

Dry Eye Syndrome

Javadi MA MD*, Feizi S, MD; Fatehi M, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: ma_javadi@yahoo.com

Purpose: Dry eye syndrome is a multifactorial disorder of the tear film and ocular surface that results in eye discomfort, visual disturbance, and often ocular surface damage. Studies suggest that the prevalence of clinically diagnosed dry eye syndrome (DES) is 0.4% to 0.5%, which is highest among women and the elderly. The burden of DES can be substantial, affecting visual function, daily activities, social and physical functioning, work place productivity and quality of life. This article discusses the normal anatomy and physiology of the lacrimal functional unit and tear film; pathophysiology of DES; DES etiology; classifications and risk factors; and DES diagnosis and management.

Keywords: Dry eye, Dry eye syndrome, Tear film

• Bina J Ophthalmol 2011; 17 (1): 60-77.

Received: 12 March 2011

Accepted: 15 May 2011

سندرم خشکی چشم

دکتر محمدعلی جوادی^۱، دکتر سپهر فیضی^۲، دکتر محمد فاتحی^۳

هدف: سندرم خشکی چشم یک اختلال چند علتی لایه اشکی و سطح چشم می‌باشد که اغلب باعث اختلال دید، احساس ناراحتی و آسیب به سطح چشم می‌شود. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که شیوع بالینی بیماری خشکی چشم ۰/۴-۰/۵ درصد می‌باشد و در زنان و افراد مسن شایع‌تر است. خشکی چشم تاثیر قابل توجهی بر عملکرد بینایی، فعالیت‌های روزمره اجتماعی و فیزیکی، هم‌چنین کارآیی فرد در محیط کار و کیفیت زندگی وی می‌گذارد. در این مقاله آناتومی و فیزیولوژی واحد عملکرد اشکی و لایه اشکی، پاتوفیزیولوژی و علل سندرم خشکی چشم (DES)، طبقه‌بندی، عوامل خطر و نحوه تشخیص و بالاخره درمان سندرم خشکی چشم (DES) مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۰؛ دوره ۱۷، شماره ۱: ۶۰-۷۷.

• پاسخ‌گو: دکتر محمدعلی جوادی (e-mail: ma_javadi@yahoo.com)

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- فلوشیپ قرنیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۲۱ اسفند ۱۳۸۹

تایید مقاله: ۲۵ اردیبهشت ۱۳۹۰

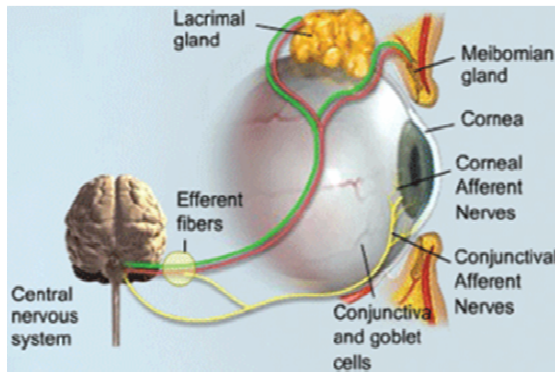
بیماری با گذشت زمان می‌باشد.

در سال ۱۹۹۵، انستیتو ملی چشم (National Eye Institute) سندرم خشکی چشم (DES) را چنین تعریف کرد؛ اختلال در لایه اشکی به علت کمبود اشک و یا افزایش تعریق آن که با ایجاد آسیب به سطح چشم در ناحیه شکاف پلکی، باعث احساس

مقدمه

سندرم خشکی چشم (DES) Dry Eye Syndrome را کراتوکنژنکتیویت سیکا نیز می‌نامند و اخیراً آن را سندرم اختلال عملکرد اشک Dysfunctional tear syndrome نامگذاری کرده‌اند^۱. علت این تغییر نامگذاری‌ها، افزایش آگاهی نسبت به ماهیت این

می باشد. البته شواهد جدید نشان می دهند که اشک تا ۴۰ میکرون ضخامت دارد، قسمت اعظم آن را لایه موکوسی تشکیل داده و سطح تمایزی بین لایه های موکوسی و آبکی وجود ندارد.^{۲۰}



تصویر ۱- واحد عملکرد اشکی

وظایف لایه اشکی عبارتند از مرطوب کردن سطح چشم و پلک ها، ایجاد سطح صاف و منظم اپتیکی در چشم، رساندن مواد غذایی به سطح چشم، خارج کردن اجسام خارجی و میکروب ها، حفاظت از سطح چشم در مقابل عوامل بیماری زا از طریق فراهم کردن مواد ضد باکتریایی و کمک به ترمیم بافتی به هنگام صدمه به بافت های سطحی چشم^{۲۱-۲۳}.

پلک زدن باعث پخش شدن لایه اشکی در سطح چشم و رانده شدن آن به سمت کانتوس داخلی می گردد تا اشک وارد پانکتوم های فوقانی و تحتانی شود. از آنجا اشک وارد کانالیکول های اشکی و سپس کیسه اشکی می شود و از طریق مجرای نازولاکریمال به داخل حفره بینی راه می یابد (تصویر ۲).

لایه موکوسی داخلی ترین لایه اشکی است. لایه موکوسی از موسین تشکیل می شود که به سلول های اپی تلیالی سطح چشم می چسبد. موسین توسط سلول های جامی شکل ملتحمه و هم چنین توسط سلول های سنگفرشی مطبق قرنیه و ملتحمه ترشح می شود. بررسی های آزمایشگاهی نشان داده اند که رسپتور نوکلیوبیدی P2Y2 ملتحمه، در تنظیم ترشح موسین نقش دارد. عملکرد لایه موکوس عبارت از مرطوب کردن سطح چشم و ایجاد یک سطح بینابینی جذبی بین لایه آبکی اشک و سطح هیدروفوب اپی تلیوم قرنیه و ملتحمه می باشد. هم چنین در لایه موکوسی، ذرات خارجی، دبری های سلولی و میکروب ها به دام افتاده و با عمل پلک زدن به سمت کانتوس داخلی رفته و پس از آن از سطح چشم خارج می شوند^{۲۴ و ۲۵}.

ناراحتی در چشم می شود.^۲

در سال ۲۰۰۷، کارگاه بین المللی چشم خشک (International Dry Eye Workshop) تعریف جدیدی را ارائه کرد: بیماری چند علتی اشک و سطح چشم که باعث احساس ناراحتی، اختلال بینایی و بی ثباتی لایه اشکی شده، به حدی که احتمال صدمه به سطح چشم وجود دارد. در ضمن باعث افزایش اسمولاریتی اشک و در نتیجه التهاب سطح چشم می شود.^۳

شیوع خشکی چشم

شیوع DES از کم تر ۰/۱ درصد تا ۳۳ درصد گزارش شده است^{۴-۱۲}. علت این اختلاف زیاد ممکن است تا حدودی به علت متفاوت بودن جمعیت های مورد مطالعه و نیز تعاریف مختلف از DES باشد^{۱۳}. در مجموع بررسی های مختلف نشان می دهند که شیوع DES بالینی بین ۰/۴ تا ۰/۵ درصد بوده و در زنان و افراد مسن شایع تر است^۹.

تاثیر خشکی چشم بر بیمار و جامعه

مطالعات مختلف نشان داده اند که DES، تاثیر قابل توجهی بر بینایی، فعالیت های روزمره اجتماعی و فیزیکی و نیز کیفیت زندگی بیمار دارد^{۱۴ و ۱۳}.

در سه پژوهش (که در دو مورد آن، بیماران مبتلا به سندرم شوگرن بودند^{۱۵ و ۱۶} و در یک مورد علت خشکی چشم مشخص نشده بود^{۱۷})، نشان داده شد که تاثیر DES بر فعالیت های روزانه و کارایی بیماران قابل توجه بوده و درمان بیماران باعث برطرف شدن علائم و جلوگیری از پیشرفت بیماری شد.

تاثیرات اقتصادی DES عبارتند از: هزینه های درمان، هزینه های مستقیم غیر پزشکی (مانند هزینه های مربوط به حمل و نقل)، هزینه های غیر مستقیم (عدم حضور در محل کار و تولید، تغییر در نوع کار) و هزینه های غیر محسوس (کاهش کیفیت زندگی، اختلال در کارایی فیزیکی، احساسی و اجتماعی)^{۱۸ و ۱۹}.

آناتومی و فیزیولوژی

واحد عملکرد اشکی Lacrimal Functional Unit (LFU) شامل غدد اشکی، سطح چشم (قرنیه و ملتحمه)، پلک ها، غدد میبومین و اعصاب حسی و حرکتی آن ها می باشد^۳ (تصویر ۱).

لایه اشکی از سه جز یا لایه تشکیل شده است: لایه موکوسی، لایه آبکی (aqueous) و لایه لیپیدی. ضخامت لایه لیپیدی ۰/۱ میکرون، لایه آبکی ۷ میکرون و لایه موکوسی ۵۰-۲۵ نانومتر

رشد اپیدرمی و فاکتور رشد هیپوتوسیت) می باشد. عملکرد لایه آبیکی شامل مرطوب کردن لایه موکوسی، فراهم کردن اکسیژن و الکترولیتها برای سطح چشم^{۲۵}، دفاع آنتی باکتریال، نگهداری و نوسازی سطح چشم و تسریع ترمیم زخم از طریق کمک به تزیاید و تمایز سلولهای اپی تلیال سطح چشم می باشد^{۲۳}.

لایه لیپیدی بر روی لایه آبیکی قرار گرفته و خارجی ترین لایه اشکی است. این لایه توسط غدد میبومین که در صفحه تارس پلک قرار گرفته اند ترشح می شود. غدد زایس نیز در تولید آن کمی موثر می باشند^{۲۵}.

عمل لایه لیپیدی آهسته کردن تبخیر اشک، کمک به پخش شدن لایه اشکی، ایجاد یک سطح اپتیکی صاف، جلوگیری از آلوده شدن اشک با چربی های پوستی، جلوگیری از سرریز شدن اشک و بستن فاصله موجود بین لبه پلکها به هنگام خواب می باشد^{۲۳،۳۲،۲۵}.

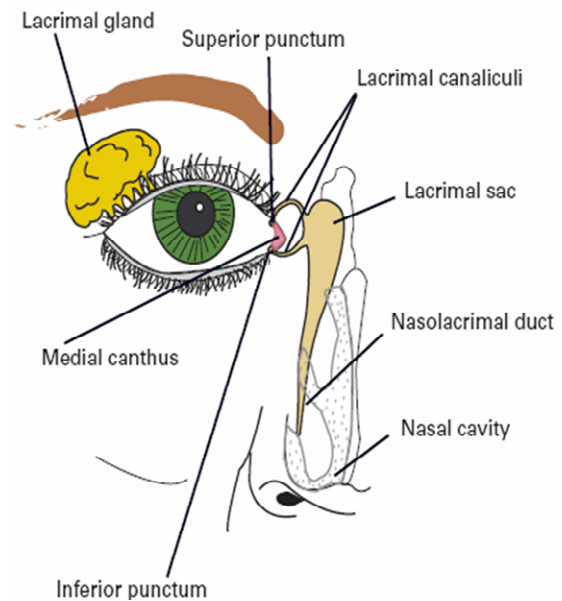
پاتوفیزیولوژی

DES یک اختلال چند عاملی و با مکانیسمهای متعدد می باشد. اختلال در هر کدام از اجزا واحد عملکرد اشکی با تغییراتی که در حجم، ترکیب، پخش شدن و یا خروج اشک ایجاد می کنند می توانند باعث DES بشوند. دو مکانیسم اصلی که اثر یکدیگر را تقویت می کنند، عبارتند از هایپراسمولاریتی اشک و بی ثباتی لایه اشکی^۲.

هایپراسمولاریتی لایه اشکی ناشی از کاهش تولید لایه آبیکی اشک و یا افزایش تبخیر آن می باشد. در اشک هایپراسمولار، با آزاد شدن واسطه های التهابی، فرآیندهای التهابی ایجاد می شود که آسیب اپی تلیوم سطح چشم را به دنبال دارد. اگر چه در مرحله حاد التهاب، پلک زدن و تولید واکنشی اشک افزایش می یابد، ولی در مرحله مزمن، حس قرنیه و تولید واکنشی اشک کاهش و تبخیر اشک و بی ثباتی اشکی افزایش می یابد. التهاب هم چنین می تواند باعث از بین رفتن سلولهای جامی شکل و کاهش تولید موسین در نتیجه افزایش بی ثباتی لایه اشکی شود^۳.

بی ثباتی لایه اشکی، ممکن است ثانویه به هایپراسمولاریتی اشک بوده و یا خود یک عامل اولیه باشد (به طور مثال به علت اختلال لایه لیپیدی اشک در اثر بیماری غدد میبومین). بی ثباتی لایه اشکی باعث افزایش تبخیر اشک و در نتیجه هایپراسمولاریتی آن می شود^۳.

بدون توجه به علت اولیه، التهاب همیشه عامل کلیدی در تداوم بیماری DES می باشد^۱. DES مزمن ممکن است باعث



تصویر ۲- سیستم تخلیه اشک

لایه آبیکی که قسمت اصلی اشک را تشکیل می دهد در روی لایه موکوس قرار گرفته است. غددی که این لایه را ترشح می کنند عبارتند از (۱) غده اشکی اصلی که در ناحیه سوپروتمپورال اربیت قرار گرفته و لوب پالپیرال آن که به داخل پلک فوقانی گسترش یافته است. (۲) غدد اشکی فرعی کرووز (Krause) و ولفرینگ (Wolfring) که در فورنیکس ملتحمه قرار گرفته اند^{۲۵}.

ترشح اشک از غدد اشکی به دو روش پایه ای (بازال) و تحریکی (Stimulated) می باشد. قسمت اصلی ترشح اشک مربوط به غدد اشکی اصلی بوده و به صورت واکنش در اثر تحریک سطح چشم و مخاط بینی ایجاد می شود. ترشح پایه ای اشک (که بدون تحریک عصبی ایجاد می شود) مربوط به غدد اشکی فرعی است. اگر چه بعضی از متخصصین، وجود تحریک پایه ای اشک را مورد شک قرار داده اند، چنین فرض می شود که ترشح پایه ای اشک به دلیل تحریک مداوم قرنیه که زیر آستانه درک انسان است، صورت می گیرد. از طرف دیگر بعضی از مطالعات آزمایشگاهی مطرح می کنند که ترشح پایه ای اشک ممکن است از غدد اشکی نبوده و در اثر انتقال فعال مایع و کلر از اپی تلیوم ملتحمه باشد. این انتقال فعال در اثر مشارکت رسیپتورهای P2Y2 می باشد^{۳۰-۲۶}. ترکیب جزو آبیکی اشک عبارت از آب، الکترولیتها^۱، پروتئینهای ضد باکتریایی مثل لیوزیم، لاکتوفرین و ایمونو گلوبولینها (بخصوص IgA)^{۲۱}، ویتامینها به ویژه ویتامین A (رتینول که برای حفظ سلامتی قرنیه ضروری است)^{۳۱} و فاکتورهای رشد (مثل فاکتور

اسمولاریتی لایه اشکی

هایپراسمولاریتی لایه اشکی سالهاست که به عنوان خصوصیت مشترک در تمام انواع خشکی چشم شناخته شده است و آن را استاندارد طلائی تشخیصی خشکی چشم در نظر می‌گیرند. هایپراسمولاریتی اشک، باعث تحریک واکنش التهابی شده و با فعال کردن آنزیم‌هایی به نام Mitogen Activated Protein Kinases باعث تولید واسطه‌های التهابی می‌شود.^{۵۱-۵۵}

افزایش متالوپروتئینازها

تغییر پاتولوژیک دیگر در لایه اشکی بیماران مبتلا به DES، افزایش غلظت و فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) می‌باشد. این آنزیم‌ها (مانند MMP-9) باعث از بین رفتن و لیز مواد مختلفی از جمله غشا پایه اپی‌تلیوم قرنیه و پروتئین‌های ناحیه tight junction می‌شوند که نقش سد مانند سلول‌های اپی‌تلیالی را حفظ می‌کنند. در گروهی از بیماران مبتلا به خشکی چشم مشاهده شده که سطح فعالیت MMP-9 با افزایش شدت بیماری قرنیه رابطه مستقیم دارد. سطح فعالیت MMP-9 هم‌چنین رابطه مستقیم با درجه رنگ‌آمیزی فلوپورسین و کاهش حدت بینایی دارد. MMP-9 نقش فیزیولوژیک در تنظیم ریزش اپی‌تلیوم قرنیه دارد. در کمبود سیستمیک ویتامین A، MMP-9 کاهش یافته و افزایش لایه‌های اپی‌تلیالی قرنیه رخ می‌دهد. از طرف دیگر افزایش فعالیت MMP-9 در کراتوکونژکتیویت سیکا با اختلال در عملکرد سد اپی‌تلیوم قرنیه (افزایش نفوذپذیری فلوپورسین)، افزایش ریزش اپی‌تلیوم قرنیه (خراش‌های نقطه‌ای اپی‌تلیوم PEE) و نامنظمی سطح قرنیه همراه است.^{۵۶-۵۹}

کموکاین‌ها و رسپتورهای آن‌ها

کموکاین‌ها، پپتیدهای کوچکی هستند که باعث جذب و فراخوان سلول‌های التهابی خاص می‌شوند. این مواد باعث تقویت آبشار التهابی همراه با افزایش جذب سلول‌های التهابی در محل می‌شوند. در یک مدل حیوانی خشکی چشم، غلظت کموکاین‌های زیر در اپی‌تلیوم قرنیه و ملتحمه افزایش یافت.^{۶۰}

- Macrophage inflammatory protein 1a (MIP-1a), MIP-1β
- Monokine induced by interferon (MIG)-gamma
- Interferon-gamma-inducible protein (IP)-10

آبشار التهابی و سیستم ایمنی

افزایش واسطه‌های التهابی سلولی و محلول در لایه اشکی، ملتحمه و غدد اشکی، باعث فعالیت سیستم ایمنی و افزایش چسبندگی مولکول‌ها مثل HLA-DR, ICAM-1 در اپی‌تلیوم ملتحمه

تغییرات پاتولوژیک بیش‌تری شود. مثلاً در DES متوسط تا شدید ممکن است متاپلازی اسکوآموس برگشت‌پذیر و خراش‌های نقطه‌ای اپی‌تلیوم سطحی چشم ایجاد شود.^{۴۴} DES هم‌چنین شایع‌ترین علت کراتیت فیلامنتاری (FK) می‌باشد که مشخصه آن وجود رشته‌هایی از سلول‌های اپی‌تلیالی دژنره به همراه موکوس است که از یک طرف به سطح قرنیه متصل می‌باشد. اصطکاک بین این فیلامان‌ها و لبه پلک در حین پلک زدن باعث صدمه بیش‌تر اپی‌تلیالی، التهاب و تشکیل فیلامان جدید می‌شود و به همین دلیل FK که یک یافته شایع در موارد شدید DES می‌باشد، اغلب مزمن می‌شود.^{۳۵،۳۶}

به ندرت در DES شدید ممکن است عوارضی مثل کراتینیزه شدن سطح چشم، کراتیت میکروبی، نئوواسکولاریزاسیون، ایجاد اسکار در قرنیه و کاهش دید شدید بروز نماید.^{۳۴}

التهاب در خشکی چشم

در DES، اختلال عملکرد غدد ترشحی اشکی منجر به تغییر در ترکیب اشک می‌شود. از آن جمله می‌توان هایپراسمولاریتی اشک را عنوان نمود که باعث تحریک تولید واسطه‌های التهابی در سطح چشم می‌شود. التهاب باعث اختلال عملکرد و یا از بین رفتن سلول‌های مسوول تولید اشک می‌شود. التهاب هم‌چنین ممکن است در اثر استرس‌های تحریکی مزمن مانند لنز تماسی و بیماری‌های خودایمنی یا التهابی سیستمیک (مثل آرتریت روماتوئید) ایجاد شود. بدون توجه به علت ایجاد کننده التهاب، در DES یک سیکل معیوب التهابی در سطح چشم ایجاد می‌شود که منجر به عوارض زیادی می‌شود.^{۳۷،۳۸}

افزایش سیتوکین‌های التهابی

افزایش تولید و فعالیت سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل اینترلوکین ۱ (IL-1)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و آنزیم‌های پروتئولیتیک توسط سلول‌های اپی‌تلیالی غددی و سطح چشم و هم‌چنین سلول‌های التهابی که در این بافت‌ها ارتشاح یافته‌اند، در بیماری خشکی چشم گزارش شده است. افزایش غلظت سیتوکین‌ها و کموکین‌های پیش‌التهابی در مایع اشک مثل IL-6 و TNF-α به طور گسترده ای گزارش شده است.^{۳۸-۵۰}

در سندرم شوگر که شدیدترین نوع خشکی چشم می‌باشد، افزایش قابل توجه سطح IL-6، IL-8، IL-1α، TNF-α و TGF-β1 در اپی‌تلیوم ملتحمه گزارش شده است، اگر چه نقش دقیق آن‌ها هنوز تعیین نشده است.^{۴۳}

شده و باعث ایجاد یک آبشار التهابی در سطح چشم می‌شود. افزایش بروز HLA-DR و ICAM-1 در انواع مختلفی از بیماری خشکی چشم گزارش شده است ولی بیش‌ترین غلظت آن‌ها در سندرم شوگرن می‌باشد^{۶۲،۶۳}.

نقش سلول‌های T

در بافت غدد آگزوکرین درگیر در سندرم شوگرن مثل غدد اشکی، ارتشاح لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها دیده می‌شود. ارتشاح سلول‌های T در ملتحمه، هم در سندرم شوگرن و هم در کراتوکنژنکتیویت غیر شوگرنی وجود دارد. دلایل فزاینده‌ای در دسترس است که سلول‌های T، CD4+ در پاتوژنز خشکی چشم دخیل می‌باشند. در یک مدل حیوانی افزایش ارتشاح سلول‌های T، CD4+ در ملتحمه با سلول‌های جامی شکل فراوان، باعث افزایش IFN- γ ، از دست رفتن سلول‌های جامی شکل و متاپلازی ملتحمه شد^{۶۴،۶۵}.

علل و طبقه بندی

دو علت اصلی در DES وجود دارد:^۳ (۱) کاهش تولید اشک (Aqueous Deficient)، (۲) افزایش تبخیر اشک (Evaporative). کاهش تولید اشک، به دو نوع شوگرن و غیر شوگرن تقسیم می‌شود. (۱) سندرم شوگرن اولیه یک اختلال خودایمن است که در آن غدد اشکی و بزاقی توسط سلول‌های T فعال شده انفیلتره می‌شوند و باعث ایجاد خشکی چشم و خشکی دهان می‌گردد. (۲) سندرم شوگرن ثانویه، همراه با سایر بیماری‌های خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید یا لوپوس اریتماتوس سیستمیک مطرح می‌شود (جدول ۱).

DES کمبود اشک غیر شوگرن، از اختلال عملکرد غدد اشکی به علل دیگر، انسداد مجرای اشکی و یا به علت کاهش ترشح واکنشی اشک ناشی می‌شود.^۳

جدول ۱- طبقه‌بندی سندرم خشکی چشم

کاهش تولید اشک
شوگرن
اولیه: بیماری خودایمنی با درگیری غدد اشکی و بزاقی
ثانویه: همراه با سایر بیماری‌های خودایمنی (مثل آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوس سیستمیک)
غیر شوگرن
۱- نارسایی غدد اشکی
اولیه: مثل فقدان غدد اشکی مادرزادی، دیس اتونومی فامیلی، ناشی از سن
ثانویه: انفیلتراسیون غدد اشکی، در سارکوئیدوز، لنفوم، ایدز، بیماری پیوند علیه میزبان
تخریب غده اشکی
Denervation غده اشکی
۲- انسداد مجرای اشکی: می‌تواند در اثر انواع مختلف کنژنکتیویت‌های سیکاتریشیال ایجاد شود (مثل تراخم، پمفیگویید سیکاتریشیال، اریتم مولتی فرم، سوختگی شیمیایی یا حرارتی)
۳- کاهش ترشح اشک واکنشی
اختلال حسی: هر عاملی که باعث کاهش حس قرنیه شود مثل جراحی قرنیه (لیزیک)، استفاده از لنز تماسی، دیابت (احتمالاً به علت نوروپاتی حسی)، عفونت (کراتیت هرپس سیمپلکس، هرپس زوستر چشمی)
اختلال حرکتی: ثانویه به صدمه عصب کرانیال هفتم، نوروماتوز مولتیپل، داروهای آنتی کلینرژیک
افزایش تبخیر
بیماری غدد میبومین: علل آن عبارتند از اختلال عملکرد غدد میبومین (MGD) که خود می‌تواند ناشی از بیماری موضعی غدد میبومین باشد، یا ناشی از درمان‌های سیستمیک (مثل آکنه روزاسه، درمانیت سیوریک)، یا سمیت دارویی (مثل ایزوترتینوئین)
آپلازی مادرزادی: دیس‌تریکیازیس (رشد نابه‌جای مژه‌ها از مجرای غدد میبومین)
اختلالات شکاف پلکی یا ناهماهنگی بین پلک و گلوب (lid/globe incongruity): شامل آگزوفتالموس (مثلاً در اثر تیروتوکسیکوزیس)، تغییر شکل لبه پلک، عدم جفت شدن پلک‌ها (poor lid apposition)
اختلالات پلک زدن، کم پلک زدن (بیماری پارکینسون)
اختلالات سطحی چشم (کونژنکتیویت آلرژیک)

افزایش تبخیر اشک (Evaporative DES)

علل مختلفی دارد مثل بیماری غدد میومین (MGD)، اختلال در بسته شدن پلک‌ها، عدم هماهنگی بین پلک و گلوب (Lid/globe incongruity)، اختلالات پلک زدن و اختلالات سطح چشم. شایعترین علت آن اختلال غدد میومین یا MGD می‌باشد که به آن بلفاریت خلفی نیز می‌گویند که ناشی از انسداد غدد میومین می‌باشد^{۳۳}.

اگر چه به نظر می‌رسد که این تقسیم‌بندی‌ها کلاً از هم مجزا هستند ولی هم پوشانی قابل توجهی بین آن‌ها وجود دارد. اول اینکه هر کدام از انواع خشکی چشم ممکن است همراه با سایر اشکال باشد^۲. دوم این که به علت تاثیر متقابل دو مکانیسم اصلی ایجاد کننده DES، یعنی‌هاپراسمولاریتی اشک و بی ثباتی لایه اشکی، تمایز بین خشکی چشم ناشی از کمبود ترشح اشک و نوع تبخیری اغلب امکانپذیر نمی‌باشد. سوم اینکه در بعضی از موارد DES، مکانیسم‌های متعددی همزمان وجود دارند به طور مثال در مصرف کنندگان لنز تماسی، حس قرنیه کاهش یافته که باعث کاهش واکنش تولید اشک می‌شود. از طرف دیگر استفاده از لنز تماسی باعث افزایش تبخیر اشک به علت کاهش پلک زدن و یا بسته شدن ناکامل پلک به هنگام پلک زدن می‌شود. هم‌چنین کم بودن رطوبت‌پذیری لنز به افزایش تبخیر کمک می‌کند^۳.

کمبود ویتامین A، می‌تواند باعث گزروفتالمی بشود که به علت اختلال در عملکرد سلول‌های جامی شکل و نیز صدمه به غدد اشکی می‌باشد^۳. سندرم شوگرن اصولاً یک اختلال تولید اشک می‌باشد، ولی به علت شایع بودن بیماری غدد میومین در این بیماران، افزایش تبخیر نیز در آن‌ها دیده می‌شود^{۶۶}.

عوامل خطر

سن بالا و جنس مونث عوامل خطر شناخته شده DES می‌باشند. سایر عوامل خطر عبارتند از:

- **شرایط آب و هوایی:** رطوبت کم هوا، درجه حرارت بالا، وجود باد و سرعت بالای جریان هوا که باعث افزایش تبخیر می‌شود.
- آلودگی هوا و کیفیت بد هوا (دود سیگار و دخانیات) ممکن است باعث تحریک و بدتر شدن علائم DES شود^{۳۶۷ و ۳۶۸}.
- **عوامل شغلی:** شغل‌هایی که نیاز به نگاه کردن طولانی مدت دارند (کار با میکروسکوپ یا کامپیوتر)، باعث کاهش دفعات پلک زدن و در نتیجه افزایش تبخیر می‌شوند. نگاه کردن به سمت بالا و یا حتی به حالت افقی (استفاده از کامپیوتر)، باعث عریض تر شدن شکاف پلکی شده و سطح بیش‌تری از چشم در

معرض تبخیر قرار می‌گیرد^{۶۷ و ۶۹}.

- **عوامل تغذیه‌ای:** رژیم‌های غذایی که میزان اسیدهای چرب امگا ۳ کمی دارند و یا نسبت امگا ۶ به امگا ۳ در آن‌ها زیاد است، ممکن است در ایجاد DES موثر باشند. کمبود ویتامین A نیز احتمال بروز DES را افزایش می‌دهد^{۶۷}.
- **وضعیت هورمونی:** آندروژن‌ها در تنظیم عملکرد غدد میومین نقش دارند، لذا کمبود آندروژن می‌تواند باعث ایجاد اختلال غدد میومین (MGD) و سپس DES از نوع تبخیری بشود. آندروژن‌ها بر ساختمان و عملکرد غدد اشکی نیز تاثیر می‌گذارند. در زنانی که سندرم شوگرن دارند، کمبود آندروژن نشان داده شده است. کمبود آندروژن هم‌چنین ممکن است در بروز DES در افراد مسن و یا زنان یایسه نقش داشته باشد. البته شایان ذکر است که درمان جایگزینی هورمون در زنان یایسه با افزایش DES همراه بوده است^{۶۷ و ۷۰}.
- **داروهای سیستمیک:** داروهایی که ممکن است در بروز DES نقش داشته باشند عبارتند از: داروهای با خاصیت آنتی کولینرژیک (مثل آنتی هیستامین‌ها، داروهای ضد اسپاسم، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، دیفنوکسیلات/آتروپین)، بتابلوکرها، دیورتیک‌ها، ایزوترتینوئین سیستمیک، آمیودارون، اینترفرون، هورمون درمانی در زنان یایسه (استروژن به تنهایی بیش‌تر از استروژن باضافه پروژسترون) و داروهای آنتی آندروژن‌از طرف دیگر در یک مطالعه دیده شده است که داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آژیوتانسین باعث کاهش احتمال DES شده‌اند^{۳۳ و ۶۷}.
- **داروهای چشمی موضعی:** استفاده مکرر (بیش از ۶-۴ بار در روز) از قطره‌های چشمی دارای مواد نگه‌دارنده مثل داروهای ضد گلوکوم و اشک مصنوعی، ممکن است باعث ایجاد DES شود. سمیت بنز الکوئیوم کلراید (شایع ترین ماده نگه‌دارنده مورد استفاده) بر روی اپی‌تلیوم سطح چشم بخوبی مشخص شده است، اگر چه سایر مواد نگه‌دارنده نیز اثر تحریکی دارند^{۷۱}.
- **استفاده از لنز تماسی:** در بالا به آن اشاره شد.
- **جراحی رفراکتیو:** مثل LASIK و با درجات کم‌تر PRK، باعث از بین رفتن اعصاب سطح قرنیه و کاهش ترشح اشک می‌شود. بنابراین DES یکی از عوارض شایع LASIK بوده که در بعضی موارد ممکن است طولانی شود. بعلاوه وجود DES مزمن بعد از LASIK می‌تواند باعث کاهش حدت بینایی پس از جراحی رفراکتیو شود^{۶۷ و ۷۲}.
- **بیماری پارکینسون:** در این بیماری به طور شایع میزان پلک

کیفیت زندگی می‌شوند^{۳۴،۶۷،۷۳}.

جدول ۲- علایم شایع سندرم خشکی چشم

احساس خشکی، خراش یا وجود شن و ماسه در چشم
احساس وجود جسم خارجی در چشم
درد
سوزش
خارش
افزایش پلک زدن
خستگی چشم
فتوفوبی
تاری دید (ممکن است ناشی از نامنظمی لایه اشکی باشد و ممکن است موقتاً با پلک زدن رفع شود)
قرمزی چشم
ترشحات موکوسی
عدم تحمل لنز تماسی
اشک ریزش شدید (ممکن است به‌رغم انتظار، در اثر تحریک قرنیه به صورت واکنشی ایجاد شود)

زدن کاهش می‌یابد که خود باعث افزایش تبخیر اشک می‌شود^{۳۶۷}. بیماری دیابت، بیماری‌های خودایمنی، هیپاتیت C، عفونت HIV، درمان با اشعه و پیوند مغز استخوان، می‌توانند با افزایش احتمال DES همراه باشند^{۳۶۷}.

تشخیص

در حال حاضر معیارهای یکسانی برای تشخیص DES وجود ندارد. به طور سنتی ترکیبی از تست‌های تشخیصی برای ارزیابی علایم و نشانه‌های بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد^{۷۳}. علایم شایع DES در جدول ۲ دیده می‌شود. علایم بیماری در انتهای روز بدتر شده و ممکن است در اثر عواملی چون رطوبت کم محیط، وجود دود در فضا و استفاده طولانی مدت از چشم‌ها تشدید یابد. علاوه بر سابقه بالینی، استفاده از پرسشنامه در رابطه با علایم بیماری نیز کمک کننده می‌باشد. پرسشنامه‌های متعددی جهت ارزیابی جنبه‌های مختلف نشانه شناسی DES وجود دارند که شامل بررسی شدت بیماری، اثر بیماری بر فعالیت‌های روزانه و

جدول ۳- درجه بندی شدت خشکی چشم DEWS

سطح شدت خشکی چشم	۱	۲	۳	۴*
شدت و دفعات ناراحتی چشم	خفیف و یا گاهگاهی، بروز به هنگام استرس‌های محیطی	متوسط و گاهگاهی یا مزمن، استرسی یا بدون استرس	شدید و مکرر یا ثابت و بدون استرس	شدید و /یا ناتوان کننده و ثابت
علایم بینایی	بدون علامت یا خستگی خفیف گاهگاهی	آزارنده و/یا حملات گاهگاهی محدودکننده فعالیت	آزارنده، مزمن و/یا ثابت و محدودکننده فعالیت	دایمی و/یا ناتوان کننده
التهاب ملتحمه	وجود ندارد یا خفیف است	وجود ندارد یا خفیف است	+/-	+/+
رنگ شدن ملتحمه	وجود ندارد یا خفیف است	متغیر	متوسط تا شدید	شدید
رنگ شدن قرنیه (شدت/محل)	وجود ندارد یا خفیف است	متغیر	شدید مرکزی	اروزیون نقطه ای شدید
نشانه‌های قرنیه/اشک	وجود ندارد یا خفیف است	دبری خفیف، ↓منیسک اشکی	کراتیت فیلامنتاری، کلامپینگ موکوسی	کراتیت فیلامنتاری، کلامپینگ موکوسی
پلک / غدد میومین	وجود درجاتی از MGD	وجود درجاتی از MGD	شایع	↑دبری اشک، وجود زخم تریکیازیس، کراتینیزاسیون، سیمبلفارون
TBUT (ثابته)	متغیر	≤۱۰	≤۵	فوری
درجه بندی تست شیرمر (mm/5min)	متغیر	≤۱۰	≤۵	≤۲

*باید هم علایم و هم نشانه‌های بیماری را داشته باشند.

DEWS: Dry Eye Workshop, TBUT: Tear Breakup Time, MGD: Meibomian Gland Dysfunction

چشم و میزان جریان اشک انجام می‌شود (جدول ۳).
بررسی بی‌ثباتی لایه اشکی: به طور شایع از طریق انجام تست Tear Breakup Time (TBUT) انجام می‌گیرد. در این تست

معاینه فیزیکی بیمار شامل اندازه‌گیری میزان دید، معاینه سطح خارجی چشم و بررسی با اسلیت لامپ می‌باشد. تست‌های تشخیصی جهت ارزیابی بی‌ثباتی لایه اشکی، صدمات سطحی

چسبندگی ترشحات خارج شده از غده، ترشحات کفآلود، اتساع عروق لبه پلک به صورت علامت brusks و از بین رفتن آسینی غددی می‌باشد^{۷۳}. سایر تست‌های تشخیصی که قابل انجام است عبارتند از:

پاک شدن فلورسین: این تست، پاک‌شدن یا بازگردش (turnover) اشک را اندازه‌گیری می‌کنند. پاک‌شدن تاخیری همراه با افزایش غلظت سایتوکاین‌های اشک می‌باشد که ممکن است به التهاب مزمن سطح چشم کمک کند^{۷۴}.

توپوگرافی قرنیه: چندین روش غیر تهاجمی جهت ارزیابی شکل سطح قرنیه در دسترس می‌باشند. به طور مثال در ویدیوکراتوگرافی یک الگوی نوری به صورت حلقه‌های هم مرکز بر روی قرنیه متمرکز شده و انعکاس آن به دوربین بازگردانده می‌شود. تصویر انعکاس داده شده، نشان دهنده شکل قرنیه می‌باشد. یک الگوریتم کامپیوتری، نقشه توپوگرافیک سه بعدی سطح قرنیه را ترسیم می‌کند. مطالعات نشان داده اند که ویدیوکراتوگرافی می‌تواند یک تست عینی (قابل مشاهده) در تشخیص و ارزیابی شدت DES بوده و هم‌چنین ارزش پیش‌آگهی آن را داشته باشد. به طور مثال در مواردی مانند غربالگری بیماران قبل از LASIK و تعیین خطر ایجاد DES مزمن پس از LASIK، استفاده شود^{۷۵}.

Impression cytology: این تست کم‌تهاجم بوده و جایگزینی خوبی برای نمونه‌برداری از سطح چشم می‌باشد. با استفاده از یک کاغذ صافی، سلول‌های اپی‌تلیال سطح چشم برداشته شده و تحت معاینه میکروسکوپی قرار می‌گیرند. در این روش می‌توان اختلالاتی مانند از دست رفتن سلول‌های جامی شکل و متاپلازی سنگفرشی را تشخیص داد^{۷۶}.

این تست‌های تشخیصی اگر چه در تایید تشخیص مفید هستند، ولی ارتباط کمی با علایم بیماری دارند^{۶۷}. علت آن تا حدودی می‌تواند به دلیل ماهیت ذهنی علایم بیماری باشد^{۶۷} ولی دلایل دیگری نیز وجود دارد، به طور مثال، در موارد کاهش حس قرنیه، بیماری شدید ممکن است با علایم خفیفی همراه باشند. در مراحل ابتدایی و یا در موارد خفیف بیماری، بیماران ممکن است قبل از بروز نشانه‌های عینی از علایم خشکی چشم شاکی باشند و از طرف دیگر بعضی از بیماران بدون این که از علایم بیماری شاکی باشند، ممکن است نشانه‌های عینی بیماری را داشته باشند. نتایج تست‌های تشخیصی ممکن است از یک معاینه تا معاینه بعدی تغییر کنند که این تغییر خیلی بیش‌تر از تغییر در علایم ذمی بیماری است. این تغییر در موارد شدید بیماری DES قابل

ابتدا فلوروسین به چشم بیمار چکانده شده و بیمار پلک می‌زند تا فلوروسین به طور یکنواخت در سطح چشم پخش شود. از بیمار خواسته می‌شود که مستقیماً به جلو نگاه کرده و پلک نزنند. سپس با استفاده از اسلیت لامپ زمان بین آخرین پلک زدن و ایجاد اولین نقطه گسستگی در لایه اشکی جلوی قرنیه اندازه‌گیری می‌شود. اگر این زمان کمتر از ۱۰ ثانیه باشد، غیر طبیعی در نظر گرفته می‌شود، ولی اخیراً مقادیر کمتر از ۵ ثانیه بیش‌تر مورد تأکید می‌باشد. این تست را باید قبل از چکاندن هرگونه قطره‌ای در چشم بیمار انجام داد و نباید پلک بیمار را باز نگاه داشت، زیرا این عوامل باعث بی‌ثبات کردن لایه اشکی می‌شوند. تست TBUT را باید حداقل ۳ بار انجام داده و متوسط آن محاسبه شود. در این روش برای بهتر دیدن نقطه گسستگی لایه اشکی، باید از نور آبی و فیلتر زرد استفاده شود^{۷۳}.

بررسی صدمه به سطح چشم: از رنگ آمیزی با فلوروسین، رز بنگال، لیسامین سبز استفاده می‌شود. الگوهای رنگ آمیزی غیر طبیعی قرنیه و یا ملتحمه که با اسلیت لامپ دیده می‌شوند، نشانه صدمه به سطح چشم می‌باشند. از الگوی رنگ‌آمیزی، می‌توان عکس گرفت و با استفاده از روش‌های درجه بندی مختلف، درجه آن را تعیین کرد. فلوروسین بخوبی تحمل می‌شود اما نتایج آن ممکن است متغیر باشد. رز بنگال نتایج با ثبات تری ایجاد می‌کند ولی ممکن است چشم را تحریک کند. لیسامین سبز از نظر خصوصیات رنگ آمیزی مشابه رز بنگال بوده و به خوبی فلوروسین تحمل می‌شود^{۷۳}.

بررسی جریان مایع اشک را می‌توان با تست شیرمر مورد ارزیابی قرار داد. در این تست یک نوار کاغذی مخصوص بر روی لبه پلک تحتانی بین یک سوم خارجی و دو سوم داخلی قرار داده می‌شود طوری که در تماس با سطح خارجی چشم باشد. این تست را می‌توان بدون بی‌حسی (جهت اندازه‌گیری تولید اشک واکنش) یا با بی‌حسی (جهت اندازه‌گیری تولید اشک پایه) انجام داد. برای اندازه‌گیری بیش‌ترین میزان تولید اشک واکنشی، تست بدون بی‌حسی را می‌توان به‌همراه تحریک مخاط بینی با یک گوش‌پاک‌کن انجام داد. نوار کاغذی را پس از ۵ دقیقه خارج کرده و مقدار پیش‌رفت رطوبت در روی آن را اندازه‌گیری می‌کنیم. مقادیر $\leq 5/\Delta mm$ به طور معمول غیر طبیعی در نظر گرفته می‌شود^{۷۳}.

ارزیابی غدد میبومین: تشخیص بیماری غدد میبومین توسط معاینه اسلیت‌لمپ و مشاهده نشانه‌های پاتولوژیک مثل متاپلازی دهانه مجرای غدد (به همراه وجود کراتین در این نواحی)، کاهش خروج ترشحات غدد میبومین، افزایش غلظت و

اعتمادتر از موارد خفیف بیماری است^{۱۳،۶۷}.

هایپراسمولاریتی اشک یک مکانیسم اصلی در بروز DES است و اندازه گیری آن استاندارد طلایی در تشخیص DES می‌باشد. در حال حاضر یک روش اندازه گیری ساده و در دسترس برای اندازه گیری اسمولاریتی اشک وجود ندارد ولی در آینده نزدیک ممکن است چنین روشی در دسترس قرار گیرد. از طرف دیگر TBUT می‌تواند یک تست بالینی جایگزین برای آن باشد، زیرا تست TBUT مکانیسم اصلی بروز DES را بررسی می‌کند و دقت قابل قبول و تکرار پذیری بیش‌تری (یعنی مقدار آن از یک تست تا تست بعدی کمتر تغییر می‌کند) نسبت به سایر روش‌های تشخیصی دارد.^{۷۳}

درمان چشم خشک

درمان‌های متعدد دارویی و غیردارویی برای DES وجود دارد. جلوگیری از عوامل تشدید کننده، تغییر دادن شرایط محیطی مثل افزایش دادن رطوبت هوا، خودداری از قرار گرفتن در معرض باد، قرار نگرفتن در معرض دود و گرد و خاک می‌تواند باعث بهبود علائم بیماری DES شود. تغییر دادن شیوه زندگی یا محل کار نیز می‌تواند مفید باشد، به طور مثال استراحت منظم به هنگام مطالعه و یا کار با کامپیوتر، پایین آوردن سطح مانیتور کامپیوتر نسبت به سطح چشم طوری که جهت نگاه فرد به سمت پایین باشد. پلک زدن زیاد و یا سریع نیز توصیه شده است. در صورت ممکن داروهایی که باعث تشدید DES می‌شوند را نیز باید قطع نمود^{۷۷-۸۱}.

بهداشت پلک

شستشوی لبه پلک با صابون ملایم باعث کاهش تجمع و کلونیزه شدن باکتری‌ها می‌شود. کلونیزه شدن باکتری‌ها می‌تواند باعث جلوگیری از تکثیر سلول‌های جامی شکل و افزایش تخریب چربی‌های غدد میبومین گردد. کاهش تجمع باکتری‌ها ممکن است باعث بهبود و ترمیم لایه‌های موکوسی و لیپیدی اشک شود. کمپرس گرم با افزایش ضخامت لایه لیپیدی به طور موقت تبخیر اشک را کاهش می‌دهد. فشردن غدد میبومین با دست، باعث افزایش ضخامت لایه لیپیدی شده و ثبات لایه اشکی را در افراد سالم افزایش می‌دهد. در یک مطالعه بر روی تعدادی از بیماران مبتلا به MGD، نشان داده شد که مالش پلک و کمپرس گرم به علاوه فشردن غدد میبومین در مطب هر ۶ هفته یک بار، باعث بهبود خروج ترشحات غدد میبومین و افزایش قابل توجه ضخامت لایه لیپیدی اشک و در نتیجه کاهش علائم بیماری می‌شود^{۸۲-۸۴}.

اسیدهای چرب امگا ۶ و امگا ۳ هر دو برای رشد طبیعی بدن

ضروری هستند. متابولیسم امگا ۶، باعث ایجاد عوامل التهابی و تجمع پلاکتی و متابولیسم امگا ۳ باعث ایجاد عوامل ضد التهابی و ترومبولیتیک می‌شود. آنچه اهمیت زیادی دارد نسبت امگا ۶ به امگا ۳ در بدن می‌باشد. نسبت ایده آل ۴ به ۱ است. وقتی که این نسبت بالاتر باشد باعث افزایش تولید پروستاگلاندین E2 (PGE2) که یک عامل پیش التهابی است و کاهش تولید پروستاگلاندین‌های E1 و E5 (PGE1 و PGE5) که عوامل ضد التهابی هستند می‌شود^{۸۵}.

دو فرضیه در رابطه با تاثیر مصرف امگا ۳ در بلفاریت و MGD وجود دارد. فرضیه اول این است که مصرف امگا ۳ باعث مهار متابولیسم امگا ۶ می‌شود (هر دو از آنزیم‌های مشابه در متابولیسم خود استفاده می‌کنند)، بنابراین وضعیت التهابی در لبه پلک و ناحیه غدد میبومین کاهش یافته و باعث بهبودی بلفاریت و MGD می‌شود. فرضیه دوم این است که مصرف امگا ۳ باعث تغییر در ترکیب ترشحات اسیده‌های چرب غدد میبومین می‌شود بنابراین با بهبودی لایه خارجی اشک، ثبات اشک افزایش یافته و به بهبودی خشکی چشم کمک می‌کند و با کاهش التهاب مانع از انسداد مجرای غدد میبومین می‌شود^{۸۵}.

در یک مطالعه نشان داده شده است که مصرف امگا ۳ به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم، ۳ بار در روز باعث بهبودی خشکی چشم، TBUT و MGD پس از یک سال می‌شود^{۸۵}.

میل‌زدن به مجاری غدد میبومین روش درمانی جدیدی است و در مواردی که MGD از نوع انسدادی است (بر مبنای وجود پرخونی تارس یا لبه پلک، تلانژکتازی لبه پلک، ضخیم شدن و نامنظمی و وجود متاپلازی دهانه غدد میبومین) باعث بهبودی سریع و طولانی مدت بیماری می‌شود^{۸۶}.

جایگزین‌های اشک

درمان اصلی DES، اشک مصنوعی می‌باشد. در تمام مراحل بیماری خشکی چشم از اشک مصنوعی به تنهایی (در موارد خفیف تا متوسط) و یا در ترکیب با سایر روش‌های درمانی (در موارد متوسط و شدید) استفاده می‌شود.

عملکرد اشک مصنوعی عبارت از نرم‌کنندگی (Lubrication) سطح چشم، جایگزین کردن اجزاء اشک، رقیق کردن مواد پیش التهابی، کاهش اسمولاریتی اشک و حفاظت در برابر استرس اسموتیک می‌باشد.

انواع مختلفی از اشک‌های مصنوعی بدون نیاز به تجویز پزشک در دسترس می‌باشند. تفاوت این محصولات در ترکیب الکترولیتی،

داد که اشک‌های مصنوعی حاوی سدیم هیالورونات (SH) در مقایسه با نرمال سالین و سایر عوامل ویسکوز مثل CMC یا هیدروکسی پروپیل-متیل سلولز/دکستران، باعث بهبودی بیش‌تری در علائم و نشانه‌های بیماری DES می‌شود. هم‌چنین در گزارش دیگری، اشک مصنوعی حاوی SH، نسبت به سیکلوسپورین موضعی تاثیر کم‌تری در بهبودی ثبات فیلم اشکی و تراکم سلول‌های جامی شکل داشته است.^{۹۳-۹۰}

اشک مصنوعی با ویسکوزیتی بالا باعث تاری دید می‌شود، بنابراین عوامل با ویسکوزیتی کم به طور کلی در موارد خفیف تا متوسط DES ترجیح داده می‌شوند. از طرف دیگر در موارد شدید بیماری برای کنترل علائم ممکن است نیاز به استفاده از اشک مصنوعی با ویسکوزیتی بالا وجود داشته باشد. پمادها و زل‌های چشمی، ویسکوزیتی بیش‌تری نسبت به قطره‌ها دارند، بنابراین تاری دید بیش‌تری نیز ایجاد نموده و معمولاً در زمان خواب مورد استفاده قرار می‌گیرند. زل‌های محتوی کاربومر (Carbomer) نسبت به پمادهای با پایه وازلین، تاری دید کم‌تری ایجاد می‌کنند و شاید علت آن این باشد که ویسکوزیتی کاربومر در مواجهه با نمک‌های اشک سریعاً کاهش می‌یابد.^{۹۴}

مواد نگه‌دارنده: این مواد باعث کاهش خطر آلودگی اشک مصنوعی شده و عمر مصرف آن‌ها را طولانی تر کنند. دو نوع اصلی مواد نگه‌دارنده عبارتند از: دترژان و اکسیداتیو.^{۸۷}

مواد نگه‌دارنده دترژان باعث تغییر نفوذپذیری دیواره سلولی باکتری‌ها می‌شوند. دترژان‌ها دارای اثرات سوء بر اپی‌تلیوم سطح چشم بوده و در صورت مصرف مکرر باعث تحریک و صدمه اپی‌تلیوم می‌شوند. بنزالکونیوم کلراید نمونه‌ای از مواد نگه‌دارنده دترژان می‌باشد، و به طور گسترده‌ای در قطره‌های چشمی وجود دارد.^{۸۷ و ۷۸}

نگه‌دارنده‌های اکسیداتیو به داخل غشا سلول‌های باکتری نفوذ کرده و در روندهای داخل سلولی مداخله می‌کنند. گاهی اوقات به آن‌ها مواد نگه‌دارنده ناپدید شونده می‌گویند، زیرا در اثر تماس با چشم از بین رفته و کم‌تر از مواد دترژان باعث صدمه به سطح چشم می‌شوند. با این وجود ممکن است به علت حجم کم اشک در بیماران DES، به طور کامل از بین نروند. Stabilized Oxychloro Complex نمونه‌ای از نگه‌دارنده‌های اکسیداتیو می‌باشد.^{۸۷ و ۷۸}

اشک‌های مصنوعی دارای ماده نگه‌دارنده، معمولاً در موارد DES خفیف به خوبی تحمل می‌شوند، به شرطی که بیش‌تر از ۶-۴ بار در روز مصرف نشوند (مواد نگه‌دارنده موجود در سایر قطره‌های چشمی مثل داروهای ضد گلوکوم را نیز باید محسوب نمود). در

اسمولاریتی/اسمولالیته، ویسکوزیتی، وجود و یا عدم وجود مواد نگه‌دارنده و وجود یا عدم وجود مواد محلول سازگار در آن‌ها می‌باشد.^{۸۷ و ۸۸}

ترکیب الکترولیتی: امروزه محصولاتی که از نظر ترکیب الکترولیتی شباهت زیادی با اشک انسان دارند در دسترس می‌باشند، پتاسیم و بیکربنات مهم‌ترین الکترولیت‌های اشک می‌باشند.^{۷۸}

اسمولاریتی / اسمولالیته: اسمولاریتی اشک در بیماران DES افزایش یافته است (منظور اسمولاریتی کریستالوئید است که در رابطه با غلظت اجزاء محلول کوچک مثل یون‌ها می‌باشد). اگر چه بعضی از مطالعات پیشنهاد می‌کنند که اشک مصنوعی باید از نظر اسمولاریتی شبیه اشک طبیعی باشد، ولی مطالعات دیگری مطرح می‌کنند که اشک مصنوعی‌های اسمولار مناسب‌تر است. امروزه محصولات مختلفی با درجات متغیری از هایپواسمولاریتی وجود دارند.^{۸۷ و ۷۸}

اسمولالیته کولوئید (که مربوط به غلظت ماکرومولکول‌ها می‌باشد) در محصولات مختلف متفاوت می‌باشد و از آنجایی که بر روی انتقال آب در اپی‌تلیوم سطح چشمی اثر می‌گذارد دارای اهمیت می‌باشد. از نظر تیوری بالابودن اسمولالیته کولوئید به دلیل کاهش دادن تورم سلول‌های اپی‌تلیالی صدمه دیده می‌تواند مفید باشد.^{۷۸}

ویسکوزیتی: بالاتر بودن ویسکوزیتی اشک مصنوعی باعث افزایش زمان احتباس اشک و حفاظت بیش‌تر از سطح چشم بشود. موادی که ویسکوزیتی اشک‌های مصنوعی را تأمین می‌کنند عبارتند از: کربوکسی متیل سلولز (CMC)، پلی وینیل الکل، پلی اتیلن گلیکول، پروپیلن گلیکول، هیدروکسی پروپیل گوار (HP-guar) و لیپیدها مثل موادی که در روغن کرچک و روغن‌های ملین وجود دارند.^{۷۸}

اشک‌های مصنوعی محتوی لیپید مثل Refresh Endura (محتوی روغن کرچک) و Soothe XP (محتوی Mineral Oil) با فراهم کردن لایه لیپیدی اشک، باعث کاهش تبخیر آن می‌شوند که به ویژه در بیماران مبتلا به MGD مفید است. HP-guar (در محصولاتی مثل Systane) وقتی در معرض PH چشم قرار می‌گیرد، ایجاد یک ماده ژله‌ای چسبنده می‌کند که باعث افزایش احتباس آب و حفاظت از سطح چشم به دلیل فراهم کردن لایه موکوسی اشک می‌شود.^{۸۹ و ۷۸}

هیالورونیک اسید یک ماده ویسکوالاستیک طبیعی می‌باشد که فعالیت ضد التهابی نیز دارد. نتایج حاصل از چندین مطالعه نشان

• **Polyvinyl Alcohole (Sina Tears):** ترکیب اصلی آن پلی وینیل الکل ۱/۴ درصد است. ماده نگه‌دارنده آن بنزالکونیوم کلراید است.

• **Artificial Tears (Tearlose):** ترکیب اصلی آن هیدروکسی پروپیل متیل سلولز ۰/۳ درصد است. ترکیبات دیگر آن دکستران و بنزالکونیوم کلراید به عنوان ماده نگه‌دارنده می‌باشد. اشک حاوی سرم اتولوگ، از سرم بیمار تهیه شده، و در موارد DES شدید استفاده می‌شود. این محصول، دارای خصوصیات بیوشیمیایی و مکانیکی مشابه (و نه دقیقاً یکسان) با اشک طبیعی انسان می‌باشد. ماده نگه‌دارنده ندارد ولی می‌توان آن را به مدت ۳ تا ۶ ماه به صورت فریز شده نگه‌داری کرد لذا ۲ تا ۴ بار اهدا خون در طی سال کفایت می‌کند.

در چندین مطالعه که به مقایسه سرم اتولوگ با قطره‌های سالین بدون نگه‌دارنده، اشک مصنوعی بدون نگه‌دارنده و درمان‌های معمول دیگر پرداخته‌اند، نشان داده شده است که سرم اتولوگ در بهبودی علائم و نشانه‌های DES شدید، موثر است.^{۹۵} عوارض کمی در رابطه با سرم اتولوگ گزارش شده است. پادتن‌های موجود در سرم ممکن است از نظر تیوری باعث پاسخ التهابی در سطح چشم شوند. سایر عوارض بالقوه ناشی از در معرض قرار گرفتن سطح چشم با ترکیبات سرم رد نشده است.^{۹۵}

روش تهیه سرم اتولوگ

مقدار ۴۰ سی‌سی از خون بیمار به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ rpm سانتریفیوژ می‌شود. سپس سرم با دقت جدا شده و با سرم فیزیولوژی تا غلظت ۲۰ درصد رقیق می‌شود. سرم تهیه شده را می‌توان در بطری‌های ۵ سی‌سی وارد کرد و مصرف نمود. نور ماورا بنفش باعث تخریب ویتامین A موجود در سرم می‌شود، بنابراین بطری مورد استفاده در محیط تاریک و سرد مانند یخچال نگه‌داری می‌شود و نباید بیش‌تر از یک هفته از آن استفاده نمود. باقی‌مانده آن در فریزر نگه‌داری می‌شود و به تدریج آن را از فریزر خارج کرده و در یخچال نگه‌داری و مورد استفاده بیمار قرار می‌گیرد. سرم اتولوگ در داخل یخچال (۴- درجه سانتی‌گراد) تا یک ماه و در فریزر (۲۰- درجه سانتی‌گراد) تا چند ماه قابل استفاده می‌باشد.^{۹۶،۹۷}

احتباس اشک (Tear Retention)

مسدود کردن مجرای خروجی اشک باعث خروج آهسته اشک از سطح چشم شده و در بیماران مبتلا به خشکی چشم از نوع

صورت نیاز به استفاده از قطره اشک مصنوعی با دوز بیش‌تر، لازم است از اشک مصنوعی بدون ماده نگه‌دارنده استفاده شود. از نظر FDA قطره‌های اشک مصنوعی بدون مواد نگه‌دارنده باید به صورت مصرف تک‌دوز (single-dose) باشند تا از آلودگی آن‌ها جلوگیری شود و به همین دلیل گران بوده و مصرف آن‌ها راحت نیست ولی اخیراً یک محصول بدون ماده نگه‌دارنده (Visine Pure-Tears) ارائه شده است که به صورت ویال چند دوز می‌باشد و سیستم ویال آن طوری طراحی شده است که از آلودگی جلوگیری شود.^{۷۸،۸۷}

مواد محلول سازگار (Compatible Solutes)

استرس اسموتیک زمانی به وجود می‌آید که غلظت مولکول‌ها و یا یون‌ها در داخل و خارج سلول متفاوت باشند مانند حالتی که در بیمار DES اپی‌تلیوم قرنیه در معرض اشک هایپر اسمولار قرار می‌گیرد. در اثر استرس اسموتیک، سلول‌های اپی‌تلیال قرنیه آب خود را از دست می‌دهند و از طرف دیگر با افزایش غلظت الکترولیت‌های داخل سلولی، حجم سلول تثبیت شده و کاهش آب داخل سلولی جبران می‌شود، با این حال، افزایش غلظت الکترولیت‌ها نهایتاً منجر به صدمه سلولی می‌شود. مواد محلول سازگار مولکول‌های غیر یونی کوچکی هستند (مثل گلیسرین) که وارد سلول شده و بدون ایجاد اختلال در متابولیسم سلولی، باعث افزایش اسمولاریتی داخل سلولی می‌شوند. لذا قطره‌های اشک مصنوعی حاوی مواد محلول سازگار باعث حفاظت چشم در برابر استرس اسموتیک می‌شوند. محصولاتی که حاوی مواد محلول سازگار هستند عبارتند از Refresh Endnra, Optive که به ترتیب ۰/۰۹ درصد و ۱ درصد گلیسرین دارند.^{۸۸}

اگر چه اشک مصنوعی باعث بهبودی علائم و یافته‌های بالینی می‌شود، ولی قادر به برطرف کردن التهاب در بیماری خشکی چشم نمی‌باشد.^{۷۸}

اشک‌های مصنوعی موجود در ایران

• **SNO Tears:** ترکیب اصلی آن پلی‌وینیل الکل ۱/۴ درصد می‌باشد. ماده نگه‌دارنده آن بنزالکونیوم کلراید است. سایر ترکیبات آن عبارتند از: دی سدیم ادتات، هیدروکسی اتیل سلولز، سدیم کلراید، سدیم هیدروکساید و آب خالص

• **Artelac:** ترکیب اصلی آن Hypromellose 3.2mg/ml می‌باشد و به صورت یک بار مصرف و بدون ماده نگه‌دارنده است. ترکیبات دیگر آن عبارتند از: سوربیتول، سدیم دی هیدروژن، فسفات دی هیدرات، دی سدیم فسفات دودکاهیدرات و آب

تحمل می‌کنند ولی به طور مکرر پلاک آن‌ها به طور خودبه‌خود خارج می‌شود. امتیاز این روش نسبت به پلاک، هزینه کم‌تر و سهولت انجام آن می‌باشد. با این حال این روش غیر قابل برگشت بوده و در صورت لزوم برای باز کردن پانکتوم نیاز به عمل جراحی می‌باشد.^{۹۸}

عینک مرطوب کننده: باعث کاهش تبخیر از طریق افزایش رطوبت در اطراف چشم می‌شود. بنابراین سودمندی آن زیاد نیست و از نظر زیبایی نیز قابل قبول نیست.^{۹۹}

لنزهای درمانی: که به آن لنز بانداژ هم گفته می‌شود، در موارد DES شدید یا شکست سایر درمان‌ها مانند موارد کراتیت فیلامانتری مفید است. البته از آنجا که استفاده از لنز تماسی می‌تواند باعث تشدید DES شود، بیماران باید کاملاً تحت نظر باشند. لنزهای سیلیکون هیدروژن به خاطر نفوذپذیری بالای اکسیژن و محتوی آب کم آن‌ها، برای مصرف در بیماران DES توصیه شده‌اند. کم بودن محتوی آب آن‌ها باعث می‌شود که احتمال کم‌آب شدن آن‌ها در حضور لایه اشکی‌های پیراسمولار کاهش یابد.^{۱۰۰}

تارسورافی: تارسورافی در موارد شدید و مقاوم به درمان DES استفاده می‌شود. این روش موثرترین درمان خشکی چشم می‌باشد. انواع روش‌های تارسورافی عبارتند از^{۱۰۱}:

- **تارسورافی کوتاه مدت:** با استفاده از نوار چسب و adhesive glue (برای مدت چند روز) یا توکسین بوتولینوم (برای مدت ۱۶ روز)
- **تارسورافی با بخیه موقت:** به مدت ۶-۴ هفته
- **تارسورافی دائمی:** لبه پلک‌ها را برش داده و به هم بخیه می‌زنیم

در اغلب موارد تارسورافی در قسمت خارجی پلک‌ها انجام می‌شود و از طریق کاهش سطح تماس چشم با هوا باعث کاهش تبخیر اشک می‌شود.

در یک مطالعه با بررسی ۷۷ بیمار تارسورافی شده عوارض ایجاد شده شامل تریکیازیس در ۱۸/۲ درصد، چسبیدن پلک‌های فوقانی و تحتانی پس از باز کردن تارسورافی در ۲/۶ درصد، گرانولوم پیوژنیک در ۱/۳ درصد و ایجاد کلویید در ۱/۳ درصد بیماران بود. تمام این عوارض در تارسورافی دائمی ایجاد شده بودند.^{۱۰۱} سایر عوارض گزارش شده عبارتند از: تغییر شکل لبه پلک، گرانولوم بخیه، سلولیت موضعی، پارگی پوست و دیستیکیزیس.^{۱۰۱}

کمبود قسمت آبکی اشک کاربرد دارد. البته در صورت وجود التهاب بالینی آشکاری در سطح چشم ممنوعیت نسبی دارد، زیرا در این حالت سطح چشم به مدت طولانی در معرض سائتوکاین‌های پیش التهابی قرار می‌گیرد، بنابراین قبل از بستن مجرای خروجی اشک باید التهاب را درمان کرد.^{۹۸}

شایع‌ترین روش انسداد مجرای اشکی گذاشتن پلاک‌های پونکتال می‌باشد و در چندین مطالعه کلینیکی نشان داده شده که باعث بهبودی علایم و نشانه‌های DES می‌شود.^{۹۸}

دو نوع اصلی پلاک‌های پونکتال وجود دارد، قابل جذب و غیر قابل جذب. پلاک‌های قابل جذب از کلاژن یا پلیمرهای مختلفی تشکیل شده‌اند و جذب آن‌ها روزها و یا ماه‌ها طول می‌کشد. بعضی از مواد قابل جذب جدید ممکن است تا ۶ ماه دوام داشته باشند. پلاک‌های غیر قابل جذب از سیلیکون یا آکرلیک هیدروفیل تشکیل شده و به صورت دائمی کار گذاشته می‌شوند. عارضه شایع پلاک‌های پانکتوم، اشک‌ریزش می‌باشد. اشک‌ریزش خفیف، تا ۳۶ درصد در بیماران گزارش شده است. اشک‌ریزش اغلب به خوبی تحمل می‌شود، ولی ۵ درصد از بیماران بدلیل عدم تحمل اشک‌ریزش درخواست خارج کردن پلاک را می‌کنند. سایر عوارض عبارتند از عفونت و تحریک ملتحمه. ابتدا باید از پلاک‌های قابل جذب کوتاه مدت استفاده نمود تا معلوم شود که کدامیک از بیماران قادر به عمل پلاک‌های غیرقابل جذب می‌باشند، اگر چه این روش بطور کامل قابل اعتماد نمی‌باشد.^{۹۸}

خارج شدن خودبه‌خودی پلاک در مدت ۳ ماه در ۵۰ درصد بیماران اتفاق می‌افتد که نیاز به جایگذاری مجدد دارد. در مقابل جابه‌جایی پلاک به داخل مجرا غیر شایع ولی مشکل‌زا می‌باشد، زیرا پلاکی که به داخل مجرا جابه‌جا می‌شود، غالباً با شستشوی مجرای اشکی خارج نشده و ممکن است نیاز به جراحی داشته باشد و در صورت عدم خروج پلاک ممکن است باعث انسداد کامل و در نتیجه اشک‌ریزش، عفونت و یا ایجاد فیستول می‌شود. انواع جدیدتر پلاک طوری طراحی شده‌اند که خطر خارج شدن خودبه‌خودی و یا به داخل رفتن آن را به حداقل می‌رسانند. پلاک‌های اینترا کانالیکولار نسبت به پلاک‌های پانکتوم با احتمال کم‌تری به طور خودبه‌خودی خارج شده و یا باعث تحریک ملتحمه می‌شوند. بنابراین ممکن است موجب التهاب یا عفونت کانالیکول شوند، به علاوه خارج کردن آن‌ها نسبت به پلاک پانکتوم مشکل‌تر بوده و نیاز به روش‌های تهاجمی‌تری دارد.^{۹۸}

بستن پانکتوم به روش جراحی (مثل الکتروکوتری، لیزر یا استفاده از چسب)، انتخاب دیگر در بیماران است که پلاک را

تحریک ترشح اشک (Secretagogues)

عوامل کولینرژیک: آگونیست‌های گیرنده استیل کولین موسکارینی گاه در بیماران DES از نوع کمبود اشک (aqueous deficient) به صورت خوراکی تجویز می‌شوند. داروهای پیلوکارپین و Cevimeline تایید FDA در درمان خشکی دهان ناشی از سندرم شوگرن موثر می‌باشند، ولی مصرف آن‌ها در خشکی چشم تایید نشده است.^{۱۲}

پیلوکارپین

در دو مطالعه چند مرکزی بر روی ۶۲۹ بیمار مبتلا به سندرم شوگرن مصرف پیلوکارپین به طور قابل توجهی علائم DES را کاهش داد. دوز پیلوکارپین ۵-۷/۵ میلی‌گرم چهار بار در روز بود. پیلوکارپین باعث کاهش مصرف قابل توجه اشک مصنوعی و بهبود ترشح بزاق در بیماران شد. در مطالعه دیگری عوارض پیلوکارپین شامل تعریق، تکرر ادرار، گر گرفتگی و آبریزش از دهان بررسی شدند. عوارض خفیف تا متوسط بوده و وابسته به دوز بودند. با این حال عارضه شدید گزارش نشده است.^{۱۳}

Cevimeline: در دو مطالعه چند مرکزی، مصرف Cevimeline بر روی ۲۵۷ بیمار مبتلا به سندرم شوگرن بررسی شد. مصرف ۳۰ میلی‌گرم از دارو ۳ بار در روز باعث بهبودی تست شیرمر و کاهش علائم بیماری شد. عوارض شایع عبارت بودند از: افزایش تعریق و تهوع.^{۱۴}

داروهای ضد التهابی

کورتیکوستروئید موضعی: مصرف موضعی کورتیکوستروئید در موارد التهاب ملتحمه، قرنیه و قسمت قدامی چشم مورد تایید FDA می‌باشد. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که مصرف کوتاه مدت (تا ۴ هفته) کورتیکوستروئید موضعی باعث بهبود علائم و نشانه‌های DES می‌شود. تمام انواع کورتیکوستروئیدهای موضعی مؤثر هستند و به طور کلی برای مصرف کوتاه مدت توصیه شده‌اند زیرا مصرف طولانی مدت باعث ایجاد عوارضی مثل عفونت چشم، گلوکوم و آب‌مروارید می‌شود. نشان داده شده است که Loteprednol که سریعاً به سایر متابولیت‌های غیرفعال، متابولیزه می‌شود، کم‌تر ایجاد عارضه می‌کند. مصرف Loteprednol ۰/۵ درصد به مدت بیش از ۲۸ روز باعث افزایش فشار داخل چشمی در ۲ درصد از بیماران می‌شود، در حالی که پردنیزولون استات ۱ درصد، در ۷ درصد موارد فشار چشم را بالا می‌برد.^{۱۵}

تتراسیکلین خوراکی: تتراسیکلین خوراکی بخصوص در

درمان DES به همراه سندرم روزاسه مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر چه استفاده از تتراسیکلین خوراکی در درمان ضایعات التهابی روزاسه مثل پاپول و پوسچول مورد تایید FDA می‌باشد، ولی در درمان ضایعات چشمی روزاسه هنوز مورد تایید نیست.^{۱۵}

اعتقاد بر این است که کاهش فلورباکتریال باعث کاهش تخریب لیپیدهای میبومین می‌شود. لذا مصرف تتراسیکلین در درمان DES، بخاطر اثرات ضد التهابی آن است و نه اثرات ضد باکتریایی آن. مکانیسم اثر تتراسیکلین عبارت است از کاهش فعالیت متالوپروتئینازهای ماتریکس و کاهش تولید سیتوکاین‌های پیش التهابی مثل اینترلوکین ۱ و عامل نکروز تومور آلفا. در چند مطالعه کوچک بالینی، بخصوص در بیماران روزاسه چشمی، تاثیر محدود آن نشان داده شده است.^{۱۵}

سیکلوسپورین موضعی: مصرف آن مورد تایید FDA می‌باشد. سیکلوسپورین ۰/۰۵ درصد (Restasis) باعث افزایش تولید اشک در بیمارانی می‌شود که تولید اشک آن‌ها به دلیل التهاب چشمی همراه با کراتوکنژنکتیویت سیکا کاهش یافته است. افزایش تولید اشک در بیمارانی که در حال مصرف داروهای ضدالتهابی موضعی هستند یا پلاک پانکتوم دارند، ایجاد نمی‌شود.^{۱۶}

سیکلوسپورین موضعی در حال حاضر تنها دارویی است که بخصوص برای درمان DES، مورد تایید FDA می‌باشد. در واقع کورتیکوستروئید موضعی تنها برای درمان التهاب چشمی در بیماران corticosteroids responder که شامل DES هم می‌شود مورد تایید است. داکسی سیکلین خوراکی برای درمان ضایعات التهابی پوستی روزاسه و نه ضایعات چشمی، مورد تایید است و پیلوکارپین و Cevimeline برای درمان خشکی دهان و نه خشکی چشم در سندرم شوگرن مورد تایید قرار گرفته‌اند.

شواهد نشان می‌دهند که سیکلوسپورین باعث تغییر سیر بیماری می‌شود (disease modifying) و صرفاً تسکین دهنده علائم بیماری نمی‌باشد. در مطالعات مختلف نشان داده شده است که سیکلوسپورین باعث کاهش سطح IL-6، کاهش لنفوسیت‌های فعال در ملتحمه، کاهش مارکرهای آپوپتوتیک و التهابی ملتحمه و افزایش تعداد سلول‌های جامی شکل ملتحمه می‌شود.^{۱۷، ۱۸}

در دو مطالعه چند مرکزی تاثیر مثبت و ایمنی مصرف محلول سیکلوسپورین چشمی (۰/۱ درصد و ۰/۰۵ درصد) در DES متوسط تا شدید نشان داده شده است. علائم و نشانه‌های بیماری به طور قابل توجهی کاهش یافته و رنگ‌آمیزی فلوئورسین و تست شیرمر به طور قابل توجهی بهبودی می‌یابد.^{۱۹}

امگا-۳ با خطر بالاتر DES همراه است.^{۱۱۳}

موکولیتیکها (Mucolytics)

مصرف استیل سیستین موضعی در درمان DES، به سال ۱۹۶۰ بر می‌گردد و هنوز هم در بیماران DES که تجمع موکوسی غلیظ دارند مثلاً در کراتیت فیلامنتاری مورد مصرف قرار می‌گیرد. استیل سیستین در حال حاضر به صورت یک داروی تجاری در دسترس نمی‌باشند. در یک روش تایید نشده، استیل سیستین استنشاقی که بعنوان موکولیتیک برونشیاال مصرف می‌شود، رقیق شده و به صورت داروی موضعی چشمی مصرف می‌شود.^{۱۱۴}

ویتامین A موضعی (رتینول)

کمبود ویتامین A، عامل شناخته شده گزروفتمالی می‌باشد معهداً اغلب بیماران DES کمبود ویتامین A ندارند. از آنجا که رتینول در اشک وجود دارد، چنین فرض می‌شود که DES ممکن است همراه با کمبود موضعی رتینول در سطح چشم باشد. بر مبنای این فرضیه، رتینول موضعی در درمان اشکال مختلف DES مصرف شده و نتایج متفاوتی حاصل شده است. بر اساس یافته‌های محدودی پیشنهاد شده است که مصرف رتینول باعث برطرف شدن متابلازی اسکواموس و کراتینیزه شدن سطح چشم در DES شدید مثلاً در اثر کونژنکتیویت‌های سیکاتریزان یا بیماری graft versus host می‌شود. بنابراین وجود مصرف رتینول موضعی در DES، مورد بحث می‌باشد.^{۱۱۴}

انتخاب درمان مناسب

معیارهای درمانی ذکر شده قبلی بر اساس علت بیماری DES می‌باشد. بنابراین طبقه‌بندی‌های اتیولوژیک معمول مثل کمبود قسمت آبکی در مقابل افزایش تبخیر اشک یا شوگرن در مقابل غیرشوگرن اغلب در طراحی نوع درمان کمک کننده نمی‌باشند. معیارهای International Task Force (ITF) که در سال ۲۰۰۶ انتشار یافت، شدت DES را بر مبنای علائم و نشانه‌های بالینی طبقه‌بندی می‌کند.

ITF هم‌چنین الگوریتمی را طراحی کرده است که بر مبنای طبقه بندی شدت بیماری و وجود یا عدم وجود بیماری لبه پلک می‌باشد. در سال ۲۰۰۷ زیر گروه درمانی کارگاه بین المللی خشکی چشم (DEWS) International Dry Eye Workshop درجه بندی شدت ITF را با کمی تغییرات مورد پذیرش قرار داد که در جدول ۴ مشاهده می‌شود.

اغلب عوارض دارو خفیف تا متوسط و گذرا می‌باشد شایع‌ترین عوارض مصرف دارو سوزش و احساس جسم خارجی (stinging) می‌باشد.^{۱۰۹}

سطح خونی سیکلوسپورین با مصرف موضعی کم‌تر از مصرف خوراکی دارو است. در مطالعات انجام شده عوارض غیر چشمی تنها در ۱ درصد بیماران رخ داده است که شامل سردرد، واکنش آلرژیک متوسط و یک مورد آلپسی بوده است. بنابراین با مصرف موضعی سیکلوسپورین خطر سمیت سیستمیک دارو به حداقل می‌رسد.^{۱۱۰}

داروهای NSAID موضعی: به صورت تایید نشده (off-label)

در درمان DES استفاده می‌شوند. در دو مطالعه کوچک تاثیر محدود آن‌ها نشان داده شده است. در یک مطالعه دیکلوفناک ۰/۱ درصد، ۴ بار در روز به مدت ۲۸ روز در ۳۲ بیمار مبتلا به سندرم شوگرن و کراتیت فیلامنتاری بررسی شد و مشاهده گردید که تاثیر دیکلوفناک بر رفع علائم و نشانه‌های بیماری سریع‌تر از دارونما بوده است. علیرغم وجود شواهد بر موثر بودن NSAID موضعی بر DES، نگرانی‌هایی در رابطه با ایمن بودن این داروها وجود دارد. داروهای NSAID به ویژه دیکلوفناک حس قرنیه را کاهش داده و با کاهش تولید واکنشی اشک و پلک زدن ممکن است باعث صدمه بیش‌تر در DES شوند. مواردی از تخریب قرنیه به ویژه در تجویز دارو پس از عمل گزارش شده است. لذا مصرف این داروها در DES مورد بحث است.^{۱۱۱}

مکمل‌های غذایی

اسیدهای چرب ضروری (EFA): این مواد از نظر تیوری به دو روش می‌توانند به بیماران DES کمک کنند (۱) کم کردن التهاب (۲) تغییر دادن لیپیدهای میبومین.

حداقل دو مکمل غذایی محتوی اسیدهای چرب ضروری به طور اختصاصی برای DES در نظر گرفته شده‌اند: یک ترکیب شامل اسیدهای چرب امگا-۳ که از بذر کتان و روغن ماهی به دست می‌آید، ترکیب دیگر مخلوطی از اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ است. معهداً موثر بودن اسیدهای چرب ضروری در DES، محدود و مورد بحث است.^{۱۱۲}

اطلاعات به دست آمده از یک مطالعه (Women's Health study) نشان می‌دهد که ارتباطی بین مصرف زیاد اسیدهای چرب امگا-۳ و خطر پایین DES وجود دارد. مصرف اسیدهای چرب امگا-۶ با DES ارتباط مستقیم ندارد، ولی بالا بودن نسبت امگا-۶ به

جدول ۴- نحوه درمان خشکی چشم براساس شدت بیماری

سطح ۱:
آموزش و مشاوره تغییر دادن شرایط آب و هوایی و محیط حذف داروهای سیستمیک تشدید کننده بیماری اشک مصنوعی با ماده نگه‌دارنده، قطره چشمی ضد آلرژی
سطح ۲:
اگر درمان‌های سطح ۱ موثر نبودند، درمان‌های زیر اضافه می‌شوند: قطره، ژل یا پماد اشک مصنوعی بدون ماده نگه‌دارنده استروئیدها سیکلو‌سپورین A داروهای تحریک کننده ترشح اشک مکمل‌های غذایی
سطح ۳:
اگر درمان‌های سطح ۲ کافی نبودند، درمان‌های زیر اضافه شوند: تتراسیکلین سرم اتولوگ پلاک پانکتوم (بعد از کنترل التهاب)
سطح ۴:
اگر درمان‌های سطح ۳ کافی نبودند درمان‌های زیر اضافه شوند: ویتامین A موضعی لنز تماسی استیل سیستمین عینک‌های مرطوب کننده جراحی

منابع

- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-907.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-232.
- 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.
- Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:281-286.
- Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-728.
- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-1119.
- Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea* 1999;18:408-411.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-1268.
- Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, Walt J. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. *Clin Ther* 2001;23:1672-1682.

10. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-326.
11. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006;13:263-274.
12. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physician's Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127:763-768.
13. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
14. Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindle D, Chalmers R, Snyder C, et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a U.S. normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:46-50.
15. Hirsch JD, Kozma CM, Wojcik AR, Reis B. Economic and quality-of-life impact of dry eye symptoms: a Sjögren's syndrome patient survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:S65.
16. Wojcik AR, Walt JG. Patient-reported outcomes of dry eye symptoms from a Sjögren's syndrome patient survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:E-abstract 59.
17. Kozma CM, Hirsch JD, Wojcik AR. Economic and quality of life impact of dry eye symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:S928.
18. Hirsch JD. Considerations in the pharmacoeconomics of dry eye. *Manag Care* 2003;12:33-38.
19. Reddy P, Grad O, Rajagopalan K. The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment. *Cornea* 2004;23:751-761.
20. Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB. Basic and Clinical Science Course, section 8, External Disease and Cornea. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2004-2005.
21. Ohashi Y, Dogru M, Tsubota K. Laboratory findings in tear fluid analysis. *Clin Chim Acta* 2006;369:17-28.
22. Montes-Mico R. Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1631-1635.
23. Klenkler B, Sheardown H. Growth factors in the anterior segment: role in tissue maintenance, wound healing and ocular pathology. *Exp Eye Res* 2004;79:677-688.
24. Dartt DA. Control of mucin production by ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res* 2004;78:173-185.
25. Gilbard JP. The diagnosis and management of dry eyes. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:871-885.
26. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-649.
27. Li Y, Kuang K, Yerxa B, Wen Q, Rosskothan H, Fischbar J. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2 receptor agonists stimulate Cl⁻ and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C595-C602.
28. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. *Am J Ophthalmol* 1966;62:47-60.
29. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920-930.
30. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-589.
31. Ubels JL, Foley KM, Rismondo V. Retinol secretion by the lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1261-1268.
32. Foulks GN. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2007;52:369-374.
33. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347-360.
34. American Academy of Ophthalmology. Preferred practice pattern: dry eye syndrome. http://www.aao.org/education/guidelines/ppp/upload/Dry_Eye_Syndrome-2.pdf. Published 2003.
35. Diller R, Sant S. A case report and review of filamentary keratitis. *Optometry* 2005;76:30-36.
36. Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80:420-430.
37. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301.
38. Nieder Korn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, De Paiva CS, Corrales RM, Gao J et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjögren's Syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-3957.
39. Zhu X, Topouzis S, Liang LF, Stotish RL. Myostatin signaling through Smad2, Smad3 and Smad4 is regulated by the inhibitory Smad7 by a negative feedback mechanism. *Cytokine* 2004;26:262-272.
40. López Bernal D, Ubels JL. Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives. *Curr Eye Res* 1991;10:645-656.
41. Lopez Bernal D, Ubels JL. Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium. *Cornea* 1993;12:115-120.
42. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Atherton SS, Pflugfelder SC. Sjögren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-504.
43. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-211.
44. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. 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.
45. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, 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.
46. Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, Hamard P, Hreic R, Creuzot-Garcher C, et al. CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/

- T(H)2 in ocular surface disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:614-619.
47. Rolando M, Barabino S, Mingari C, Moretti S, Giuffrida S, Calabria G. Distribution of conjunctival HLA-DR expression and the pathogenesis of damage in early dry eyes. *Cornea* 2005;24:951-954.
 48. De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, Rahman HT, Chang VY, Farley WJ, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2553-2560.
 49. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26:431-437.
 50. Corrales RM, Villarreal A, Farley W, Stern ME, Li DQ, Pflugfelder SC. Strain-related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. *Cornea* 2007;26:579-584.
 51. Farris RL. Tear osmolarity-a new gold standard? *Adv Exp Med Biol* 1994;350:495-503.
 52. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-215.
 53. Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxic Res* 1992;9:361-375.
 54. Nelson JD, Drake MM, Brewer JT Jr, Tuley M. Evaluation of a physiological tear substitute in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:453-457.
 55. Li D-Q, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-4311.
 56. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, Selzer M, Lokeshwar B, Pflugfelder SC. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2506-2512.
 57. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, Solomon A, Selzer MG, Lokeshwar BL et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1703-1709.
 58. Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, Chen LZ, de Paiva CS, Olmos LC, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol* 2005;166:61-71.
 59. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83:526-535.
 60. Mrugacz M, Zelazowska B, Bakunowicz-Lazarczyk A, Kaczmarski M, Wysocka J. Elevated tear fluid levels of MIP-1alpha in patients with cystic fibrosis. *J Interferon Cytokine Res* 2007;27:491-495.
 61. Yoon KC, De Paiva CS, Qi H, Chen Z, Farley WJ, Li DQ, et al. Expression of Th-1 chemokines and chemokine receptors on the ocular surface of C57BL/6 mice: effects of desiccating stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2561-2569.
 62. Tsubota K, Fukagawa K, Fujihara T, Shimmura S, Saito I, Saito K, et al. Regulation of human leukocyte antigen expression in human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:28-34.
 63. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-19.
 64. Pflugfelder SC, Huang AJ, Feuer W, Chuchovski PT, Pereira IC, Tseng SC. Conjunctival cytologic features of primary Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:985-991.
 65. Raphael M, Bellefqih S, Piette JC, Le Hoang P, Debre P, Chomette G. Conjunctival biopsy in Sjögren's syndrome: correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988;13:191-202.
 66. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-1488.
 67. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
 68. Wolkoff P, Nojgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med* 2005;62:4-12.
 69. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50:253-262.
 70. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al. Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:211-222.
 71. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:163-178.
 72. Albiez JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:675-684.
 73. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152.
 74. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803-810.
 75. de Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC. Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratoscopic indices. *Ophthalmology* 2003;110:1102-1109.
 76. Calonge M, Diebold Y, Saez V, Enriquez de Salimanca A, Garcia-Vazquez C, Corrales RM, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004;78:457-472.
 77. American Academy of Ophthalmology. Preferred practice pattern: dry eye syndrome. Published 2003.
 78. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:163-178.
 79. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol* 2005;50:253-262.
 80. Wolkoff P, Nojgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity

- influenced by eye blinking efficiency. *Occup Environ Med* 2005;62:4-12.
81. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008;14:S79-S87.
 82. Gilbard JP. The diagnosis and management of dry eyes. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:871-885.
 83. Craig JP, Blades K, Patel S. Tear lipid layer structure and stability following expression of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:569-574.
 84. Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment of meibomian gland dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:293-298.
 85. Mascia MS. The role of omega 3 supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:336-356.
 86. Maskin SL. Interductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29:1145-1152.
 87. Asbell PA. Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2149-2157.
 88. McDonald M. Latest trends in dry eye treatments (advertorial). *Cornea Society News* 2007;3:7-8.
 89. Guttman C. Dry eye patients take pick as new treatments flood market. *Eurotimes, Eye to Eye Supplement* 2003.
 90. Prabhasawat P, Tesavibul N, Kasetsuwan N. Performance profile of sodium hyaluronate in patients with lipid tear deficiency: randomised, double-blind, controlled, exploratory study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:47-50.
 91. Moon JW, Lee HJ, Shin KC, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2007;21:189-194.
 92. Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002;86:181-184.
 93. Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, Baeyens V, Baudouin C. Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:531-538.
 94. Vehige JG, Simmons PA. Ocular lubrication vs viscosity of ophthalmic products. *Contact Lens Spectrum* 2004.
 95. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1467-1474.
 96. Herrero-Vanrell R, Molina-Martinez I. Autologous serum in the treatment of dry eye syndrome. Technological aspects. *Arch Soc ESP Ophthalmol* 2008;83:521-524.
 97. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in sjogren syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-395.
 98. Taban M, Chen B, Perry JD. Update on punctal plugs. *Compr Ophthalmol Update*. 2006;7:205-212.
 99. American Optometric Association. Optometric clinical practice guideline: care of the patient with ocular surface disorders. <http://www.aoa.org>. 2002, updates April and June 2003. Accessed February 13, 2008.
 100. Lindsay RG. Therapeutic use of silicone hydrogel lenses for the management of dry eye. In *The Practice*; March 2007.
 101. Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, et al. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea* 2001;20:787-791.
 102. Salagen (pilocarpine) product information. MGI Pharma; September 2003.
 103. Nelson JD, Friedlaender M, Yeatts RP, Yee R, McDermott M, Orlin S, et al. Oral pilocarpine for symptomatic relief of keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjögren's syndrome. The MGI PHARMA Sjögren's Syndrome Study Group. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:979-983.
 104. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-754.
 105. Oracea (doxycycline) product information. CollaGenex Pharmaceuticals; June 2007.
 106. Restasis (cyclosporine ophthalmic emulsion) product information. Allergan, Inc, February 2004.
 107. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Fener WJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-496.
 108. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-1496.
 109. 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;107:631-639.
 110. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005;112:1790-1794.
 111. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Moberic M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye* 2005;19:535-539.
 112. BioTears. Biosyntrx. <http://www.biosyntrx.com/supplement.php?item-id=1>. Accessed February 21, 2008.
 113. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:887-893.
 114. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45:S227-S239.