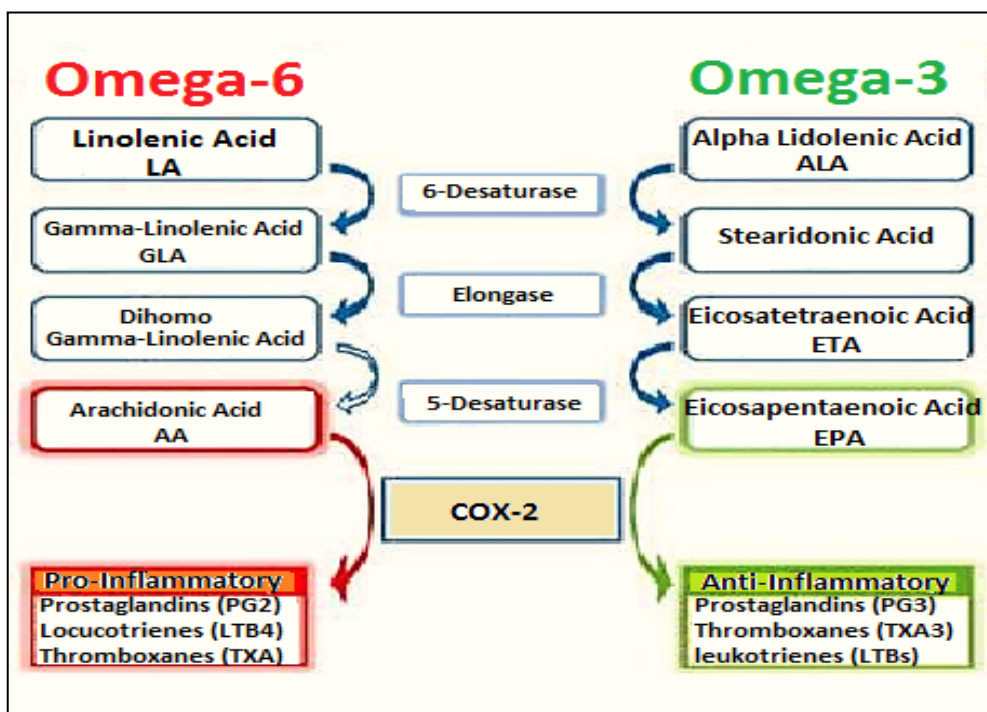
آنتی اکسیدان های خوراکی - غدد اشکی، ملتحمه و غدد میبومین از طریق سیستم عروقی تغذیه می شوند، برخی از آنتی اکسیدان ها در تولید و ترشح اشک مورد نیاز می باشند مانند ویتامین A و C و E، روی، سلنیوم، مولیبدن.

در جمعیت افراد طبیعی، سالم و بدون علامت نیز سطح مواد آنتی اکسیدان می تواند آنقدر کم باشد که به سطح بیماری نزدیک شود. در افراد سالم درمان با ویتامین C (۱۰۰۰ میلی گرم در روز)، ویتامین A (۲۲۵۰ میکروگرم در روز) یا درمان مختلط آنتی اکسیدان ها (روزی یک قرص)، می تواند ثبات اشک را ۱۰-۷ روز پس از درمان افزایش دهد. درمان مختلط با آنتی اکسیدان های A, C, E برای یک ماه ثبات اشک و نیز تعداد سلول های گابت را در افراد با علامت افزایش می دهد. ویتامین A در چربی محلول است، بنابراین در یک حامل غیر آبی به خوبی ذخیره می شود، در استفاده از قطره های اشک مصنوعی حاوی ویتامین A و دارو نما تفاوتی دیده نشده است.

اسید های چرب سیستمیک و موضعی -

مطالعات نشان داده اند سطح پایین سیستمیک اسید های چرب یکی از علل خطر در بیماری خشکی چشم است. دو گروه اسید چرب ضروری (EFAs) برای بدن وجود دارند: امگا ۳ و امگا ۶ این اسید های چرب در بدن ساخته و سنتز نمی شوند در نتیجه باید از طریق رژیم غذایی برای بدن تامین شوند و می توانند ماد ضدالتهابی ایجاد کنند. در سال های اخیر مطالعات زیادی بصورت کارازمایی بالینی تاثیر این اسید های چرب ضروری را برای کاهش خشکی چشم نشان داده اند. این اسید های چرب بصورت حداقل یک باند دو تایی با گروه های کربنی یا بدون باند دوتایی وجود دارند. این دو گروه از اسید های چرب نمی توانند جایگزین یکدیگر باشند و هر یک مزایایی دارند و هر دو برای سلامت انسان ها لازم هستند. تفاوت این دو در موقعیت قرارگیری اولین باند دوتایی آنهاست. بهترین رژیم غذایی این است که نسبت هر دو اسید چرب به یک میزان رعایت شود (۱:۱) اما متأسفانه امروزه در رژیم های غذایی نسبت اسید چرب امگا ۳ در نواحی جغرافیایی مختلف در حال کم شدن است. بهم خوردن این تعادل و افزایش بیش از حد امگا ۶ سبب بیماری های مختلف قلبی- عروقی، سرطان و بیماری های خودایمنی و التهابی می گردد. خاصیت ضد التهابی امگا ۳ سبب می شود نسخه برداری از ژن سیتوکین هایی نظیر IL.1B,IL.1A,TNF.A و همچنین ساخت HLA-DR متوقف شود و با جلوگیری از ساخت TNF.A سبب ذخیره اشک و افزایش بیان LTB5 و نیز PGE3 می گردد که

خاصیت ضد التهابی دارند. مسیر متابولیسمی این اسید های ضروری در شکل ۴۱ نشان داده شده است.



شکل ۴۱- مسیر متابولیسمی امگا ۳ و امگا ۶ ، در هر دو اسید لینولئیک و اسید آلفا لینولئیک سبب ایجاد زنجیره های طولانی در بدن می شوند.

همانطور که در شکل دیده می شود، اسیدهای چرب امگا ۶ و امگا ۳ با آنزیم های مشابه ای رقابت می کنند و افزایش رژیم غذایی یکی متابولیسم دیگری را کاهش می دهد. متابولیت های اسید چرب امگا ۶ منجر به تولید پروستاگلاندین هایی می شوند که خاصیت التهابی دارند و اسیدهای چرب امگا ۳ منجر به پروستاگلاندین هایی می شوند که خاصیت ضد التهابی دارند. مطالعات متعددی نشان داده اند دسترسی بیولوژیکی و

فعالیت اسید های چرب اشباع امگا ۶ به غلظت اسید چرب امگا ۳ در بافت معکوس است. افزایش ترکیبات EPA^{۴۱} و DHA^{۴۲} در غشای سلولی، سبب کاهش اسید آراکیدونیک (AA) و بدنبال آن تولید اکوسانوئید (مولکول پروتئین التهابی) می شود.

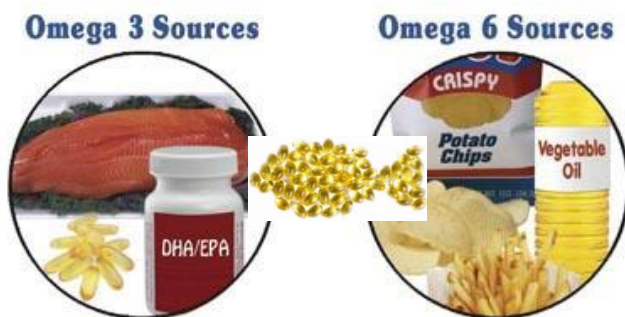
از طرف دیگر مطالعات نشان داده اند رژیم حاوی امگا۳ سبب کاهش رنگ کرفتگی قرنیه با فلورسین و بهبود تست های شیرمر و TBUT و شاخص تشخیص بیماری سطحی چشم (OSDI)^{۴۳} و بهبود حدت بینایی می شود. در تحقیقی ارتباط بین مکمل غذایی و لیپید های ترشحی از غدد میبومین مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد غدد میبومین در افراد با بیماری شوگرن تحت تاثیر تغذیه با مکمل امگا-۳ قرار گرفته و در وضعیت اسید های چرب ضروری در غشا و پلاسمای سلول های غدد میبومین تغییراتی ایجاد کرده که در جهت بهبودی علایم بیماری بوده است. منابع غنی اسید های چرب امگا ۳ در ماهی های آب های سرد مثل ساردین، سالمون، ماهی تن، شاه ماهی و قزل آلا وجود دارد (شکل ۴۲). مطالعات اپیدمیولوژیک تاثیر این اسید ها را بر روی خشکی چشم بررسی کرده اند و به این نتیجه رسیده اند که مکمل های امگا ۳ و ۶ می توانند به عنوان عوامل ضد التهابی اثرگذار باشند. حتی مطالعات نشان داده اند که این اسید ها می توانند بر غدد اشکی نیز تاثیر بگذارند بدین صورت که مصرف خوراکی این اسید ها سبب افزایش فیلم اشکی می شود که با تاثیر بر غدد اشکی امکان پذیر است. در این مطالعات

⁴¹ Eicosapentanoic acid

⁴² Docosahexanoic acid

⁴³ Ocular Surface Disease Index

بیماری در بیمارانی که روزی ۳ عدد از این کپسول ها را به مدت ۱۲ هفته مصرف کرده بودند به صورت موثری بهبود پیدا کرد و یا تحمل استفاده از لنز های تماسی بهتر شد و حتی استفاده از قطره اشک مصنوعی کاهش یافت. استفاده از این اسید ها سبب ثبات فیلم اشکی و بهبود عوارض، کاهش التهابات لبه پلک و نتایج بهتر در تست شیرمر بود. در مطالعه دیگری مشاهده شد که این اسید ها به طور مستقیم بر کیفیت و کمیت لیپید ها بویژه تری گلیسرید و چربی های حاوی وزیکول در سلول های اپتلیالی غدد میومین می شوند و به نظر می رسد تمایز آنها را تغییر می دهند. استفاده موضعی از این اسید ها هم امکان پذیر است. امروزه مطالعات نشان می دهند ترکیب اشک مصنوعی با اسید های چرب امگا ۳ برای تغییر کیفیت و کمیت اشک موثر بوده است و مخصوصا می تواند برای بیماران پس از جراحی انکساری مفید باشد.

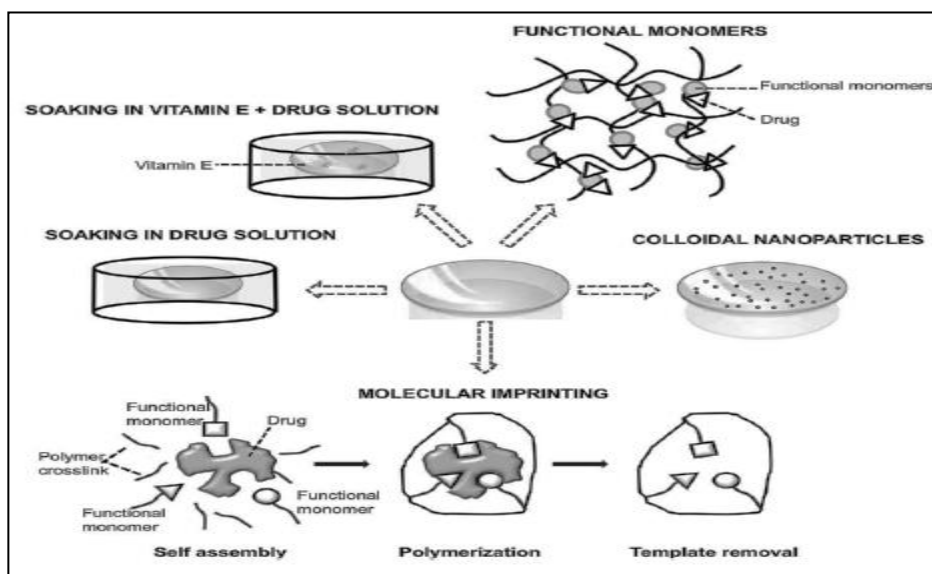


شکل ۴۲- منابع اسید های چرب ضروری

نقش لنز های تماسی در درمان خشکی چشم:

لنز های تماسی برای انتقال داروهای ضد التهابی طراحی شده اند. با استفاده از این لنز ها دارو در مدت طولانی تری در تماس با چشم قرار می گیرد و بنابر این راحتی بیشتری را برای فرد بوجود می آورد. چالش اصلی در درمان بیماری خشکی چشم خاصیت بیولوژیکی سطح قدامی چشم است که ساختاری پیچیده دارد و با انتقال هر ماده ای از سطح خارجی چشم مقاومت نشان می دهد. برای غلبه بر این حالت باید از میزان مکرر دارو با میزان بیشتری استفاده کرد تا به تاثیرات مرد نظر برای درمان رسید. یک سیستم ایده آل انتقال دارو باید بتواند میزان زیادی از دارو را در یک زمان طولانی تری در اختیار چشم قرار بدهد و از نوسانات زیاد دارویی در طی درمان جلوگیری کند و کمترین عوارض را داشته باشد. لنز های تماسی برای رسیدن به این اهداف طراحی شده اند و به صورت جداگانه بر روی قرنیه قرار می گیرند و از طریق لایه ای نازک از چشم در زیر لنز تماسی انتقال دارو صورت می گیرد. دارو از طریق لنز منتشر می شود و زمان کلیرانس در لنز های تماسی حدود ۳۰ دقیقه است این زمان در قطره های چشمی فقط ۲ دقیقه است در نتیجه لنز های تماسی در مدت طولانی تری دارو را منتقل می کنند و این عامل سبب می شود دارو نسبت به استفاده از قطره های چشمی ۵۰٪ موثر تر عمل کند. از این طریق تاثیر درمانی افزایش می یابد و نوسانات دارویی و عوارض داروها کاهش می یابد. نکته مهم این است که به یاد داشته باشید التهابات و هایپراسمولاریتی عامل اصلی پاتوژنز بیماری خشکی چشم هستند و در نتیجه عوامل ضد التهابی و اسموپروتکتانت ها در

درمان بیماری دخیل هستند. شکل زیر روش های مختلف انتقال دارو از طریق لنز های تماسی را نشان می دهد.

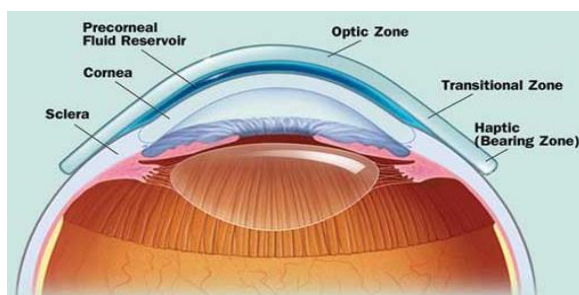


شکل ۴۳- شکل شماتیکی از روش های مختلف انتقال دارو ها از طریق لنز های تماسی: لنز با محلول مورد نظر پر می شود و کوپلیمرایسیون لنز های تماسی هیدروژل با استفاده از منومرها و ترکیب و اتصال دارو و مولکول ها صورت می گیرد. منبع: drug delivery. J Ocul Pharmacol Ther 2013;29:189-199. Copyright © 2013, Mary Ann Liebert, Inc.

سیکلوسپورین A از طریق لنزهای آبدوست پلی هیدروکسی اتیل متاکریلات (PHEMA) و لنز های تماسی سیلیکون هایدروژل از طریق روش خیساندن (Soaking) قابل انتشار است. اگرچه محدودیت هایی در این زمینه وجود دارد، انتقال دارو ها به عوامل مختلفی در لنز وابسته است از جمله: میزان آب لنز، ضخامت لنز، وزن مولکولی دارو و قابلیت انحلال آن. از طریق پوشش ویتامین E می توان سبب انتشار بیشتر دارو از طریق لنز های تماسی شد. این ویتامین با اثر بر اکسیژن رسانی لنز های تماسی انکسار

نور سبب تاثیر بیشتر می شود. زمانی که از پوشش ۲۰٪ ویتامین E استفاده شود، سیکلوسپورین تقریباً یک ماه در لنز باقی می ماند.

لنز های تماسی اسکرال: امروزه لنز های اسکرال یا صلبیه ای کاربرد زیادی در درمان بیماری خشکی چشم دارند. قبلاً این نوع لنز ها برای درمان بیماری های چشمی مثل سندرم استیون جانسون و شوگرن و بیماری های قرنیه ای استفاده می شدند. این نوع لنز ها از طریق ایجاد یک طاق گنبدی شکل بر روی قرنیه محفظه ای از مایع را ایجاد می کنند که می تواند از این طریق سمپتوم های ناشی از خشکی چشم را کاهش دهد (شکل ۴۴). قبل از استفاده از این نوع لنز ها باید لنز از محلول نمکی استریل پر شود و اگر حبابی در زیر لنز باشد باید مجدداً لنز برداشته و گذاشته شود. به جز مشکلات گذاشتن و برداشتن این لنز ها که در ۲۰٪ موارد سبب توقف استفاده از لنز شده است مشکلات کمی در استفاده از این نوع لنز ها گزارش شده است که شامل نو رگزایی قرنیه در ۱۳/۳٪، ادم قرنیه ۷/۴٪، خراش قرنیه ۳/۱٪ و التهاب ملتحمه همراه با پاپی ۱/۷٪ موارد بوده است. بطور کلی این لنز ها در درمان بیماری موثر بوده اند و برای بیماران نیز قابل تحمل بوده اند.



شکل ۴۴- فیت لنز تماسی صلبیه ای: این لنز قبل از استفاده با مایع پر می شود و در طول زمان استفاده بدلیل تماس مایع با قرنیه از دھیراته شدن قرنیه جلوگیری می کند.

مشتقات فراورده های خونی:

سرم اشکی اتولوگ^{۴۴} - اگرچه در درمان های اشک مصنوعی، حجم اشک افزایش می یابد ولی از آن جایی که قطره های اشک مصنوعی تمامی ترکیبات اشک طبیعی را ندارند، سرم های اتولوگ که حاوی ترکیبات مشابه اشک طبیعی هستند در مراحل پیشرفته بیماری خشکی چشم موثرتر واقع شده اند. در سال ۱۹۸۴ اولین کاربرد موفقیت آمیز در بیماری خشکی چشم بود و در سال ۱۹۹۹ جهت درمان بیماری های سطحی چشم بکار رفت. سرم اشکی اتولوگ از سرم بیمار تهیه می شود، یک ترکیب با خاصیت بیوشیمیایی و مکانیکی مشابه اشک که بصورت منجمد ۶-۳ ماه قابل نگهداری است و فرد باید برای استفاده از این روش ۴-۲ بار در سال خون دهد. ساخت این سرم ها با دشواری هایی روبرو است از جمله اینکه نمی توان آن ها را در حجم زیاد تولید کرد و از طرفی آلودگی میکروبی نیز وجود دارد. این سرم ها در ویال های تکی، بدون مواد نگهدارنده تهیه می شوند. مراحل تولید در شکل ۳۴ نشان داده شده است. ابتدا در مرحله ۱ حدود ۲۰ میلی لیتر خون از بیمار گرفته می شود و در مرحله ۲ جداسازی پلاکتهای حاوی فاکتور های رشد صورت می گیرد و در مرحله ۳ فقط سرم جدا شده از خون جمع آوری می شود و در مرحله ۴ با سرم جمع آوری شده قطره چشمی تهیه می شود (شکل ۴۵).

⁴⁴ Autologous Serum



شکل ۴۵- مراحل تولید سرم اشکی اتولوگ

مطالعات نشان داده اند که این روش سبب بهبود علایم و نشانه های بیماری می شود و اثرات مطلوبی بر روی بلغاریت و عملکرد غدد میبومین داشته است. البته این روش در همه بیماران موثر نمی باشد و مشکلات جزئی در استفاده از این سرم گزارش شده است زیرا از لحاظ تئوری گردش آنتی بادی در سرم می تواند پاسخ های التهابی را ایجاد کند. مواد مختلفی در ترکیبات سرم اتولوگ وجود دارد: از جمله عوامل رشدی مثل فاکتور رشد ($TGF-\beta$)، فاکتورهای رشد پلاکتی ($PDGF$)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد عصبی و رشد انسولین، عوامل نوروتروفیک (ماده P)، سیتوکین ها، عوامل باکتریایی (لاکتوفرین، لیزوزیم، ایمونوگلوبولین)، فیبرونکتین و ویتامین A (جدول ۱۶).

جدول ۱۶- خلاصه ای از فاکتور های رشد موجود در پلاسما

عوامل رشد	مشخصات مولکولی	منبع سلولی	سلول هدف	عملکرد
PDGF	Cationic polypeptide (Mr=30 kda)	Platelets, macrophages. Monocytes, endothelial cell, smooth muscle cells	Fibroblasts, smooth muscle cells, glial cells. macrophages/neutrophils	Stimulates chemotaxis/ mirogenesis in fibroblast/glial/ smooth muscle cells: regulates collagenase secretion/collagen synthesis: stimulates macrophage/ neutrophil chemoraxis.
TGF-β	2-chain polypeptide (Mr=25 kda); 3 different gene products in humans: TGF-β1. TGF-β2, TGF-β3	Platelets T-lymphocytes macrophages/ monocytes, neutrophils	Fibroblasts. marrow stem cells, endothelial cells, epithelial cells, preosteoblasts	Stimulates/inhibits endothelial. fibroblastic and osreoblastic mitogenesis; regulates collagen synthesis/collagenase secretion: regulates mitogenic effects of other growth factors: stimulates endothelial chemoraxis and angiogenesis,
PDEGF	53-amino acid polypeptide (Mr=6 kda)	Platelets, macrophages, monocytes	Fibroblasts. endothelial cells, epithelial cells	Stimulates endothelial chemotaxis/angiogenesis: regulates collagenase secretion; stimulates epithelial/mesenchymal mitogenesis
PDAF	Acidic polypeptide (Mr=45 kda)	Platelets, endothelial cells	Endothelial cells	Increases angiogenesis and vessel permeability: stimulates mitogenesis for endothelial cells by direct or indirect actions; several cytokines and growth factors up-regulate PDAF, including IGF-1, TGF-alpha and beta, PDGF, bFGF,PDEGF and IL-1 beta.
IGF-1	Single-chain polypeptide (Mr =47 kda) 47% homology with insulin.	Osteoblasts, Macrophages, Monocytes, chondrocytes	Fibroblasts, Osteoblast, chondrocytes	Stimulates cartilage growth, bone matrix formation and replication of preosteoblasts and osteoblasts: acts as an autocrine and paracrine factor: in combination with PDGF can enhance the rate and quality of wound healing.
PF-4	Houiotetramer (Mr=29 kda)	Platelets	Fibroblasts. neurophils	Chemoarracrant for neutrophils and fibroblasts: potent antiheparin agent.

PDGF=Platelet Derived Growth Factor; TGF-β=Transforming Growth Factor; VEGF=Vascular Endothelial Growth Factor; FGF=Fibroblast Growth Factor; EGF=Epithelial Growth Factor; Mr=magnetic resonance.

پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP)^{۴۵} - اگرچه سرم اتولوگ این توانایی را دارد که سبب حفظ انسجام سلول های اپیتلیالی قرنیه و ملتحمه و باز سازی سطح چشم شود اما با توجه به اینکه پلاکت به عنوان منبع اصلی فاکتور های رشد موجود در پلاسما است، در محیط آزمایشگاهی ثابت شده است که رشد سلول های اپیتلیالی قرنیه با سرم به دست آمده از سلول های خونی بیش از سرم اتولوگ است. بررسی ها نشان داده اند که این روش نه تنها در بهبودی علایم نقش دارد بلکه سبب کاهش متاپلازی اسکواموس می شود و به خوبی توسط بیماران تحمل می گردد و علاوه بر آن نیاز به درمان با کورتیکواستروئیدها و سیکلوسپورین را کاهش داده است که ممکن است بدلیل اثر این ماده در کاهش غیر مستقیم اسمولاریته اشک و رقیق کردن فاکتورهای پیش التهابی باشد. فاکتور های رشد مانند فاکتور رشد اپیدرمال در اپیتلیزاسیون مجدد قرنیه نقش دارند. به طور کلی در مقایسه با سایر موارد بدست آمده از پلاسما، نتایج نشان میدهند که فاکتورهای رشد حاصل از پلاکت غنی ترو متنوع تر می باشند و درمان با سرم های حاوی پلاسما ی مملو از فاکتور های رشد (PRGF) در بهبود علایم خشکی چشم متوسط تا شدید موثر می باشد. مشکل اصلی در درمان بیماری های سطحی چشم عدم وجود ترکیب قابل جایگزین اشک است که از نظر اجزا و مدت اثر، ایده آل و مشابه اشک طبیعی باشد (جدول ۱۷). لایه اشک کاملاً دینامیک و محلولی پیچیده است که حاوی مواد ضد میکروبی خاص، فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد اپیدرمال، فاکتور رشد تغییر

⁴⁵ Platelet-Rich Plasma

دهنده بتا، فاکتور رشد دهنده ی عصب، فیبرونکتین و ویتامین ها است که سبب تزايد و مهاجرت سلول های اپیتلیالی قرنیه و ملتحمه میشوند.

اشک مصنوعی ایده آل باید محلولی باشد که اجزا فیزیکی و شیمیایی اشک طبیعی را داشته باشد و علاوه بر آن توانایی باقی ماندن بر سطح چشم را داشته باشد و اجزای بیولوژیکی که جهت متابولیسم سلول های سطح چشم نیاز است نیز اضافه شود، در سال های اخیر تهیه ماده مشابه اشک پیشرفت کرده است به این صورت که فاکتورهای بدست آمده از پلاکت را که عامل موثری در زمینه پیشرفت تقسیمات سلول های خونی جدید است در ترکیب این محلول ها قرار گرفته است. پلاسما غنی از فاکتور های رشد می باشد که این ترکیب در زمینه درمان در عرصه های مختلف پزشکی موثر بوده است ،مانند جراحی های ماگزیلوفاشیال و نیز تروماتولوژی و اخیرا در چشم پزشکی به منظور درمان نقص های دائمی سلول های اپیتلیالی نتایج قابل قبولی گزارش شده است. در آماده سازی رژیم درمانی با این محلول، خون به دست آمده از طریق ورید را در لوله های حاوی سیترات سدیم ریخته می شود و تحت سانتریفوژ قرار می گیرد بعد از اینکه لخته تشکیل شد، فاکتورهای رشد را جدا کرده و آن را با نرمال سالین رقیق می کنند و این فاکتور های رشد رقیق شده را به ظرف های استریل انتقال می دهند. فاکتورهای رشد به دست آمده از پلاکت شامل فاکتورهای رشد اپیدرمال، اندوتلیالی عروق، فیبروبلاست و هپاتوسیتی می باشند.

جدول ۱۷- مقایسه ترکیبات اشک طبیعی با فراورده های مشتقات خونی

ترکیبات	اشک	سرم اتولوگ	پلاسمای غنی شده با پلاکت	سرم خون بند ناف
pH	7.4	7.4	6.61-7.26	7.4
Osmolarity	298-300	296	296	296
Water (%)	98	91		
Albumin (g/dl)	0.39	4-5.3		
Globulins (g/dl)	0.27	2.3		
EGF(ng/ml)	0.2-0.3	0.1-0.2	0.27-4.9	0.5
TGF(ng/ml)	2-10	6-33	6.4-67.3	57
NGF (pg/ml)	107.5-468	54-401	37.7	730
ICF-I (ng/ml)	75.5-157	375	93.5	230
PDGF (ng/ml)	1.33	15-17	13-86	
VEGF (pg/ml)	-	34.7-160	60-124	
Vitamin A (ng/ml)	16	372	-	231
Vitamin C (mg/ml)	0.117	0.02		
SP (pg/ml)	69.8-157	71-169	-	245
lysozyme (mg/ml)	1.4	6	-	6
Surface IgA (µg/ml)	1190	2		
Fibronectin (µg/ml)	21	30-205	28.9-31.1	
Lactoferrin (ng/ml)	1650	266		
Calcium (mmol/l)	0.3-2	2.5		
Potassium (mmol/L)	26-42	4.5		
Sodium (mmol/l)	120-170	140		

EGF: epidermal growth factor; IGF-1: insulin-like growth factor I; NGF: nerve growth factor.

POCF: platelet-derived growth factors; SP: substance P; TGF-β: transforming growth factor β;

VEGF: vascular endothelial growth factor.

مهندسی بافت و درمان خشکی چشم:

کمبود قسمت آبکی اشک بدلیل عدم کفایت غدد اشکی (لاکریمال) یکی از علل اصلی بیماری خشکی چشم محسوب می شود. در افرادی که خشکی چشم شدید دارند مانند استیون جانسون، سندرم شوگرن و نیز پمفیگوئید سیکاتریشیل، درمان با اشک مصنوعی کافی نیست. مهندسی ساخت غدد اشکی ممکن است پیشنهاد مناسبی جهت جایگزین پیوند به منظور تولید اشک باشد.

این روش مانند سایر بافت های مهندسی شده غدد اشکی بازسازی شده نیاز به دو جز اصلی دارد:

۱) سلول های تمایز یافته که توانایی ترشح اشک جهت مرطوب سازی سطح چشم را داشته باشند.

۲) ساختار مناسب جهت حفظ عملکرد، نقش فیزیولوژیکی و نیز مورفولوژی.

در مهندسی بافت غدد اشکی، از سلول های خوشه ای اشک استفاده می شود که از موش، خرگوش و یا انسان به دست می آید. غشا پرده آمنیونی نیز به عنوان ماده مناسب باز سازی کننده سطح چشم و نیز درمان آنومالی های سطحی چشم مانند نقص دائمی در سلول های اپیتلیال، پتريزیوم و نیز سیمبلفارون مورد استفاده قرار گرفته است. سلول های بنیادی مخصوصا سلول های بنیادی جنینی این استعداد را دارند تا به عنوان منبع قابل تجدید برای مهندسی بافت مورد استفاده قرار بگیرند. کمبود سلول های بنیادی در ناحیه لیمبوس سبب رشد غیرطبیعی بافت پانوس فیبروواسکولار بر سطح قرنیه و التهاب

مزمّن می شوند که دید را مختل می کند. در بیماران با کمبود سلول های بنیادی لیمبوس پیوند از غشا آمینون سبب بازسازی سطح قرنیه و بهبود چشمگیری در حدت بینایی می شود. در بیماران با کمبود سلول های بنیادی لیمبوس، کراتوپلاستی محدودیت هایی در موفقیت دارد که به دلیل عدم انتقال و پیوند سلول های بنیادی، خونرسانی قرنیه و نیز عدم ثبات سلول های اپیتلیال، بدون درمان باقی می ماند پیوند ها ممکن است آلژنیک و یا اتولوگ باشند. میزان بقا بافت پیوند شده از ۴۵-۴۰٪ در سال اول به ۳۳٪ در سال دوم و به ۲۷٪ در پایان سال سوم کاهش می یابد. تحت شرایط استفاده از دارو های سیستمیک و موضعی سرکوب کننده ایمنی میزان رد پیوند به ۳۶٪ می رسد. بیماران با استیون جانسون، آنومالی پلک و نیز پیوند آلژنیک لیمبوس نتیجه بسیار ضعیفی از جراحی می گیرند.

روش پیوند از طریق بافت خود فرد (اتولوگ) به منظور غلبه بر ضعف های موجود مهندسی بافت بوجود آمده است. در این روش آسیب جزئی در محل انجام بیوپسی وجود دارد و امکان اجتناب از مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی نیز وجود دارد. بالاتر بودن میزان بازسازی سطح قرنیه و نیز خطر شکست کمتری در پیوند اتولوگ نسبت به آلژنیک (استفاده از بافت فرد دیگر) وجود دارد. علت شکست از این طریق در موارد ناموفق ممکن است بدلیل میزان کم سلول های بنیادی انتقال یافته یا از میان رفتن آن ها پس از پیوند باشد. بیشترین میزان بهبودی در بیماران پس از سوختگی گرمایی یا شیمیایی مخصوصا در جایگزینی با بافت اتولوگ، به دست خواهد آمد.

روش درمانی جدید خشکی چشم با نور پالسی شدید⁴⁶ (IPL)

شایعترین مشکلی که چشم پزشکان در افراد با بیماری خشکی چشم ناشی از تبخیر زیاد اشک (evaporative dry eye) با آن مواجه می شوند، اختلال در عملکرد غدد میومین است. این غدد مسئول ترشح لیپید در اشک هستند که از تبخیر زود هنگام آن جلوگیری کند، اختلال در عملکرد این غدد سبب تجمع میبوم، التهاب، قرمزی و ارتشاح باکتری ها می شود. باکتری ها دارای آنزیم لیپاز می باشند که تغییر قطبیت لیپیدی را بوجود می آورند که سبب تبخیر زود هنگام اشک ، بسته شدن مسیر خروجی غدد، دید ضعیف، درد، قرمزی وتورم پلک را به دنبال دارد. در هنگام انجام معاینه به علت تغییر در وضعیت پلک ها و غدد، تشخیص این بیماری آسان خواهد بود. قطره های اشک مصنوعی می توانند التهاب را تا حدودی کاهش و انسجام لایه اشکی را بهبود دهند، مالش پلک ها و اصطلاحا اسکراب کردن و همچنین کمپرس گرم نیز مفید هستند اما امروزه استفاده از روش نوین ILP نیز در درمان اختلال عملکرد غدد میومین قابل استفاده است.

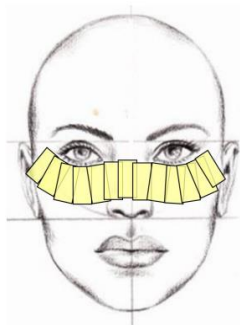
سالهاسست که این روش برای درمان روزاسه و آکنه پوستی استفاده می شود. اولین بار در درمان افراد با بیماری روزاسه جهت درمان گشاد شدگی مویرگی (تلائرکتازی) استفاده شد، افراد پس از درمان با این روش نه تنها از بهبودی ظاهر پوست خود راضی بودند بلکه

⁴⁶ Intense Pulsed Light

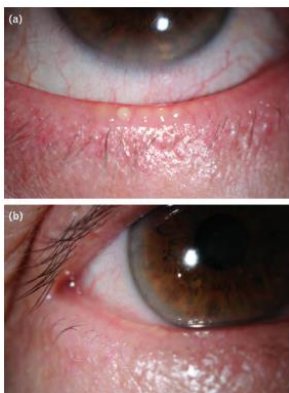
اظهار می داشتند احساس ناراحتی در چشم شان نیز کاهش یافته و دیدشان بهبود یافته است، در زمان معاینه نیز بهبودی ظاهر لبه پلک ها مشخص بود.

در این روش از یک لامپ فلاش دار زنون استفاده می شود که وظیفه آن تولید انرژی و نور با طول موج قابل رویت (حدود ۴۰۰ نانومتر) تا طول موج نزدیک به مادون قرمز (حدود ۱۲۰۰ نانومتر) است و پس از عبور از یک سطح کریستالی به سطح پوست می رسد که البته در این مسیر یک فیلتر جهت جلوگیری از آسیب به پوست وجود دارد که طول موج را به حدود ۵۰۰ نانومتر محدود می کند و نیز تنظیمات مربوط به عروق جهت برطرف ساختن تلانژکتازی موجود بر روی پلک ها استفاده شد که این طول موج هموگلوبین موجود در گلبول های قرمز را مورد هدف قرار می دهد، هموگلوبین انرژی را دریافت می کند و دچار انعقاد در عروق می شود و در آن محل ایجاد ترومبوز می کند. از دیگر دلایلی که سبب بهبودی وضعیت غدد منجر می شود بسته شدن عروق و جلوگیری از عبور مدیاتور های التهابی به سمت غدد میبومین می باشد. التهاب و تورم غدد همزمان با از میان رفتن تلانژکتازی ها برطرف شدند. بررسی سطح سیتوکین ها در اشک حاکی از کاهش عوامل التهابی بوده است. البته درمان با این روش به تنهایی کافی نیست و باید عفونت در زمینه بلغاریت نیز با دارو و رعایت بهداشت پلک مورد درمان قرار گیرد. در سال های ۸-۲۰۰۷ تکنولوژی در مان با IPL از طریق Diamond Q4 با انرژی برابر با ۸-۱۲ ژول در هر سانتی متر مربع و یک نوع محلول پوستی صورت می گرفت و محققان متوجه شدند در حین درمان پوستی غدد میبومین نیز تحت تاثیر این پالس ها قرار

می گیرند. در مطالعات با پی گیری ۳ ساله افرادی که با این روش درمان شده بودند گزارشاتی مبنی بر رضایت افراد تحت درمان وجود دارد. همچنین در ۸۷٪ افراد TBUT بهبود داشته است، انسدادی در مسیر خروجی دیده نشد، قرمزی لبه پلک ها کاهش یافت و از نظر زیبایی پلک و پوست بهبودی داشته است. زمانی که فعالیت غدد میبومین بهبود یافت بلفاریت عود کننده نیز ارتقا یافته و برطرف شده و حتی بسیاری از افراد پس از درمان با این روش نیاز به اشک مصنوعی نداشته اند. به جز کمی تورم و التهاب در محل تابش، عوارض جدی با این روش مشاهده نشد. مطالعات نشان داده اند که این یک روش مطمئن برای درمان خشکی چشم ناشی از نقص غدد میبومین است که علاوه بر بهبود علائم کلینیکی ابجکتیو سبب بهبود ساجکتیو نمره OSDI نیز می شود.



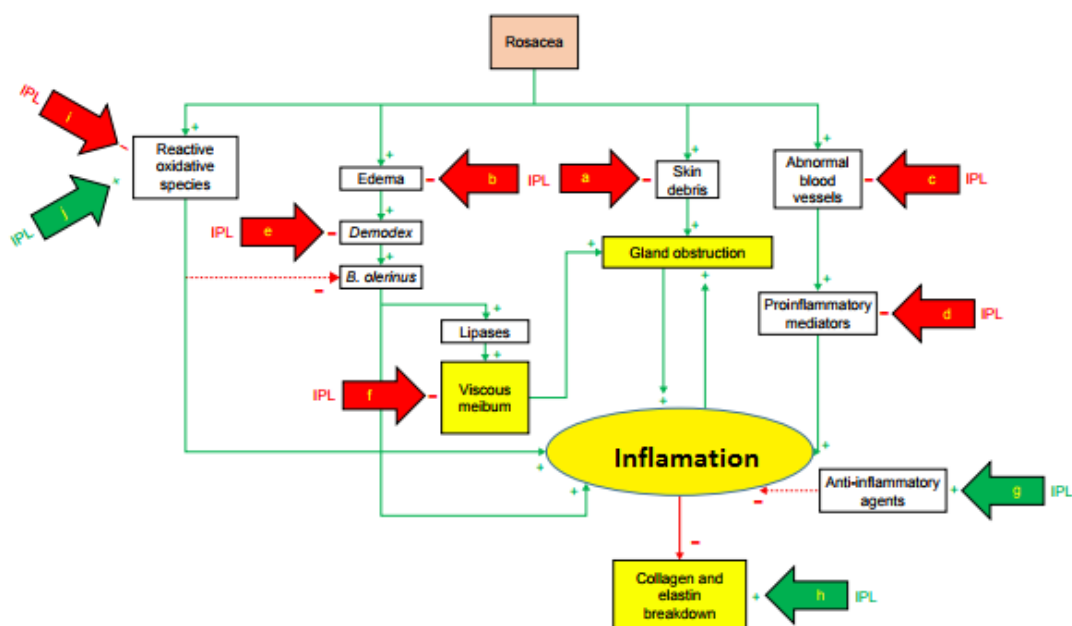
شکل مقابل منطقه درمانی در درمان بیماری نقص غدد میبومین با روش پالس تراپی را نشان می دهد. هر مستطیل زرد یک پالس لیزر است.



شکل ۴۶ - در شکل بالا لبه پلک با ترشحات زیاد قبل از درمان و شکل پایین لبه پلک را پس از درمان نشان می دهد که چربی لبه پلک بروش IPL به حال مایع درآمده است.

به طور کلی این روش درمانی با سه اثر به بهبودی بیماری اختلال عملکرد غدد میبومین کمک می کند:

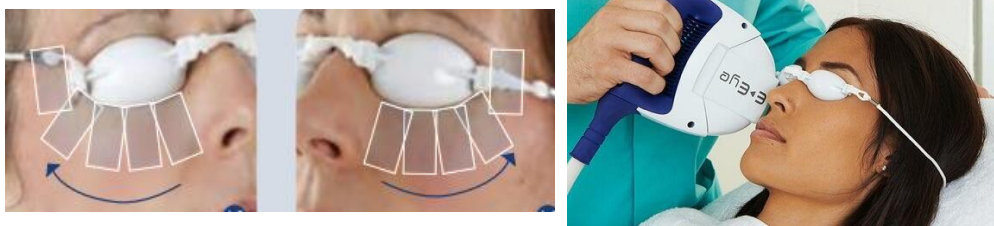
- مانند یک روش گرمایشی و کمپرس گرم اثر می کند و سبب مایع شدن ترشحات جمع شده در غدد می شود.
- بستن عروق ریزی که در تغذیه و رساندن مدیاتورهای التهابی به غدد نقش دارند و فعالیت آن را مهار می کنند.
- بهبود بخشیدن وضعیت و ظاهر پلک، بنابراین پمپ شدن لیپید را در طول پلک زدن بهبود می بخشند. شکل ۴۷ عملکرد این روش را به صورت ساده نشان می دهد.



شکل ۴۷- مدل ساده ای از عملکرد روش پالس تراپی (IPL): فلش های سبز (+) نشان دهنده اثراتی است که سطح هدف را افزایش می دهد؛ فلش های قرمز (-) نشان دهنده اثراتی است که سطح هدف را کاهش می دهد.

E-EYE⁴⁷ (IRPL)

این دستگاه نوع جدیدی از نور پالسی پلی کروماتیک را با تولید پالس های نوری همگن تولید می کند. این پالس ها انرژی و طیف کاملاً دقیقی را برای تحریک غدد میبومین به منظور باز گشت عملکرد طبیعی آنها ایجاد می کنند. درمان چند دقیقه طول می کشد، بدین ترتیب که بیمار بر روی صندلی می نشیند و عینک محافظ بر روی چشم بیمار قرار می گیرد سپس یک هیدروژل اپتیکی در قسمت تمپورال گونه برای محافظت قرار داده می شود و ۵ فلش نوری از سمت نازال پلک پایین به سمت تمپورال آن زده می شود که سبب تحریک غدد میبومین و کارکرد عادی آن می شود. موفقیت کامل درمان بستگی به تطابق بیمار با پروتوکول درمان دارد که در روزهای اول، پانزدهم و چهل و پنجم انجام می شود. این روش در تمامی اختلالات غدد میبومین کاربرد دارد اما سبب بهبودی اختلالات اکیوس نمی شود و عفونت ثانویه نیز باید قبل از استفاده از این روش درمان شده باشد.

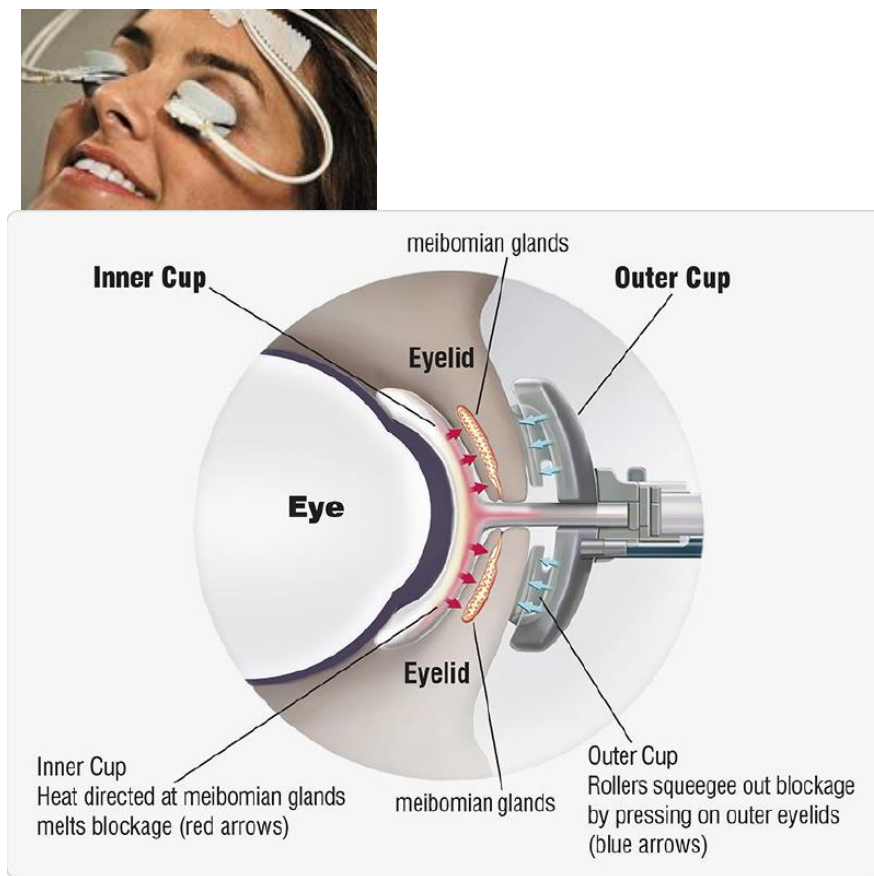


شکل ۴۸- با استفاده از E-EYE پنج فلش نوری زده می شود که سبب عملکرد صحیح غدد میبومین می گردد.

⁴⁷ Intense Regulated Pulsed Light Therapy

Thermal Pulsation

در این روش با استفاده دستگاه LipiFlow و با استفاده از از تداخل سنجی نور سفید و در دو مرحله ی متمایز، الگوهای لرزشی تجزیه و تحلیل می شوند و ضخامت لایه چربی و چگونگی غدد بررسی می شوند با این روش پلک گرم شده و ماساژ داده می شود و عملکرد غدد میومین به مدت ۶-۱۲ ماه بهتر می گردد.



شکل ۴۹- اپلیکاتور جدید LipiFlow

BlephEX

باکتری های موجود در لبه پلک یکی از علل اصلی التهاب و ایجاد خشکی چشم هستند. بلفکس یک روش جدید است که می تواند نقش مهمی در درمان بلفاریت و خشکی چشم ناشی از آن داشته باشد. در این روش باکتری ها و سم ناشی از آنها از سطح پلک به روش اسکراب برداشته می شود و سلامت کلی پلک بهبود می یابد. درمان با این روش به خوبی قابل تحمل است و تنها در ۳-۵ دقیقه برای هر چشم انجام پذیر است. با این ابزار به آسانی و به سرعت پوسته ها از پلک جدا می شوند. توصیه می شود در انتهای کار، لبه پلک با یک پنبه آغشته به روغن درخت چای کاملاً تمیز شود. در درمان منظم با این روش بیمار از بلفاریت مزمن و علائم خشکی چشم ناشی از آن رهایی می یابد.



شکل ۵۰- استفاده از ابزار کلینیکی بلفکس در برداشت پوسته های ناشی از بلفاریت. شکل سمت راست لبه پلک را بلافاصله پس از تمیز کردن با این روش نشان می دهد.

فصل ۱۰- روش های جراحی

درمان های موجود و در دسترس بیماری خشکی چشم بر روی ازدیاد و یا تثبیت لایه اشکی و همچنین برطرف کردن عوامل اولیه و ثانویه دخیل در این بیماری مانند التهاب سطح چشم تاثیر گذار هستند. درمان های دارویی همراه با اصلاح عوامل محیطی به درمان کمک می کنند ولی در برخی از افراد که مبتلا به نوع شدید بیماری می باشند نیاز به اقدامات جراحی می باشد. این روش جهت درمان خشکی چشم به چند منظور انجام می شود: اولین هدف کاهش میزان کلیرانس اشک و افزایش میزان اشک است که این روش جراحی در تقابل با سیستم تخلیه اشکی است. این روش جراحی با هدف ذکر شده شایع ترین روش درمان در بیماران می باشد. هدف دوم جراحی به منظور اضافه کردن مواد اشک مانند است این مواد در واقع محصول ترشحات غددی هستند و تطابق زیادی با سطح چشم افراد ندارند و به عنوان جانشین های زیست شناختی اشک محسوب می شوند. مانند ترشحات غدد بزاقی، که با همکاری چشم پزشک با یک متخصص و جراح فک و صورت انجام می شود. با توجه به تفاوت غلظت بزاق با اشک، ترشح زیاد آن می تواند سبب ورم قرنیه گردد به همین دلیل این جراحی در موارد بسیار شدید بیماری و در مراکز خاصی انجام می گردد.

هدف سوم استفاده از روش های جراحی است که به منظور کاهش فضایی از که در تماس با هوا است انجام می گیرد که به کاهش تبخیر اشک و محافظت از سطح چشم کمک

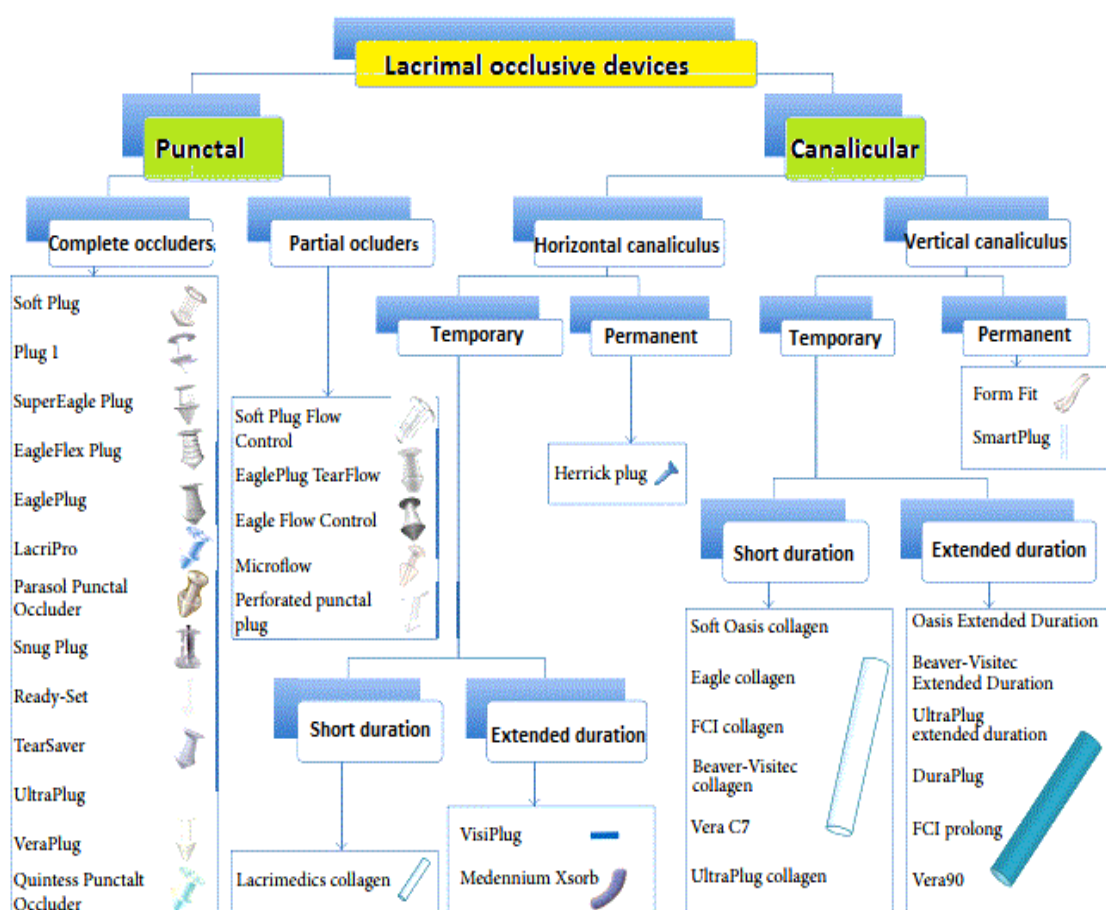
می کند. هدف چهارم از انجام روش های جراحی به منظور اصلاح مواردی است که به صورت ثانویه سبب بیماری می شود مانند بیماری سلول های بنیادی ملتحمه و این هدف نهایی در اصلاح موارد غیر طبیعی اهمیت بسزایی دارد.

۱- کاهش میزان کلیرانس اشک:

پلاگهای پونکتومی - انسداد پونکتوم در بهبود بیماری موثر است. به طور کلی دو نوع پونکتوم وجود دارد: جذب شونده و غیر جذب شونده

نوع جذب شونده از کلاژن و یا پلیمر های مختلفی ساخته شده است و ممکن است سالها جذب آن طول بکشد، در بعضی از انواع جدید تر این روند ۶ ماه طول می کشد. انواع غیر جذب شونده از سیلیکون یا اکریلیک آگریز درست شده اند که دائمی هستند. اشکریزش (اپی فورا) از عوارض اصلی این پلاک ها هستند، در ۳۶٪ افراد اشک ریزش خفیف گزارش شده است که در اکثر افراد قابل تحمل بوده است اما در ۵٪ افراد ناگریز به خروج پلاک وجود دارد. عفونت و تحریک ملتحمه از عوارض دیگر این پلاک هاست. در ۵۰٪ افراد خروج خودبه خودی پلاک در مدت سه ماه وجود دارد و یا ممکن است پلاک جابجا شود که در این حالت نیاز به جایگزینی مجدد وجود دارد.

پلاگهای داخل کانالی: این پلاکها جایگزین پلاک های پونکتومی هستند که خطر خارج شدن و جابجایی و تحریک ملتحمه در این حالت کمتر است. اگرچه ممکن است التهاب داخل کانالی بوجود بیاید که در این صورت برداشتن پلاک بسیار سخت است و نیاز به روش های تهاجمی جهت خارج کردن پلاک دارد.



شکل ۵۱- دسته بندی وسایل انسداد سیستم اشکی بر اساس شکل، جای گیری و مدت زمان استفاده

بستن برگشت پذیر پونکتوم اشکی - این روش یکی از مهمترین گزینه های درمانی خشکی چشم به علت کمبود لایه آبکی است.

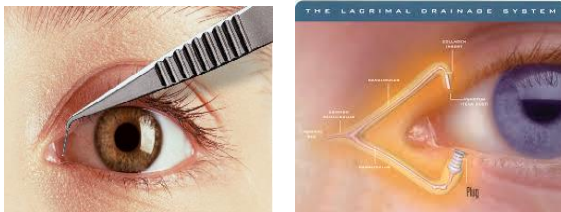
پلاگ کلاژنی - روشی موقت جهت کاهش میزان اشک جمع شونده در کانالیکول می باشد و بااین عمل سبب افزایش اشک در سطح چشم می شود. این پلاگ ها در سایز های مختلف تولید می شوند. به منظور بستن کامل کانالیکول بسیار مهم است که پلاگ مناسب جهت دهانه ورودی پونکتوم اشکی، انتخاب شود و باید توسط یک فورسپس مناسب این پلاگ را داخل کانالیکول قرار داد. اثر این روش از چند روز تا چندین هفته باقی می ماند. یکی از مزیت های این روش آن است که به دنبال اشک ریزش می توان آن را برداشت که در روش دائمی این امکان وجود ندارد.

پلاگ سلولزی - روش برگشت پذیر دیگر استفاده از پلاگ های سلولزی است که البته کمتر مورد استفاده قرار می گیرند. برخی از آن ها از جنس هیدروکسی پروپیل سلولز می باشند که در دمای بدن به صورت آهسته ذوب می شوند. آن ها نیز مانند پلاگ های سلولزی در کانالیکول قرار می گیرند.

پلاگ ژلاتینی - در استفاده از این نوع پلاگ ها از نظر تجاری محدودیت دسترسی وجود دارد. این ماده از طریق حل کردن ژلاتین خالص در آب مقطر که یک میله شیشه ای سرد در آن قرار داده و سپس بیرون می آورند، بدست می آید. این قطعات زمانی که در کانالیکول قرار می گیرند از چند روز تا ۲ هفته باقی می ماند.

پلاگ ثابت در پونکتوم اشک

تخلیه اشک ممکن است با تنگ تر شدن یا بسته شدن کامل پانکتوم ها مختل شود، با افزایش سن پونکتوم ها تمایل به تنگ تر شدن دارند و در حالتیکه خشکی چشم در نتیجه تولید ناکافی قسمت آبی است این روش مناسب خواهد بود و به نگهداری اشک در سطح چشم کمک می کند. پلاگ های مختلفی در سایز های مختلف با مواد تشکیل دهنده و ساخت مختلف وجود دارند. پلاگ های پونکتومی با پهنای بیشتر از پونکتوم واقعی به صورت محکم تری در کانال اشکی قرار می گیرند. اگر این وسیله باریک باشد با حرکات طبیعی چشم و پلک زدن های مکرر به راحتی از مجرا به طرف پایین حرکت می کند. میزان ثبات و نیز ارتفاع منیسک اشک باید قبل از انجام این کار اندازه گیری شود. اگر عملکرد پلاگ خوب باشد علایم کاهش بیماری و ویژگی های اشکی افزایش پیدا خواهد کرد. برخی از پزشکان ترجیح می دهند هر چهار پونکتوم را ببندند و عده ای دیگر به بستن پونکتوم های تحتانی اکتفا می کنند.



شکل ۵۲- استفاده از پلاگهای پانکتومی



بخیه کردن پونکتوم‌ها- روشی موقتی در بستن مسیر درناژاشکی است که در آن از یک مونوفیلament نایلونی با قطر کم جهت بستن مسیر درناژ استفاده می شود.

پلاگ های حساس به دما- این پلاگ ها در دمای ۳۶ درجه سانتی گراد دیامترشان ۱ میلیمتر افزایش و طول شان ۲ میلی متر کاهش می یابد. مزیت های این روش عدم نیاز به افزایش دیامتر در زمان استفاده، از بیرون دیده نمی شود و سبب تحیک سطح چشم نمی شود.

بستن برگشت ناپذیر پونکتوم اشکی یا کانالیکولار

استفاده از لیزر، الکتروکوتر و یا چسب های مخصوص، برای بیمارانی است که بطور مکرر پلاک خارج شده است، البته با کمک روش های دیگر انسداد از طریق جراحی کمتر صورت می گیرد.

انسداد بوسیله حرارت- تخریب پونکتوم اشکی با روش دیاترمی است، پروبی که این روش را با آن اعمال می کنند با جریان الکتریسیته ای که از بدن عبور می کند حرارت می گیرد و به اندازه ۱ ثانیه یا بیشتر نگه داشته می شود تا نتیجه مورد نظر بدست آید، عمق قرار دادن پروب در مطالعات مختلف متفاوت بوده است.

لیزر کواگولاسیون- لیزر های مختلفی در بستن مسیر تخلیه اشک استفاده می شوند که یکی از آن ها آرگون سبز می باشد. اثرات آرگون بر لبه پلک نسبتا سطحی می باشد و به خوبی سبب مسدود شدن این مسیر می شود.

- استفاده از چسب

- بخیه کردن کانالیکول ها

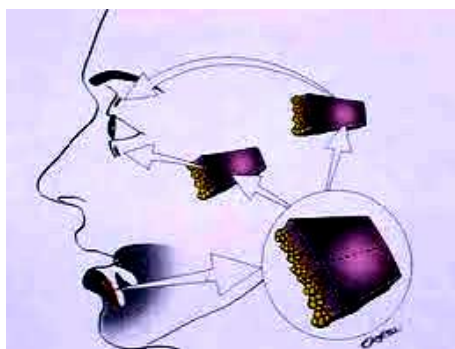
قطع کانالیکول اشکی- در این روش پروب از پونکتوم لاکریمال وارد و زمانی که به کلدوساک رسید می توان کانال اشکی را قطع کرد. کانال برش داده می شود و سپس با روش دیاترمی مورد عمل قرار می گیرد و پوست بخیه زده می شود.

قطع پونکتوم اشکی یا تارسورافی پونکتوم- در واقع روش اصلاح شده Punctal patching می باشد و به این ترتیب است که پلک ها در محل پونکتوم اشکی به هم متصل می شوند و این امر سبب بسته شدن دائمی مسیر تخلیه اشک می گردد. این برش باید متقارن باشد و پلک فوقانی و تحتانی را در بر بگیرد و این دو ناحیه با رسیدن به هم ایجاد اسکار می کند و بسته شدن این ناحیه سبب انسداد دائمی مسیر خروج اشک می گردد، در نوع موقتی این روش از یک گرافت استفاده می شود.

۲- افزایش میزان اشک موجود با مداخله در سیستم تخلیه (درناژ) اشکی:

در این روش با اضافه کردن ماده ای شبیه اشک با استفاده از ترشحات غددی که به طور طبیعی تطابقی با سطح چشم ندارند مانند غدد بزاقی، انجام می شود.

جراحی جایگزینی با غدد بزاقی- نکته قابل توجه در این روش ها این است که ترکیباتی که در ترشحات این غدد وجود دارد ممکن است برای سطح چشم ضرر داشته باشند، مانند آنزیم های هضم کننده و نیز متفاوت بودن PH و ویسکوزیته بزاق و اشک.



الف) جایگزینی با بافت موکوس دهان

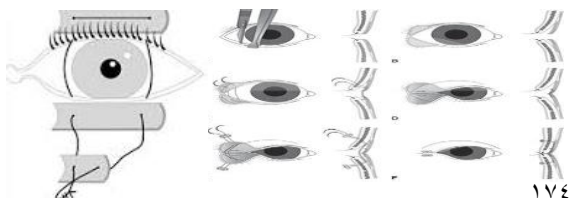
ب) جایگزینی با بافت موکوس بینی

ج) جایگزینی با بافت توسعه یافته در محیط آزمایشگاه

۳- تغییر سطحی از چشم که با محیط و هوا در تماس است:

میزان تبخیر اشک را کم می کنند و حمایت کننده سطح چشم است که از دو طریق انجام می شود:

تارسورافی (لترال،مدیال)- روش ارزشمندی در کاهش تماس سطح چشم با هوا و محیط اطراف است. این روش در افراد با بیماری خشکی چشم که دچار کاهش قسمت آبکی اشک، نقص اپتلیال شدید و یا عدم بهبودی نقص اپیتلیال قرنیه هستند استفاده می شود و ممکن است به صورت دائمی و یا موقتی صورت گیرد.



شکل ۵۳- تارسورافی

کم کردن دائمی شکاف پلکی جهت درمان خشکی چشم در افرادی است که سطح وسیعتری از چشم آن ها در تماس با محیط اطراف است و نمی توان آن را با درمان هایی مانند روان کننده ها و اشک مصنوعی درمان کرد. نمونه چنین بیماری هایی اگزوفتالموس و نیز فلج عصب هفت صورت است. در انجام این نوع جراحی در قسمت خارجی پلک های فوقانی و تحتانی برش ایجاد می کنند سپس با استفاده از بخیه این دو قسمت را به هم می دوزند و به این ترتیب فضای در تماس با محیط کاهش می یابد.

القا کردن پتوزیس - به سه صورت انجام پذیر است: جراحی بلفاروپتوزیس ، پتوز با تزریق توکسین بوتولینیم ، سیسترنوپلاستی. با ایجاد یک فلاپ پوستی که مانند کیسه عمل می کند در قسمت لبه خارجی پلک استفاده می شود تا موجب جمع آوری اشک در این ناحیه گردد.

۴- اصلاح بیماری اولیه که منجر به خشکی چشم ثانویه شده است:

مانند ترکیازیس ،اصلاح آنومالی های سطح چشم و نیز بیماری سلول های بنیادی لیمبوس. جراحی جهت بیماری سلول های بنیادی لیمبوس به صورت کراتکتومی دائمی یا اتوگرفت/آلوگرفت انجام می شود و جراحی نقص دائمی سلول های اپیتلیالی بصورت جایگزینی از بافت غشا آمیوئی و جراحی بدشکلی های پلکی و یا اصلاح اکتروپیون انجام می پذیرد.

دستورالعمل انتخاب درمان:

دستورالعمل هایی بر اساس علت بوجود آمدن بیماری خشکی چشم (نقص اکیوس یا بعلت تبخیر اشک، شوگرن یا غیر شوگرن) وجود دارد که اغلب در انتخاب برنامه درمانی بیمار مفید نیستند. دستورالعمل بین المللی (ITF) Task Force در سال ۲۰۰۶ دسته بندی بیماری را بر اساس شدت علائم بالینی و علائمی که بیماران بیان می کنند را پیشنهاد کرد و الگوریتم درمان را با توجه به طبقه بندی شدت و وجود یا عدم وجود بیماری لبه پلک بیان کرده است. در سال ۲۰۰۷ کمیته بین المللی مدیریت و درمان خشکی چشم (DEWS) Dry Eye Workshop فرم اصلاح شده ی ITF را که بر اساس شدت بیماری است تصویب کرد. (جدول ۱۸ و ۱۹).

جدول ۱۸ - الگوریتم درمانی بر اساس شدت بیماری طبق دستورالعمل بین المللی ITF

Level 1:

Education and counseling Environmental management
Elimination of offending systemic medications Preserved tear substitutes, allergy eye drops

Level 2:

If Level 1 treatments are inadequate, add:
Unpreserved tears, gels, ointments Steroids
Cyclosporine A
Secretagogues
Nutritional supplements

Level 3:

If Level 2 treatments are inadequate, add:
Tetracyclines Autologous serum tears
Punctal plugs (after control of inflammation)

Level 4:

If Level 3 treatments are inadequate, add:
Topical vitamin A Contact lenses Acetylcysteine Moisture goggles Surgery

جدول ۱۹- دسته بندی بیماری خشکی چشم بر اساس شدت بیماری و درمان مناسب طبق دستورالعمل DEWS

Dry Eye Severity Level	1	2	3	4*
Discomfort, severity & frequency	Mild and/or episodic; occurs under environmental stress	Moderate episodic or chronic, stress or no stress	Severe frequent or constant without stress	Severe and/or disabling and constant
Visual symptoms	None or episodic mild fatigue	Annoying and/or activity-limiting episodic	Annoying, chronic and/ or constant. limiting activity	Constant and/or possibly disabling
Conjunctival injection	None to mild	None to mild	+/-	+/++
Conjunctival staining	None to mild	Variable	Moderate to marked	Marked
Corneal staining (severity/ location}	None to mild	Variable	Marked central	Severe punctuate erosions
Cornea and tear signs	None to mild	Mild debris, meniscus	Filamentary keratitis, mucus clumping, tear debris	Filamentary keratitis, mucus clumping, tear debris, ulceration
Lid/meibomian glands	MGD variably present	MGD variably present	Frequent	Trichiasis, keratinization, symblepharon
TBUT (sec)	Variable	≤10	≤5	Immediate
Schirmer score(mm/5min)	Variable	≤10	≤5	≤2

TBUT. tear breakup time; MGD, meibomian gland dysfunction.

فصل ۱۱- خشکی چشم در کودکان و نوجوانان



هنگامی که در مورد بیماری خشکی چشم فکر می کنیم تصویری که به احتمال زیاد به ذهن می رسد این است که بیمار یک فرد (اغلب زن) میانسال است. علائم خشکی چشم یکی از دلایلی است که بزرگسالان به دنبال مراقبت

از چشم هستند. و بر طبق آمار سازمان بهداشت جهانی تقریباً ۵ میلیون آمریکایی بالای ۵۰ سال سندرم خشکی چشم را دارند. با این حال، اگرچه این بیماری در کودکان به مراتب نادرتر است، متخصصان قرنیه و چشم کودکان معتقدند که ممکن است کودکان و نوجوانان نیز در معرض بیماری قرار بگیرند. مطالعات کمی در مورد شیوع این بیماری در جمعیت زیر ۱۸ سال وجود دارد، اما علت آن در کودکان به علل مختلف می تواند باشد. اولین گام در کاهش اثرات خشکی چشم در کودکان، آگاهی بیشتر در مورد علل احتمالی آن است. فراتر از آن، متخصصان اطفال و قرنیه مشاوره خود را در مورد غلبه بر چالش های تشخیصی و مدیریت در این بیماران جوان ارائه می دهند.

درست همانند بزرگسالان، خشکی چشم در کودکان می تواند باعث تحریک و دردناک شدن چشم ها شود و در موارد شدید می تواند بینایی را تحت تاثیر قرار دهد. این علائم می تواند تاثیر بسیار ویژه ای بر زندگی کودکان داشته باشد و باعث می شود آنها برای انجام فعالیت های مدرسه و تحصیلی مانند خواندن و استفاده از کامپیوتر دچار مشکل شوند. به ندرت بیماری خشکی چشم در کودکان سالم دیده می شود و پزشکان باید در

خصوص خشکی چشم ثانویه به بیماری سیستمیک در این افراد احتیاط کنند. بنابراین، هنگامی که کودکان دچار خشکی چشم می شوند، باید وجود یک وضعیت سیستمیک اساسی مانند سندرم ارتريت روماتوئید جوانان، SLE مربوط به جوانان، دیابت، کمبود ویتامین A و یا سندرم ریلی دی را در نظر گرفت. علل خشکی چشم در کودکان می تواند شامل آلرژی ها، بیماری های سیستمیک، اختلالات ایمنی یا نورولوژیکی و ناهنجاری های مادر زادی و یا فلجی ها باشد. همچنین در معرض قرار گرفتن چشم ها در شرایط نامطلوب مانند استفاده از بازی های کامپیوتری و یا ویدئویی و موبایل ها. امروزه بدلیل استفاده روزافزون از وسایل الکترونیکی خشکی چشم بیشتری در کودکان دیده می شود.

شرایط سیستمیک مرتبط با خشکی چشم عبارتند از التهاب، مادرزادی، تغذیه ای و یا مربوط به غدد درون ریز. در یک مطالعه، ۱۴ بیمار کودکان (۱ تا ۱۷ ساله) مورد بررسی قرار گرفتند که با چشم خشک و آسیب سطح چشم به صورت پیشرفته تشخیص داده شدند. هنگامی که تاریخچه بیماران مورد بررسی قرار گرفت، تمام ۱۴ نفر حداقل یک بیماری سیستمیک همزمان (سندرم Riley-Day با GVHD) داشتند. محققان نتیجه گرفتند که تظاهرات زودرس خشکی چشم در دوران کودکی یک شاخص بالقوه از یک بیماری سیستمیک است. مطالعه دیگری نشان داد که ۱۵٪ از کودکان مبتلا به دیابت نوع یک در مقایسه با ۲٪ کودکان گروه کنترل از علائم خشکی چشم شکایت داشتند. همچنین علائم مشخص خشکی چشم در ۸٪ کودکان مبتلا به دیابت با نسبت کمتر از ۱٪ در کنترل های سالم با گروه سنی مشابه دیده شد. در مطالعه دیگری گزارش شد که

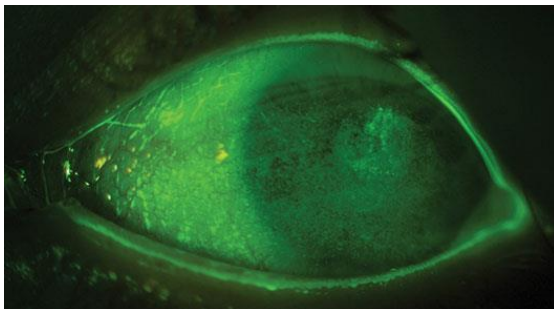
۱۱٪ از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نوجوانان (JRA) علائم خشکی چشم را در مقایسه با فقط ۱/۵٪ از گروه شاهد داشتند و همچنین ترشح اشک و پایداری فیلم اشکی در کودکان مبتلا به JRA پایین تر گزارش شد.

علل التهابی

خشکی چشم در کودکان مبتلا به کاهش تولید اشک می تواند ناشی از شرایط التهابی از جمله سندرم شوگرن، بیماری پیوند ضد میزبان (GVHD) و آرتریت روماتوئید نوجوان باشد. در یک مطالعه گذشته نگر ۱۴ بیمار زیر ۱۸ سال با خشکی چشم را مورد بررسی قرار دادند، دو مورد بیماری بودند که علت بیماری سندرم شوگرن بود و دو مورد بیماران مبتلا به GVHD پس از پیوند مغز استخوان تشخیص داده شد. گرچه شوگرن در میان زنان و در دهه پنجم زندگی شایع است، گزارش ها حاکی است که ابتلا به بیماری ممکن است در اوایل سن پنج سالگی نیز رخ دهد و ممکن است در جمعیت کمتر از این سن مشخص نشود. این سندرم همراه با خشکی دهان همراه است. خشکی چشم نیز می تواند همراه با آرتریت روماتوئید نوجوان (JRA) باشد. در یک مطالعه ۶۴ کودک مبتلا به JRA بین ۸ تا ۱۲ ساله بررسی شدند در ۱,۵٪ تشخیص احتمالی و در ۱۰/۹٪ تشخیص قطعی در بیماری خشکی چشم داده شد. علاوه بر این، در میان کودکان مبتلا به JRA، کسانی که مدت زمان طولانیتری درگیر بیماری بودند بیشتر دچار کاهش پایداری فیلم اشکی بودند.

اختلالات مادرزادی

اختلالات مادرزادی همچنین می تواند باعث ایجاد خشکی چشم در کودکان شود. دیس اتونومیا فامیلی (سندرم رایلی روز) ، یک بیماری است که بر سیستم عصبی اتونومیک تاثیر می گذارد. بیماران مبتلا دچار کمبود یا عدم تولید اشک و شرایط کاهش فرکانس پلک زدن و کاهش حساسیت به ضایعات قرنیه ای می شوند که می تواند منجر به نقص اپیتلیومی می شود. به ویژه در این بیماری اختلال در عملکرد حرکتی، حسی و محیطی قبل از اثرات سیستمیک بوجود می آید. بنابراین باید از پدر و مادر در مورد هر گونه سابقه خانوادگی بیماری سوال شود. در صورت وجود فقط علائم و نشانه های خشکی چشم، ممکن است بیمار دچار سندرم Allroge (یا Triple-A) ، که یک بیماری اتوزومال نادر است یا بیماری اختلال عملکرد مری که منجر به کمبود بلع و نارسایی می شود (Achalasia)، و یا سندرم های دیسپلازی اکتودرمی باشد.



شکل ۵۴- رنگ گرفتگی قرنیه با فلورسئین
بدلیل خشکی چشم در کودک ۸ ساله مبتلا
به سندرم مادرزادی گلدن هار و بی حسی
مادرزادی قرنیه

تغذیه نامناسب

فقدان تغذیه مناسب می تواند بر خشکی چشم تاثیر بگذارد. سوء تغذیه، یک مشکل مهم به ویژه در کشور های در حال توسعه است که می تواند منجر به کمبود ویتامین A شود همچنین رژیم های غذایی کم پروتئین، رژیم غذایی کم آهن، کیست های فیبروزیک و یا سندرم های بدخیم را ایجاد می کند. بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت تقریباً ۲۵۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰۰ کودکان کمبود ویتامین A در سراسر جهان هر ساله کور می شوند که با در مان های ساده ای می توان میزان مرگ و میر حاصل از آن را تا ۲۵٪ کاهش داد. بنابر این تشخیص کمبود منابع غذایی بسیار اهمیت دارد.

دیابت

دیابت یکی از علل احتمالی خشکی چشم در کودکان است. یک نفر از هر ۴۰۰ تا ۶۰۰ نفر زیر سن ۲۰ سالگی دیابت نوع ۱ دارند. گرچه دیابت نوع ۲ در کودکان به طور بالقوه نادر است، گزارش های بالینی و مطالعات منطقه ای نشان می دهد که بیشتر در جوانان تشخیص داده شده است. یک مطالعه از ۱۰۴ کودک مبتلا به دیابت نوع ۱ نشان داد که ۱۵/۴٪ از آنها علائم خشکی چشم را در مقایسه با ۱/۹٪ از گروه کنترل با سن و جنس یکسان گزارش کردند. علائم بالینی خشکی چشم در ۷/۷٪ کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ مشاهده شد که کمتر از ۱٪ از کودکان در گروه کنترل بود.

سایر علل

سایر علل خشکی چشم در کودکان داروهای سیستمیک، عوامل محیطی و بیماری های چشمی (بلفاریت یا عفونت های هرپس سیمپلکس) هستند. آنتی هیستامین های سیستمیک می توانند تولید اشک را به علت فعالیت ضد انعقادی کاهش دهند. داروهای ضد اکنه مانند رتینوئید با کاهش تولید لیپید سبب ایجاد خشکی چشم می شوند. عوامل محیطی، از جمله قرار گرفتن در معرض رطوبت پایین، قرار گرفتن در معرض آلودگی



های شهری و زمان قابل توجه کار کردن با کامپیوتر یا گوشی های هوشمند می تواند به شدت بر پایداری فیلم اشکی اثر گذار باشد. در افرادی که خشکی چشم لب مرزی دارند ممکن است هنگام استفاده از لنزهای تماسی علائم خشکی چشم ایجاد شود و اغلب افرادی هستند که

از زیر ۱۸ سالگی شروع به استفاده از لنز های تماسی کرده اند. بنابر این استفاده زود هنگام از لنز های تماسی در سنین کودکی و یا نوجوانی ممکن است فرد را مستعد به علائم خشکی چشم هر چند خفیف در سال های آینده کند.

میزان پلک زدن در طول استفاده از بازی های ویدئویی تا تقریباً یک چهارم میزان طبیعی کاهش می یابد. مطالعات نشان داده است استفاده از بازی ها در گوشی های هوشمند یا تبلت ها در فاصله ی نزدیک و با صفحه نمایش کوچک موجب تحریک چشم، سوزش و خستگی چشم، کاهش دید و شیفت نزدیک بینی (به میزان ۰/۱۲ - دیوپتر) می



شود. میزان استفاده از گوشی های هوشمند در جمعیت شهری و روستایی متفاوت است. ۸۳٪ کودکان و تقریباً ۹۰٪ نوجوانان در کره از این وسایل استفاده می کنند. بدلیل

میزان استفاده زیاد این گروه جمعیتی از گوشی های هوشمند دکتر هانگ مون و همکارانش در سال ۲۰۱۶ تحقیق وسیعی در مورد نقش این وسایل در ایجاد خشکی چشم در کودکان و نوجوانان انجام دادند. در این مطالعه ۹۱۶ کودک مورد بررسی قرار گرفتند ۶/۶ درصد از کودکان بطور کلی دارای خشکی چشم بودند که ۸/۳ درصد جمعیت شهری و ۲/۸ درصد از جمعیت روستایی را بر می گرفت. نتایج این مطالعه نشان داده است که ۶۱ درصد از جمعیت شهری و ۵۱ درصد از جمعیت روستایی از گوشی های هوشمند استفاده می کردند. ۶۵٪ از بچه ها در گروه با سن بیشتر (۶-۴ سال و ۱۲-۱۰ سال) از گوشی های هوشمند استفاده می کردند که از این بین ۹٪ دچار خشکی چشم شده بودند و ۵۱٪ بچه ها در گروه با سن کمتر (۳-۱ سال و ۹-۷ سال) دچار این مشکل شده بودند. در این مطالعه نیز دختران بیشتر از پسران دچار خشکی چشم شده بودند اما این نتیجه از نظر آماری معنی دار نبوده است. در گروه هایی که نسبت به گروه کنترل دچار خشکی چشم شده بودند زمان بیشتری از این وسایل استفاده می کردند و مدت زمان کوتاه تری به بازی های خارج از خانه (outdoor activity) پرداخته بودند. پس از محدود کردن استفاده از این وسایل به مدت ۴ هفته علائم ابجکتیو و سابلجکتیو در کودکان دچار خشکی چشم بهتر شده بود. بدین ترتیب بچه های ساکن در شهر بدلیل

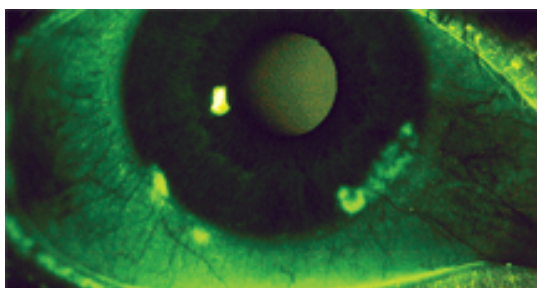
استفاده بیشتر و طولانی تر خشکی چشم بیشتری را تجربه می کنند و آموزش و فرهنگ سازی در مورد استفاده از گوشی های هوشمند می تواند در بهبود شرایط مفید باشد. خشکی چشم در کودکان باید در مراحل اولیه تشخیص داده شود و مداخلات پزشکی، زیست محیطی و آموزش و پرورش مورد توجه قرار گیرد.

ارزیابی و درمان خشکی چشم در کودکان

ارزیابی های خشکی چشم شامل رنگ آمیزی سطح قرنیه، زمان شکست فیلم اشکی (TBUT)، ارزیابی میزان پلک زدن و محاسبه شاخص محافظت چشم (OPI)⁴⁸ می باشد. شاخص OPI میزان محافظت سطحی چشم را تعیین می کند و با کمک میزان پلک زدن و زمان تجزیه فیلم اشکی محاسبه می گردد. عدد کمتر از ۱ نشان دهنده حفاظت ناکافی و نمره ۱ یا بیشتر نشان دهنده محافظت کافی از سطح چشم است. روش های تشخیصی مانند ارتفاع منیسک اشکی با اسلیت لمپی، استفاده از فنل یا شیرمر تحت بیهوشی برای ارزیابی تولید اشک و بررسی رنگ آمیزی سطح قرنیه با استفاده از فلورسئین یا لیزامین سبز از طریق یک پیپت مخصوص (به جای نوار معمول مورد استفاده) همه می تواند ارزیابی را برای بیمار جوان آسان تر کند (شکل ۵۵). اگر به عوامل

⁴⁸ Ocular Protection Index

سیستمیک در پایان آزمایش مشکوک شدید، ممکن است ارجاع به یک متخصص ضروری باشد.



شکل ۵۵- استفاده از فلورسئین مایع یا لیزامین سبز با کمک پیت مخصوص ارزیابی خشکی چشم در کودکان را آسان تر می کند.

در بسیاری از موارد زمانی که بیمار علائم خفیف خشکی چشم را تجربه کرده است و علائم بالینی با شدت کمتری مشهود هستند، استفاده از صفحه نمایش ویدئویی (مانند استفاده از بازی های ویدئویی یا استفاده از کامپیوتر و موبایل)، کار نزدیک (به عنوان مثال خواندن، مطالعه و غیره) و قرار گیری در معرض شرایط محیطی نامناسب می توانند به عنوان علل اصلی شناخته شوند. در این صورت تنظیم رفتار بیمار همراه با آموزش بیمار و خانواده در مورد اهمیت آگاهی از فرکانس پلک زدن، می تواند وضعیت بیمار را به شدت بهبود بخشد.

اگر علت خشکی چشم بدلیل بیماری های سیستمیک باشد باید آن را درمان کرد و یا اگر به عنوان مثال داروها مثل آنتی هیستامین ها دخیل هستند می توان با تغیر نوع و مصرف آن به شکل موضعی بیماری را برطرف کرد و یا کاهش داد. در اغلب موارد استفاده از اشک های مصنوعی و روان کننده ها مفید هستند. مواد نگهدارنده در این موارد برای

موارد شدید خشکی چشم به عنوان مثال در سندرم رایلی روز نگران کننده است و ممکن است بدلیل مصرف مکرر بیمار فرد رو دچار مسمومیت کند بنابر این استفاده از قطره ها بدون مواد نگهدارنده توصیه می شود. بستن پنکتوم ها و یا جراحی در موارد شدید بیماری توصیه می شود. جدول زیر بیماری های مرتبط با خشکی چشم کودکان ، علل و درمان را نشان می دهد.

جدول ۲۰- تشخیص سیستمیک، طبقه بندی و درمان های ممکن برای درمان خشکی چشم در کودکان

گروه	علت	شدت	روش های درمانی
Congenital	Congenital alacrima Ectodermal dysplasia Allgrove (Triple A) syndrome	Mild Mild-moderate Mild-moderate	AT AT, AST
Immunological	Sjogren syndrome GvHD Juvenile rheumatoid artnnus	Mild-severe Mild-severe Mild	AT, topical steroids, topical cyclosporin A, AST, systemic immunosuppression AT,AST AT, systemic immunosuppression
Dermatologic	Epidermolysis bullosa Acne rosacea TEN7B	Moderate-severe Mild-moderate Moderate-severe	AT, AST AT, doxycycline, erythromycin, topical steroids AT, ocular surface reconstruction
Endocrine	Complete androgen insensitivity syndrome Diabetes mellitus· Thyroid disease	Mild Moderate Mild	AT AT, metabolic control AT, hormone therapy
Nutritional	Malabsorption, vegetarian diet	Mild-moderate	AT, nutritional orientation and/or supplementation
Post infectious	HTLV-1, EBV, HIV, measles, trachoma	Mild-moderate	AT
Medications	β-blockers, retinoids, valproic acid	Mild-moderate	Preservative-free topical medication and/or AT, medication discontinuation

GvHD= graft-vs-host disease; TEN= toxic epidermal necrolysis; HTLV-1= human T-lymphotropic virus 1; EBV= Epstein-Barr virus; HIV=Human immunodeficiency virus; AT= artificial tears, AST=autologous serum tears.

پیشگیری ها و هشدار ها

درمان دارویی خشکی چشم در کودکان و نوجوانان ممکن است مشابه بزرگسالان باشد ، اما در هنگام انتخاب داروهای خاص در این گروه سنی، مشکلات احتمالی باید در نظر گرفته شوند. برای مثال، استفاده از کورتیکواستروئید موضعی در این گروه از بیماران، گلوکوم و آب مروارید زیر کپسولی را نشان داده است. استفاده از تتراسایکلین های سیستمیک در کودکان کمتر از سن ۹ سالگی به علت گزارش شدن خرابی دندان ها و اختلال در رشد استخوانی جلوگیری شود. هنگام درمان با تتراسایکلین ها، بیماران باید از خطر آفتاب سوختگی آگاه شوند. علاوه بر این، بیماران و خانواده های آنها باید نسبت به خطرات زیست محیطی با شرایط مشابه و روش های جلوگیری از آسیب چشم با کمک استفاده از عینک های پلی کربنات یا عینک آفتابی به عنوان محافظ در مقابل باد و خورشید آموزش داده شوند.

به طور خلاصه، برای شناسایی علائم و نشانه های بیماری در کودکان باید تلاش کرد و اقدامات پیشگیرانه انجام شود و وضعیت غیر عادی در کودکان نباید نادیده گرفته شود.

فصل ۱۲- آسیب های شغلی و خشکی چشم

بسیاری از مشکلات چشمی با قرمزی یا سوزش چشم، احساس جسم خارجی، اشکریزش و حساسیت به نور که مرتبط با کاهش تولید اشک و یا افزایش تبخیر اشک می شود مربوط به بیماری یا سندرم خشکی چشم (اصطلاح DED یا DES) است. شرایط نوری و جریان هوا در محیط کار، آلرژن ها و آلودگی های زیست محیطی نیز بشدت بر فعالیت بینایی تاثیر می گذارند. مطالعات نشان داده اند علاوه بر ناراحتی های چشمی مشکلات روحی مانند خشم و افسردگی که بر زندگی افراد تاثیر منفی دارند بطور موثری با بیماری خشکی چشم ارتباط دارد. بنابر این خشکی چشم فقط یک بیماری ساده نیست و علاوه بر حالات پاتولوژیک و اختلالات چشمی می تواند به طور وسیعی بر زندگی انسان ها تاثیر بگذارد و فعالیت های افراد را به شدت محدود کند. تحقیقات نشان داده اند مشخصات شغلی افراد و میزان کار با وسایل الکترونیک می تواند از طریق فرکانس پلک زدن در ایجاد خشکی چشم تاثیرگذار باشد. بنابر این شناسایی و معرفی مشاغلی که علائم و نشانه های مرتبط با خشکی چشم را افزایش می دهند جهت تعیین و بکارگیری روش های پیشگیری از بیماری مفید خواهند بود.

در یک مطالعه پیمایشی در کره جنوبی جهت بررسی ارتباط بین علائم بیماری خشکی چشم و مشخصات شغلی افراد ۶۰۲۳ فرد (۳۲۰۳ مرد و ۲۸۲۰ زن، ۶۵-۲۵ ساله) مورد ارزیابی قرار گرفتند از این میان ۹۶۳ فرد (۱۶٪) بر اساس پاسخ های داده شده به پرسش

نامه و همچنین معاینات بالینی علائمی از خشکی چشم داشتند. در این مطالعه خصوصیات شغلی افراد بر اساس رنگ لباس (طبقه بندی بین المللی شغلی: سفید، صورتی، آبی و سبز) دسته بندی شد به عنوان مثال کارکنان با لباس سفید مدیران ارشد و متخصصان، کارکنان با لباس صورتی صندوق داران و فروشندگان، کارکنان با لباس سبز استخدام در اداره جنگلداری یا شیلات و کارکنان با لباس آبی کارگران صنایع، کارخانه ها و ماشین آلات و اپراتورها بودند. افرادی که برای دیگران کار می کردند نسبت به کسانی که برای خود کار می کردند بیشتر دچار خشکی چشم بودند همچنین بر اساس این طبقه بندی افراد با لباس های سفید و آبی نسبت به بقیه در معرض خطر بیشتری قرار داشتند و افراد گروه اول (مدیران ارشد و متخصصان) نسبت به گروه دوم (کارگران صنایع) به صورت مشخصی بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری خشکی چشم قرار داشتند. نتایج این مطالعه نشان داد کسانی که در محیط های بسته با ساعات طولانی کار با کامپیوتر، فعالیت می کنند و همچنین افرادی که کار اداری انجام می دهند نسبت به افرادی که در صنایع و کارخانجات کار می کنند در معرض خطر بیشتر ابتلا به بیماری هستند. کارگرانی که در فضای باز (لباس سبز) فعالیت می کردند کمترین نشانه و علائم خشکی چشم را داشتند در حالیکه انتظار می رفت این گروه از افراد به دلیل محیط با گرد و خاک و همچنین اشعه مضر ماوراء بنفش نسبت به گروه های دیگر در معرض خطر بیشتری از خشکی چشم باشند. در این مطالعه گزارش شد کار در محیط های بسته (Indoor work environment) نسبت به سن و کار در محیط های باز عامل خطر مهم

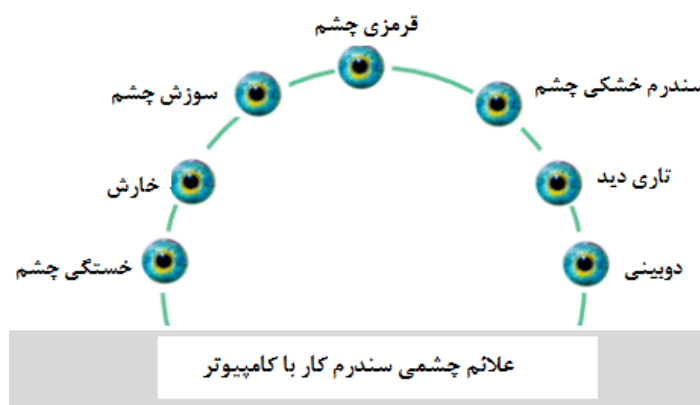
تری در ایجاد خشکی چشم است همچنین جنس، مصرف سیگار و دسته بندی های شغلی با ایجاد این بیماری ارتباط مستقیمی داشتند.

تحقیقات نشان می دهند بیش از ۷۰٪ از کسانی که در محیط های بسته اداری کار می کنند درجاتی از خشکی چشم را که مانع از کارکرد مفید می شود دارا هستند و حدود ۵٪ بطور دائمی از این مشکل رنج می برند بنابر این بیماری خشکی چشم به طور موثری بر کارکرد افراد تاثیر می گذارد. میزان خسارت حاصله نیز در کسانی که خشکی چشم کامل دارند ۵/۷ درصد و در خشکی چشم لب مرزی ۴/۴ درصد برآورد شده است و هزینه سالانه از دست دادن کارایی افراد مرتبط با خشکی چشم در امریکا ۷۴۱\$ برای هر فرد محاسبه شده است.

امروزه استفاده از کامپیوتر های شخصی و لب تاپ و گوشی های هوشمند رایج است و کاهش پلک زدن یا پلک زدن ناقص حین استفاده از این وسایل سبب کاهش ثبات فیلم اشکی و افزایش علائم تاری دید و خستگی چشم می گردد. علاوه بر این امروزه سندرم کار با کامپیوتر (CVS)^{۴۹} ۶۰ میلیون نفر در جهان را درگیر کرده است و مطالعات شیوع آن را در میان استفاده کنندگان از کامپیوتر ۷۵-۹۰ درصد تخمین زده اند. بر اساس تعریف انجمن اپتومتری آمریکا CVS مشکلات بینایی و چشمی مرتبط با فعالیت های بینایی نزدیک در زمان کار با کامپیوتر است. استفاده از وسایل الکترونیکی و دیجیتالی

⁴⁹ Computer Vision Syndrome

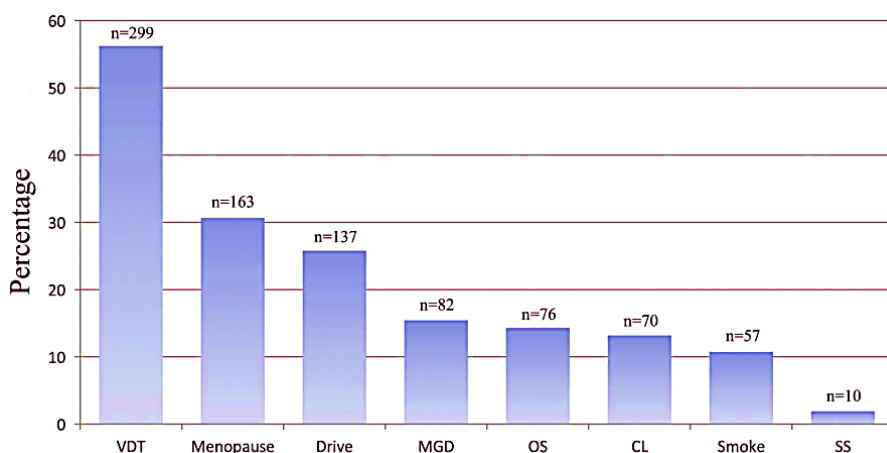
بدلیل رفلکس های نوری متعدد و وجود نور خیره کننده در صفحه نمایش و کانتراست پایین آن سبب ایجاد CVS می شود و صفحات دیجیتالی اینترنتی عوارض چشمی بیشتری را نسبت به مطالعه و یا نوشتن در کاغذ ایجاد می کنند. از نشانه های این سندرم مشکلات چشمی، بینایی و عضلانی - اسکلتی است که شامل سردرد، خستگی چشم، تاری دید، خشکی و تحریک چشم، حساسیت به نور و احساس درد در گردن، شانه و پشت است. مشکلات چشمی در شکل زیر نشان داده شده است.



از مشکلات چشمی CVS ممکن است نقص در عملکرد غدد میومین باشد، بعضی از افراد نیز دچار اشکریزش و پلک زدن بیش از حد می شوند. استفاده طولانی مدت از این وسایل سبب کاهش نقطه نزدیک تقارب، ایجاد فوریا در نزدیک و پاسخ های نادرست تطابقی می شود. بسیاری از علائم مربوط به CVS موقتی هستند و می توان با مراقبت مناسب، آموزش بیمار و ارائه محیط کاری مناسب آنها را کاهش داد. علائم عمومی که به طور غیر مستقیم اثرگذار هستند شامل تحریک پذیری، افزایش عصبانیت و خواب آلودگی در پایان روز می باشد. تحقیقات نشان داده اند کسانی که بیش از ۴ ساعت در

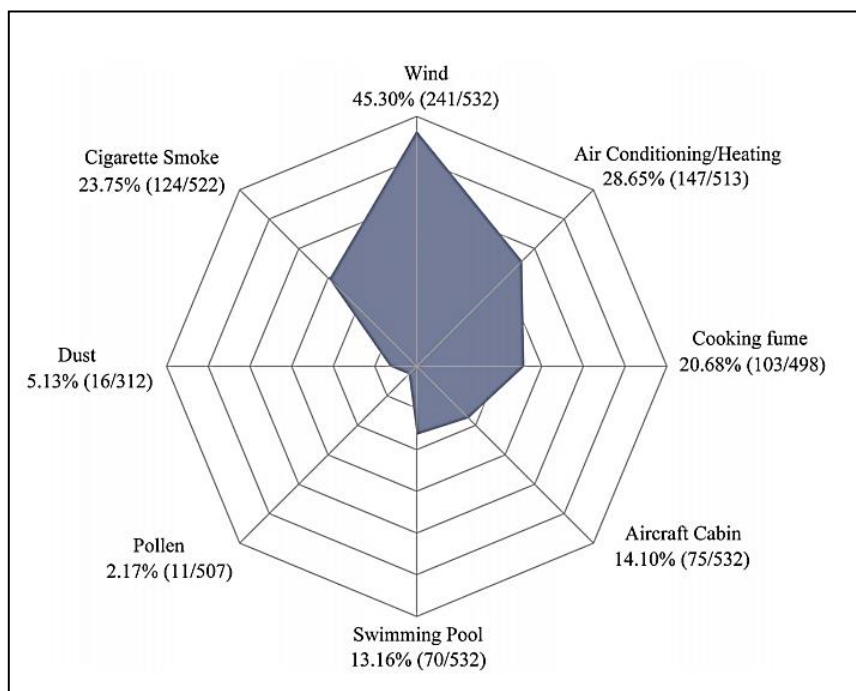
روز با این وسایل کار می کنند مستعد به ابتلا به خشکی چشم می شوند. ۷۵٪ از کسانی که ۶-۹ ساعت در روز با این وسایل کار می کنند نسبت به بقیه کاربران بیشتر دچار مشکلات چشمی می شوند. بررسی ها نشان داد شیوع این سندرم در دانشجویانی که بیش از ۲ ساعت با کامپیوتر کار می کردند حدود ۹۰٪ بود.

در یک مطالعه که در چین برای بررسی شیوع عوامل خطر خشکی چشم در میان ۶۶۵۷ نفر از کارکنان بیمارستان انجام گرفت مشخص شد که نیمی از افراد در معرض خطر آسیب های شغلی ناشی از خشکی چشم بودند و ۵۳۲ نفر علائم و نشانه های مربوط به بیماری داشتند که ۲۹۹ نفر (بیش از ۵۰٪) از این افراد با وسایل الکترونیکی کار می کردند (شکل ۵۶).



شکل ۵۶- نمودار درصد عوامل خطر در ۵۳۲ کارمند بیمارستانی با خشکی چشم نشان می دهد که بیشترین تاثیرگذاری در استفاده از وسایل الکترونیکی بوده است. (CL, contact lens; MGD, meibomian gland dysfunction; OS, ocular surgery; SS, Sjögren syndrome; VDT, visual display terminal).

همچنین استفاده از لنز های تماسی در افراد جوان و همچنین جراحی های چشمی در افراد مسن تر جزء عوامل خطر گزارش شدند. همچنین از میان عوامل محیطی گرد و خاک کمترین اثر و باد بیشترین اثر را در ایجاد خشکی چشم داشت (شکل ۵۷).



شکل ۵۷ - تاثیر عوامل مختلف محیطی در ایجاد خشکی چشم

در ژاپن نیز از ۶۲ میلیون کارمند حدود ۸۸٪ از کامپیوتر های شخصی استفاده می کنند (حدود ۵۵ میلیون کاربر) که از این میان ۳۳٪-۲۴٪ افراد دچار خشکی چشم هستند (۱۷-۱۳ میلیون نفر) و خسارت حاصله ناشی از بهره وری کم این افراد ۱۵۳۸۶ - ۹۳۸۶ میلیون دلار تخمین زده شده است. آنچه مهم به نظر می رسد این است که بسیاری از

افراد درمان های مربوط به خشکی چشم را دریافت نکرده اند و بیشتر کاهش بهره وری در افرادی است که بطور خودسرانه به درمان پرداخته اند و یا بیماری در آنها تشخیص داده نشده است اگر این افراد درمان شوند مزایای اقتصادی حاصل از درمان نیز افزایش می یابد به عنوان مثال در صورتیکه ۱۰٪ این افراد با درمان های پزشکی بهبود یابند ۹۴۰-۱۵۴۰ میلیون دلار و اگر ۵۰٪ افراد درمان شوند ۷۶۹۳-۴۶۹۴ میلیون دلار بهره وری اقتصادی افزایش خواهد یافت.

بنابر این پس از روش های پیش گیری کننده، ارائه درمان بیماری خشکی برای افراد مبتلا بسیار مهم است زیرا نه تنها کیفیت زندگی کارمندان را بهبود می بخشد بلکه سبب احیاء صنایع می گردد با توجه به این امر می توان از طریق فعالیت های آموزشی، آگاهی افراد را در مورد بیماری خشکی چشم افزایش داد.

از طرف دیگر مشکلات چشمی در ارتباط با مشاغل می تواند به عنوان یک مشکل چند رشته ای در ارتباط با سلامت، محیط زیست، اقتصاد و طراحی محیط های کاری مناسب مطرح شود و درک این مفهوم می تواند از طریق طیف وسیعی از متخصصان از جمله اپتومتریست ها، ارگونومیست ها، بهداشت حرفه ای و پزشکان عمومی ایجاد شود. از این طریق آگاهی از کارهای چشمی و محیط های کاری مناسب می تواند سبب ایجاد یک رویکرد جدید از طریق کارفرمایان جهت ایجاد محیط کاری مناسب برای کارمندان اداری باشد.

به طور کلی آسیب های شغلی ناشی از خشکی چشم ممکن است پس از قرار گیری فرد در معرض خطر عوامل خاص که در ذیل ذکر شده است افزایش یابد:

➤ عوامل ارگونومیک (شامل کیفیت پایین صفحه نمایش و زاویه نامناسب نسبت به آن)

➤ شرایط رطوبت کم در کارمند هواپیمایی در کابین هواپیما حین پرواز

➤ استفاده کارگران صنایع از مواد خاص یونیزاسیون و مواد شیمیایی و استفاده از

لنز های تماسی در این محیط ها بعنوان یک عامل افزایش خطر

➤ کار طولانی در محیط هایی با نور کم

➤ و یا در معرض قرار گیری اشعه های خاص (مثل رادیولوژیست ها)

پیشگیری

پیش گیری از عوامل خطر ناشی از آسیب های شغلی در ایجاد خشکی چشم بدو صورت فردی و عمومی امکان پذیر است. بطور کلی ارتقاء سلامت، پیشگیری از بیماری های مرتبط با کار، نظارت خاص بهداشت، راهنمایی کارشناسان متخصص، مدیریت و تحقیق و آموزش، رعایت بهداشت ساختمان ها و بررسی سیستم های گرمایش و تهویه، طراحی ارگونومیک مناسب شغلی و کنترل استرس کار و برنامه ریزی برای ساعات کار و

استراحت می توانند باعث کاهش عوامل شیوع بیماری شوند. همه این عوامل به صورت مشترک فرکانس پلک زدن را تسهیل و تغییرات فیلم اشکی را به حداقل می رساند.

اقدامات عمومی جهت پیشگیری از خشکی چشم:

- اقدامات ارگونومیک اصلاحی
- تهویه مناسب
- دمای محیط کمتر از ۲۳ درجه سانتیگراد
- اجتناب از نورپردازی با لامپ های فلورسنت در روشنایی عمومی
- استفاده از نور متمرکز و غیر خیره کننده حین کار
- اجتناب از استفاده از مواد پاک کننده فرار (فرمالدئید) و آلکیل بنزن سولفونات ها جهت تمیزی ساختمان ها

اقدامات فردی جهت پیشگیری از خشکی چشم:

- حفظ رطوبت محیط زیست
- حفظ بهداشت پلک ها
- از مواد آرایشی غیر آروماتیک یا ضد حساسیت استفاده کنید.
- در پیدایش اولین علائم چشمی با پزشک مشورت کنید.
- استفاده از اشک مصنوعی یا ژل های مناسب
- در صورت استفاده از لنزهای تماسی به رعایت بهداشت بسیار اهمیت دهید.

➤ در آلرژی های خفیف، استفاده از اشک مصنوعی ممکن است در برخی موارد

کافی نباشد بنابر این با متخصص چشم مشورت کنید.

➤ از دود تنباکو و به خصوص محیط های آلوده اجتناب کنید.

برای جلوگیری از سندرم کار با کامپیوتر نیز در صورتیکه فرد از عینک یا لنز تماسی استفاده می کند باید از نمره دقیق و مناسب با چشم مطمئن باشد و در غیر این صورت می تواند از عینک مخصوص کامپیوتر استفاده کند این عینک ها با عدسی های ویژه و پوشش آنتی رفلکس و یا ته رنگ مخصوص برای جلوگیری از عبور نور آبی (عدسی های بلوکات) آرامش بیشتری به استفاده کنندگان از وسایل دیجیتالی می دهند. همچنین موقعیت ارگونامیک مناسب می تواند مشکلات ناشی از این سندرم را کاهش دهد.

توصیه می شود که صفحه نمایش ۲۰-۱۰ درجه پایین تر از سطح چشم باشد در غیر این صورت سبب بالا بردن چانه و ایجاد فشار بر عضلات گردن می شود همچنین زاویه دید



بیشتر با تاثیر در میزان تطابق سبب تاری دید می گردد. نگاه به پایین حدود ۱۵ درجه و فاصله ۳۵-۴۰ اینچ برای کاهش این ناراحتی توصیه شده است (شکل ۵۸).

مطالعات نشان داده اند زمانی که این فاصله به ۱۹/۷-۳۹/۵ اینچ کاهش یافته است افراد دچار سردرد می شوند. بنابر این فاصله مناسب از کامپیوتر، داشتن استراحت در فواصل کاری (نگاه به فاصله دور هر ۲۰ دقیقه)، استفاده از فیلتر های ضد خیرگی و نور کافی در کاهش مشکلات چشمی و غیر چشمی نقش بسزایی دارند. توصیه می شود برای حفظ رطوبت چشم که هر دو ساعت ۱۵ دقیقه به چشم ها استراحت داده شود و فرد بصورت آگاهانه پلک بزند. استفاده از صندلی مناسب، موقعیت صفحه کلید و موس مناسب، زاویه آرنج بیش از ۹۰ درجه و شیب سر به سمت پایین می تواند در کاهش درد های عضلانی-اسکلتی موثر باشند.

همچنین محققان دریافته اند مصرف اسید چرب امگا ۳ بصورت خوراکی و ویتامینهای A ، C و E ،سلنیوم، روغن بذر کتان در رژیم غذایی در کاهش علائم مربوط به خشکی چشم و کاهش میزان تبخیر اشک در بیماران مبتلا به CVS موثر هستند. ورزش یوگا نیز می تواند در طولانی مدت مشکلات بینایی ناشی از این سندرم را کاهش دهد. اقدامات کلی جهت جلوگیری از CVS به صورت زیر است:

اقدامات اصلی جهت جلوگیری از سندرم کار با کامپیوتر

- تصحیح عیوب انکساری و استفاده از عینک مناسب
- بین صفحه مانیتور و چشمان شما باید ۴۰ تا ۷۵ سانتیمتر فاصله وجود داشته باشد.

- بعد از هر ۲۰ دقیقه کار با کامپیوتر، ۲۰ ثانیه به نقطه‌ای در مسافت ۲۰ فوتی خیره شوید تا چشم‌ها استراحت کنند. (قانون ۲۰/۲۰/۲۰)
- خط دید شما باید مسطح یا بالاتر از صفحه نمایشگر رایانه باشد.
- نور نمایشگر خود را تنظیم کنید.
- از عینک محافظ در برابر اشعه (عینک آنتی رفلکس و یا عدسی با پوشش ضد بازتاب و ضد خیرگی) استفاده کنید.
- از تمرکز بیش از حد بر روی صفحه نمایشگر خودداری کنید.
- از قطره های مرطوب کننده چشم (لوبریکانت ها) استفاده کنید.
- در اتاق کامپیوتر خود از لامپ‌های فلوئورسنت بدلیل طول موجی کوتاه استفاده نکنید. لامپ‌های زرد و رشته‌ای و یا ترکیب از این دو بهترین گزینه برای روشنایی اتاق کامپیوتر است.

منابع:

- The International Dry Eye WorkShop Study Group. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:75-92.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J.* 1995;21:221-232.
- Albietz JM. Prevalence of dry eye subtypes in clinical optometry practice. *Optom Vis Sci.* 2000;77:357-363.
- Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:723-728
- Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea.* 2011;30:1289-92.
- Mathers WD, Stovall D, Lane JA, et al. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea.* 1998;17:353-358.
- Janine A.S, Julie,A; Carolyn B,et al. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). 2007;5(2):93-107.
- Bergin T. Louis C .Dry Eyes Ancient History: Egypt, Mesopotamia, India, China, Greece and Rome. Available at: [https://www.coavision.org/files/Dry%20Eyes%20Ancient%20History%20Website%20Article%20Only\(2\).pdf](https://www.coavision.org/files/Dry%20Eyes%20Ancient%20History%20Website%20Article%20Only(2).pdf) (Last access: 27April 2018)
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
- Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, et al. In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1468-73.

- Chen S, Ruan Y, Jin X. Investigation of the clinical features in filamentary keratitis in Hangzhou, east of China. Abdulrahman. K, ed. *Medicine*. 2016;95(35):4623
- Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci*. 2003;80(6):420-30.
- Keay L, Edwards K, Naduvilath T, et al. Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology*. 2006; 113:109–16.
- 52. Green M, Apel A, Stapleton F. A longitudinal study of trends in keratitis in Australia. *Cornea*. 2008; 27:33–9.
- 53. Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea*. 2008; 27:22–7.
- Suri K, Kosker M, Duman F, Rapuano J, Nagra P, Hammersmith K. Demographic Patterns and Treatment Outcomes of Patients With Recurrent Corneal Erosions Related to Trauma and Epithelial and Bowman Layer Disorders. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1082–1087
- Ramamurthi S, Rahman MQ, Dutton GN, Ramaesh K. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye* 2006;20(6):635–644.
- Hykin PG, Foss AE, Pavesio C, Dart JK. The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial. *Eye* 1994; 8: 35–40.
- Fraunfelder FW, Cabezas M. Treatment of recurrent corneal erosion by extended-wear bandage contact lens. *Cornea* 2011;30(2):164–166.
- Kosrirukvongs, Panida, et al. "Prevalence of dry eye syndrome and Sjogren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis." *J Med Assoc Thai* 2012:61-9.
- Fujita M, Igarashi T, Kurai T, Sakane M, Yoshino S, Takahashi H. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol*. 2005;40(5):808-13.
- Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *BJO*. 1972;56(11):800.

- Resch, M.D., Marsovszky, L., Németh, J., Bocskai, M., Kovács, L. and Balog, A., 2015. Dry eye and corneal langerhans cells in systemic lupus erythematosus. *Journal of ophthalmology*, 2015.
- J. B. Davies and P. K. Rao, “Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus,” *Current Opinion in Ophthalmol*, 2008;19(6), 512–518.
- V. Peponis, V. C. Kyttaris, C. Tyradellis, I. Vergados, and N. M. Sitaras, “Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical review,” *Lupus*, 2006;15(1): 3–12.
- J. Manson and A. Rahman, “Systemic lupus erythematosus,” *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2006;1(1).
- C. Vitali, S. Bombardieri, R. Jonsson et al., “Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group,” *Annals of the Rheumatic Diseases*.2002;61(6):554–558.
- B. Griffiths, M. Mosca, and C. Gordon, “Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices,” *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 2005;19(5):685–708
- Xu Y. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *The Journal of the American Medical Association*. 2013;310(9):948–959.
- Manaviat M. R., Rashidi M., Afkhami-Ardekani M., Shoja M. R. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmology*. 2008;8.
- Seifart U., Strempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie*. 1994;91(2):235–239.
- Dall TM, Zhang Y, Chen YJ, et al. The economic burden of diabetes. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29(2):297-303.
- Binder A. Sjögren's syndrome: association with type-1 diabetes mellitus. *Br J Rheumatol*. 1989;28(6):518-20.

- Perry HD, Foulks GN, Thoft RA, Tolentino FI. Corneal omplications after closed vitrectomy through the pars plana. *Arch Ophthalmol*. 1978;96(8):1401-3.
- Klein R, Klein BE, Linton KL, De Mets DL. The Beaver Dam Eye Study: visual acuity. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1310-5.
- Hom M, De Land P. Self-reported dry eyes and diabetic history. *Optometry*. 2006;77(11):554-8.
- Tumosa N. Eye disease and the older diabetic. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(3):515-27.
- Yu L, Chen X, Qin G, et al. Tear Film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Ophthalmologica*. 2008;222(4):284-91.
- Ramos-Remus C, Suarez-Almazor M, Russell AS. Low tear production in patients with diabetes mellitus is not due to Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(4):375-80.
- Fujishima H. Improvement of corneal sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO-2235: a preliminary study. *Cornea*. 1996;15(4):368-75.
- Modulo CM, Jorge AG, Dias AC, et al. Influence of insulin treatment on the lacrimal gland and ocular surface in diabetic rats. *Endocrine*. 2009;36(1):161-8.
- Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, et al. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2008 2;8:10.
- Piper H, Douglas KM, Treharne GJ, et al. Prevalence and predictors of ocular manifestations of RA: is there a need for routine screening? *Musculoskeletal Care*. 2007;5(2):102-17.
- Wolfe F, Michaud K. Prevalence, risk, and risk factors for oral and ocular dryness with particular emphasis on rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1023-30.

- Ostanek L. Ocular manifestations in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2007;117
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci.* 2008;85(8):668-74.
- Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single center study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(1):29-34.
- Jager K. Functional relationship between cationic amino acid transporters and beta-defensins: implications for dry eye skin diseases and dry eye. *Ann Anat.* 2010 20;192(2):65-9.
- Karabulut AA, Yalvac IS, Vahaboglu H, et al. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with psoriasis. *Cornea.* 1999;18(5):544-8.
- Mac Cord Medina F, Silvestre de Castro R, Leite SC, et al. Management of dry eye related to systemic diseases in childhood and long-term follow-up. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(7):739-44.
- Akinci A, Cetinkaya E, Ayca Z. Dry eye syndrome in diabetic children. *Eur J Ophthalmology.* 2007;17(6):873-8.
- Akinci A, Cakar N, Uncu N, et al. Keratoconjunctivitis sicca in juvenile rheumatoid arthritis. *Cornea.* 2007;26(8):941-4.
- Alves Mde C, Carnevalheira JB, Modulo CM, et al. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71:96-103.
- Schulze SD, Sekundo W. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(2):207-11.
- Baudouin C, Pisella PJ, Brignole F. Current treatment of xerophthalmia in Sjögren's syndrome. *Rev Med Intern.* 2004;25(5):376-82.
- Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, et al. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(12):1757-62.
- Gürdal C, Saraç O, Genç I, et al. Ocular surface and dry eye in Graves' disease. *Curr Eye Res.* 2011;36(1):8-13.
- Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2544-54.

- Kim YS, Kwak AY, Lee SY, et al. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(4):278-82.
- Prasad S, Galetta SL. Eye movement abnormalities in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2010;28(3):641-55.
- Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea*. 2003;22(3):230-3.
- Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. *Skin Appendage Disord*. 2016;2(1-2):26-34.
- Moon JH, Kim KW, Moon NJ. Smartphone use is a risk factor for pediatric dry eye disease according to region and age: a case control study. *BMC Ophthalmol*. 2016 ;16(1):188.
- Gunay M, Celik G, Yildiz E, et al. Ocular surface characteristics in diabetic children. *Curr Eye Res*. 2016; 41(12):1526-31.
- Gawdat G, El-Fayoumi D, Marzouk H, Farag Y. Ocular manifestations in children with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Ophthalmol*. 2017 ;24:1-7.
- You YS, Qu NB, Yu XN. Alcohol consumption and dry eye syndrome: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2016 ;9(10):1487-92.
- Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, at al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003;31(3):229-32.
- Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optom*. 2015;98(1):45-53.
- Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Archives of ophthalmology*. 2009;127(6):763-8.
- Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M, Fotouhi A. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2014 Apr;42(3):242-8.
- Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2009;3:405.

- Lemp M, Foulks G. The definition & classification of dry eye disease. In Guidelines from the 2007 international dry eye workshop 2008 Apr 1.
- Schachter S. A different approach to treating Demodex blepharitis. *Optometry Times*, January 3, 2014.
- Alhatem, A., Cavalcanti, B. and Hamrah, P., 2012, November. In vivo confocal microscopy in dry eye disease and related conditions. *In Seminars in ophthalmology*, 2012;27:138-48. Taylor & Francis.
- Kheirkhah A, Qazi Y, Arnoldner MA, Suri K, Dana R. In vivo confocal microscopy in dry eye disease associated with chronic graft-versus-host disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57:4686-91.
- E-EYE , Available at: <https://www.e-swin.com/prostore/en/4-dry-eye-treatment-e-eye> (Last access: 5 June 2018)
- LACRYDIAG, Available at: <https://www.quantel-medical.fr/products/63-lacrydiag> (Last access: 5 June 2018)
- HD ANALYZER, Available at: <https://www.visiometrics.com/tear-film-analyzer/> (Last access: 5 June 2018)
- Johnson ME, Murphy PJ. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23:449–474.
- Morgan L, Xiaohong Li, Maithreyi V, Dongmei C, and Penny A. Analysis of Inflammatory Cytokines in the Tears of Dry Eye Patients. *Cornea* 2009;28:1023–1027.
- Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjögren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:3493–3504.
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res*. 1999;19:201–211.
- Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2609–2614.

- Rolando M, Barabino S, Mingari C, et al. Distribution of conjunctival HLA-DR expression and the pathogenesis of damage in early dry eye. *Cornea*. 2005;24:951–954.
- Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2283–2292.
- Corrales RM, Villarreal A, Farley W, et al. Strain-related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. *Cornea*. 2007;26:579–584.
- Tishler M, Yaron I, Geyer O, et al. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105:2327–2329.
- Oshida T, Iwata M, Sakimoto T, et al. Tumor necrosis factor- α in tears of patients with Sjögren's syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004;108:297–301.
- Fiscella RG, Lee JT, Walt JG, et al. Utilization characteristics of topical cyclosporine and punctal plugs in a managed care database. *Am J Manag Care*. 2008;14:107–112.
- Yu J, Asche Cv, Fairchild Cj. The Economic Burden of Dry Eye Disease in the United States: A Decision Tree Analysis. *Cornea*. 2011;30:379–387.
- The epidemiology of dry eye disease: Report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:93–107.
- Lemp M, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:75–92.
- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1114–1119.
- Stolze H, Volprecht A, Weber V. Die Bedeutung der subjektiven Empfindlichkeit in der Beurteilung der Keratoconjunctivitis sicca (KCS). *ophthalmologie*. 1995;92:3–5.

- Rieger G .Symptomatik Ursache Diagnose Therapie.*Spektrum Augenheilk.* 1990:Suppl 6:1-16
- Karesh IW, Nirankari VS, Hameroff SB. Eyelid imbrication: an unrecognized cause of chronic ocular irritation. *Ophthalmology* 1993; 100: 883-889 .
- Foulks G, Bron A. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocular Surface.* 2003;1 :107-126
- Foulks GN. The now and future therapy of the non-Sjogren's dry eye, *Adv Exp Med Bioi.* 1998;438:959-964
- Lemp MA. The 1998 *Castroviejo* Lecture. New strategies in the treatment of dry-eye states. *Cornea* 1999;18:625-632
- Lemp MA, Management of the dry-eye patient. *Int Ophthalmol Clin* 1994;34:101-113
- Murube J, Murube A, Zhuo e. Classification of artificial tears, 11:Additives and commercial formulas, *Adv Exp Med Bioi.* 1998;438:705-715
- Murube J, Paterson A, Murube E. Classification of artificial tears, I: Composition and properties. *Adv Exp Med Bioi* 1998;438:693-704
- Pflugfelder Sc. Advances in the diagnosis and management of keratoconjunctivitis sicca. *Curr Opin Ophthalmol*.1998;9:50-53
- Calonge M, The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2001 ;45(suppl2):227-239
- Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, et al. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye* 1990;4:594-602
- Tsubota K,Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2942-2950
- Benedetto DA, Clinch TE, Laibson PR. In vivo observation of tear dynamics using fluorophotometry, *Arch Ophthalmol*. 1984;102:410-412
- Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, et al. Sodium hyaluronate acid eyedrops in the treatment of dry eyes, *Br J Ophthalmol*. 1995;79: 1007-1011

- Inoue M, Katakami e. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34: 2313-2315
- Shimmura S, Goto E, Shimazaki J, Tsubota K. Viscosity-dependent fluid dynamics of eyedrops on the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 1998;125:386-388
- Pflugfelder Se. Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000; 19:644-649
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BI. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-621
- Korb DR. Survey of preferred tests for diagnosis of the tear film and dry eye. *Cornea* 2000;19(4):483-486
- Martinez AE, Atherton DJ. High-dose systemic corticosteroids can arrest recurrences of severe mucocutaneous erythema multiforme. *Pediatr Dermatol* 2000;17:87-90
- Lemp MA. National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO*. 1995;21 :221-232
- Höh H, Schirra F, Ruprecht K. Diagnostik des Trockenen Auges'(Sicca-Syndrom). *Folia ophthalmologica*. 1992;17(3):63-76.
- Su YD, Liang QF, Wang NL, Antoine L. A study on the diagnostic value of tear film objective scatter index in dry eye. [Zhonghua yan ke za zhi] *Chinese journal of ophthalmology*. 2017;53:668-74.
- Norn M. Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol*. 1973; 51:883-491
- Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. *Chibret Int Ophthalmol*. 1984;2:32-41
- Gray JR, Mosier MA, Ishimoto BM. Optimized protocol for Fluorotron Master. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985;222:225-9
- Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Current eye research*. 2010;35:553-64.
- Eter N, Gobbels M. A new technique for tear film fluorophotometry.

Br J Ophthalmol. 2002;86:616-619

- Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics; quantification approach. *Ocular Surface.* 2005;3:81-95
- Nelson JD, Wright JC. Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement. *Curr Eye Res.* 1986;5:677–681.
- Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJ. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. *Optom Vis Sci.* 2009;86:1235–1240.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:4309–4315.
- Benelli U, Nardi M, Posarelli C, et al. Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *CLAE.* 2010;33:61–67.
- Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf.* 2005;3:81–95.
- Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-1488
- Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:723-729
- Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, Tiffany JM, Bron AJ, Suzuki T. Assessment of meibomian gland function by a newly-developed laser meibometer. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506:517-520
- Guillon M, Styles E, Guillon JP, Maissa e. Preocular tear film characteristics of nonwearers and soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci.* 1997;74:273-279
- Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci.* 1989;66:383-388
- Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122:818-824

- Isenberg SJ, Del Signore M, Chen A, Wei J, Guillon JP. The lipid layer and stability of the precorneal tear film in newborns and infants. *Ophthalmology* 2003;110:1408-1411
- Goto E, Tseng SC. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-1905
- Perry HD, Donnenfeld EO. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:299-304
- Bruix A1, Adán A1, Casaroli-marano R. Efficacy of sodium carboxymethylcellulose in the treatment of dry eye syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 85-92
- Grene RB, Lankston P, Mordaunt J, Harrold M, Gwon A, Jones R. Unpreserved carboxymethylcellulose artificial tears evaluated in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1992; 11: 294-301.
- Diebold Y, Herreras JM, Callejo S, Argueso P, Calonge M. Carbomer- versus cellulose-based artificial-tear formulations: morphologic and toxicologic effects on a corneal cell line. *Cornea* 1998; 17: 433-440.
- Lenton LM, Albietz JM. Effect of carmellose-based artificial tears on the ocular surface in eyes after in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1999; 15:227-S231.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute / Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21: 221-232.
- Miano F, Mazzone MG, Scuderi AC, et al. Biophysical evaluation of meibomian layer and lipid analogues is a clue for tear film disorders treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47: 5606-5606
- Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci*. 1997;74:8-13.
- Mathers W. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res*. 2004;78:389-394.
- Ubels JL, Clousing DP, Van Haitsma TA, et al. Pre-clinical investigation of the efficacy of an artificial tear solution containing hydroxypropyl-guar as a gelling agent. *Curr Eye Res*. 2004;28:437-444.

- Foulks GN. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:369–374.
- Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res*. 2004;78:347–360.
- Mathers WD. Why the eye becomes dry: a cornea and lacrimal gland feedback model. *CLAO J*. 2000;26:159–165.
- Yong-Soo B, Chang Rae R, Kyungjin C, et al. Cyclosporine 0.05% Ophthalmic Emulsion for Dry Eye in Korea: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Surveillance Study. *Korean J Ophthalmol* 2011;25(6):369-374
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-9.
- Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporine A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107:967-74.
- Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1046-50.
- Moon JW, Lee HJ, Shin KC, et al. Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2007;21:189-94.
- Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:206-13.
- Byun YS, Jeon EJ, Chung SK. Clinical effect of cyclosporine 0.05% eye drops in dry eye syndrome patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:1583-8
- Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:337–342.
- Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, et al. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory

drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:593–602.

- Lee HK, Ryu IH, Seo KY, et al. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients. *Ophthalmology*.2006;113:198–205.
- Marsh P, Pflugfelder SC. Topical non-preserved methylprednisolone therapy of keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome. *Ophthalmology*.1999;106:811–816.
- Etsuko T, Kazuo T, Hitoshi W,et al. A randomised, double-masked comparison study ofdiquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1310–1315
- Kinoshita sh, Awamura s, Oshiden k, et al.Rebamipide (OPC-12759) in the Treatmentof Dry Eye: A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Placebo-ControlledPhase II Study. *Ophthalmology* 2012;119:2471-8.
- Odaka A, Toshida H, Ohta T,et al. Efficacy of retinol palmitate eye drops for dry eye in rabbits with lacrimal gland resection. *Clinical Ophthalmology* 2012;6 1585–1593.
- Undurti ND. Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s) *Lipids Health Dis*. 2008;7:9–14.
- Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(Suppl): 467–S1476.
- Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:19–30.
- Torres I, Mira L, Ornelas C, et al. A study of the effects of dietary fish intake on serum lipids and lipoproteins in two populations with different dietary habits. *Br J Nutr*. 2000;83:371–379.
- Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1645–1654.
- Nestel P. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial *function*.*Am J Clin Nutr*. 2000;71:228–231.

- Nicolaides N, Santos EC. The di-and triesters of the lipids of steer and human meibomian glands. *Lipids*. 1985;20:454–467.
- Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20:537–547.
- Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33:49–54.
- Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:242–246.
- 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.
- Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, et al. Comparison of autologous serum eyedrops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 647–652.
- Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243: 706–714.
- Lagnado R, King AJ, Donald F, Dua HS. A protocol for low contamination risk of autologous serum drops in the management of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 464–465. disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1467–1474
- Silvia Lo´pez-P, Mar´ia-C, , Vanesa F, et al. Efficacy of Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Dry Eye. *Cornea* 2011;30:1312–1317
- Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14:529–535.
- Anitua E, And´ia I, Ardanza B, et al. Autologous platelets as a source of protein for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004;91: 4–15.

- Anitua E, And'ia I, Sa'nchez M, et al. Autologous preparation rich in growthfactors promote proliferation and induce VEGF and HGF production byhuman tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2005;23:281–286.
- Dua HS. The conjunctiva in corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:1407-1411
- Mondino BJ,Brown SI. Ocular cicatrical pemphigoid. *Ophthalmology* 1981 ;88:95-100
- Denning H. Transplantation von Mundschleimhaut bei verschiedenen Erkrankungen del' Hornhaut und bei Verbrennung und Verletzung des Auges. *Archiv fUr Ophthalmoloie* 1927;118:4729-4737
- Shore JW, Foster CS, Westfall CT,Rubin PA. Results of buccal mucosal grafting for patients with medically controlled ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1992; 99:383-395
- Schrtider C, Hakim SG, Collin JRO, Sieg P,Geriing G. Long-term followupafter autologous submandibular gland transplantation in cicatrizing keratoconjunctivitis with absolute dry eyes. *Ophthalmologe* 2003;100:1079-1084
- Guerrissi JO, Belmonte j. Surgical treatment of dry eye syndrome: conjunctival graft of the minor salivary gland. *J Craniofac Surg* 2004;15:6-10
- Wuebbolt GE, Drummond G. Temporary tarsorrhaphy induced with type Abotulinum toxin. *Can J Ophthalmol* 1991 ;26:383-385
- Jehangir, N., et al., Comprehensive Review of the Literature on Existing Punctal Plugs for the Management of Dry Eye Disease. *J Ophthalmol*, 2016:9312340.
- Downie, L.E. and P.R. Keller, A Pragmatic Approach to the Management of Dry Eye Disease: Evidence into Practice. *Optom Vis Sci*, 2015;92(9):957-66.
- Javadi, M. And P. Malekifar, New Development In The Management Of Dry Eye Syndrome. 2016:255-264.
- Bacon, A.S., et al., A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984-1992 .*Eye (Lond)*, 1993;7:719-25.

- Meijer, J.M., et al., Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2010;62(4):960-8.
- Radford, C.F., O.J. Lehmann, and J.K. Dart, Acanthamoeba keratitis: multicentre survey in England 1992-6. National Acanthamoeba Keratitis Study Group. *Br J Ophthalmol*, 1998;82(12):1387-92.
- Albietz, J.M. and K.L. Schmid, Intense pulsed light treatment and meibomian gland expression for moderate to advanced meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom*, 2018;101(1):23-33.
- Guilloto Caballero, S., J.L. Garcia Madrona, and E. Colmenero Reina, Effect of pulsed laser light in patients with dry eye syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2017;92(11):509-515.
- Gupta, P.K., et al., Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. *Can J Ophthalmol*, 2016;51(4):249-253.
- Liu, R., et al., Analysis of Cytokine Levels in Tears and Clinical Correlations After Intense Pulsed Light Treating Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol*, 2017;183:81-90.
- Toyos, R., W. McGill, and D. Briscoe, Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg*, 2015;33(1): 41-6.
- Vegunta, S., D. Patel, and J.F. Shen, Combination Therapy of Intense Pulsed Light Therapy and Meibomian Gland Expression (IPL/MGX) Can Improve Dry Eye Symptoms and Meibomian Gland Function in Patients With Refractory Dry Eye: A Retrospective Analysis. *Cornea*, 2016;35(3):318-22.
- Dell, S.J., Intense pulsed light for evaporative dry eye disease. *Clin Ophthalmol*, 2017;11:1167-1173.
- Vora, G.K. and P.K. Gupta, Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015;26(4):314-8.
- Moon JH, Kim KW, Moon NJ. Smartphone use is a risk factor for pediatric dry eye disease according to region and age: a case control study. *BMC ophthalmology*. 2016; 6(1):188
- Courtin R, Pereira B, Naughton G, Chamoux A, Chiambaretta F, Lanhers C, Dutheil F. Prevalence of dry eye disease in visual display terminal

workers: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(1):e009675.

- Mac Cord Medina F, Silvestre de Castro R, Leite SC, et al. Management of dry eye related to systemic diseases in childhood and longterm follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(7):739-44.
- Chudwin DS, Daniels TE, Wara DW, et al. Spectrum of Sjögren syndrome in children. *J Pediatr*. 1981;98(2):213-7.
- Stiller M, Golder W, Döring E, Biedermann T. Primary and secondary Sjögren's syndrome in children—a comparative study. *Clin Oral Investig*. 2000;4(3):176-82.
- Akinci A, Cakar N, Uncu N, et al. Keratoconjunctivitis sicca in juvenile rheumatoid arthritis. *Cornea*. 2007;26(8):941-4.
- Barankin B, Metelitsa AI, Schloss EH, Wasel NR. Skin disorders in Ashkenazi Jews: a review. *Int J Dermatol*. 2005;44(8):630-5.
- Alves M, Dias AC, Rocha EM. Dry eye in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Ocul Surf*. 2008;6(1):44-51.
- World Health Organization. Micronutrient deficiencies. Available at: www.who.int/nutrition/topics/vad/en (Last access: 5 Aug 2018).
- American Diabetes Association. Total prevalence of diabetes & pre-diabetes. Available at: www.diabetes.org/diabetes/statistics/prevalence.jsp (Last access: 5 Aug 2018).
- Akinci A, Cetinkaya E, Aycan Z. Dry eye syndrome in diabetic children. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(6):873-8.
- Welch D, Ousler GW, Nally L, et al. Ocular drying associated with oral antihistamines (loratadine) in the normal population—an evaluation of exaggerated dose effect. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506:1051-5.
- Lebowitz MA, Berson DS. Ocular effects of oral retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:209-11.
- Ousler GW, Gomes PJ, Crampton HJ, Abelson MB. The effects of a lubricant eye drop on the signs and symptoms of computer vision syndrome

(CVS) exacerbated in a controlled adverse environment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40.

- Abelson MB, Leung S, Maffei C. Breaking the barrier: allergy, dry eye and contact lenses. *Rev Cornea Contact Lenses.* 2008;144(2):15-18.
- Tsubota K, Miyake M, Matsumoto Y, Shintani M. Visual protective sheet can increase blink rate while playing a hand-held video game. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(5):704-5.
- Iribarren R, Cerrella MR, Armesto A, et al. Age of lens use onset in a myopic sample of office-workers. *Curr Eye Res.* 2004;28(3):175-80.
- Ousler GW III, Hagberg KW, Schindelar M, et al. The Ocular Protection Index. *Cornea*, 2008 Jun;27(5):509-13.
- Torkildsen G, Christensen A, Martin AE, et al. Evaluation of functional visual performance using the IVAD method with currently marketed artificial tear products. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:E-abstract
- Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin Exp Ophthalmol*, 2008 Aug;36(6):553-9.
- Thadani SM, Foster CS. Treatment of ocular inflammation in children. *Paediatr Drugs*, 2004;6(5):289-301.
- Lee JH, Lee W, Yoon JH, Seok H, Roh J, Won JU. Relationship between symptoms of dry eye syndrome and occupational characteristics: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012. *BMC ophthalmology*, 2015; 15(1):147.
- Van Tilborg MM, Murphy PJ, Evans KS. Impact of dry eye symptoms and daily activities in a modern office. *Optometry and Vision Science.* 2017;94(6):688-93.
- Li J, Zheng K, Deng Z, Zheng J, Ma H, Sun L, Chen W. Prevalence and risk factors of dry eye disease among a hospital-based population in southeast China. *Eye & contact lens.* 2011;41(1):44-50.

- Vicente-Herrero MT, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, Terradillos-García MJ, López González ÁA. [Dry eye syndrome. Occupational risk factors, valuation and prevention, 2014;40(2):97-103.
- Bhargava R, Kumar P, Phogat H, Kaur A, Kumar M. Oral omega-3 fatty acids treatment in computer vision syndrome related dry eye. *Cont Lens Anterior Eye*, 2015;38(3):206-10.
- Bogdănici CM, Săndulache DE, Nechita CA. Eyesight quality and Computer Vision Syndrome. *Rom J Ophthalmol*, 2017;61(2):112.

Foreword

Dry eye, which is one of the most common reasons for a visit to an eye doctor, has been showing an ascending trend in recent decades. In addition to its negative impact on the quality of life, dry eye can impose treatment and financial burden on the patients and the health care system. While the problem was more common among older adults in the past, in recent decades, more cases are being observed among young adults and even adolescents and children. This transition has been attributed to the excessive use of mobile phones, tablets, and other digital devices.

On the other hand, thorough history taking, ophthalmic examinations, and workups for the detection of dry eye can be quite time consuming. Thus, care providers may lack the sufficient time to examine patients and provide them with prevention and treatment methods; instead, they tend to suffice with prescribing single-use vials of artificial tears.

The present book is the outcome of the arduous tasks of two faculty members of Universities of Medical Sciences. Although it addresses the medical community to update their knowledge regarding the prevention, diagnosis, and treatment of dry eye, it is written in plain language to be conducive to public education and health as well. In other words, as a bridge between physicians and patients, the authors have commendably contributed to the transfer of necessary knowledge and skills for the prevention and treatment of dry eye to physician assistants on one hand and patient assistants on the other.

I recommend this book to the medical society as well as the public, and I hope that improved prevention, diagnosis, and treatment of this condition will enhance the quality of life of our fellow countrymen in Iran.

Hassan Hashemi, MD

Abstract

Dry eye disease (DED) and its related symptoms is the most common cause of visits to eye care providers. Given the rising trend in the use of electronic devices such as personal or work computers, laptops, and smart phones, and the increasing prevalence of eye surgeries, DED has become one of the most challenging health-care concerns in the field of ophthalmology.

Annually, the treatment of dry-eye poses a substantial economic burden, and still available treatment options are largely palliative rather than curative.

Given the chronic nature of the disease and the discomfort it causes, it can seriously affect patients' quality of life. It is expected that the condition will spread to younger ages, and there will be a lifelong need for artificial tears. Hence, we were prompted to publish a book on the etiology, signs and symptoms, and the latest medical and surgical treatments to provide a source of information for ophthalmologists, optometrists, other allied health groups as well as the public who may be somehow dealing with this condition.

The book is prepared in 10 chapters based on recent scientific literature published, and highlights the most significant points relevant to dry eye.

The authors have made every effort to provide the readers with comprehensible and easy-to-understand contents; however, we invite the readers to kindly share their valuable thoughts with us. We hope that the book will be of use to our peers and patients.

Mehrdad Mohammadpour (MD),

Zahra Heidari (PhD)

Updates on Diagnosis and Managements for DRY EYE DISEASE

Mehrdad Mohammadpour, MD

Associate Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences

Zahra Heidari, PhD

Mazandaran University of Medical Sciences

