

# **ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΗΤΩΝ ΔΑΚΡΥΩΝ: ΑΦΗΓΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

Αρχοντούλη Δήμητρα

ειδικευόμενη οφθαλμολογίας στο Γ.Α.Ο.Ν.Α. « ο Άγιος Σάββας»

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ: ΕΡΕΥΝΑ, ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ  
ΠΡΟΣΒΑΣΗ»

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΟΛΛΙΑΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: ΚΟΤΤΕΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: ΠΟΥΛΑΚΟΥ ΓΑΡΥΦΑΛΛΙΑ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	5
Ελληνική.....	5
Αγγλική.....	7
<b>A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ:</b> Εισαγωγή στη θεματική της εργασίας με ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.....	9
<b>B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	14
<u>B.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ</u> .....	14
B.1.1 Ο οφθαλμικός κόγχος.....	16
B.1.2 Τα βλέφαρα.....	19
B.1.3 Ο οφθαλμικός βολβός.....	22
B.1.4 Η δακρυϊκή συσκευή.....	25
B.1.5 Η δακρυϊκή στιβάδα.....	30
B.1.6 Η έκκριση και η φυσιολογία των δακρύων.....	35
B.1.7 Παθολογικές οντότητες συνοπτικά.....	38
<u>B.2. Ο ΞΗΡΟΣ ΟΦΘΑΛΜΟΣ</u> .....	39
B.2.1 Ορισμοί και συχνότητα της νόσου.....	39
B.2.2 Αίτια και συσχέτιση με άλλες καταστάσεις.....	47
B.2.3 Ταξινόμηση των υποτύπων της νόσου και ερμηνεία τους.....	63
B.2.4 Συμπτώματα.....	66
B.2.5 Διάγνωση.....	69
B.2.6 Επιπλοκές.....	79
B.2.7 Θεραπευτικά βήματα και στόχοι.....	81
B.2.8 Το μικροπεριβάλλον της οφθαλμικής επιφάνειας.....	93

B.2.9 Μηχανήματα υπό χρήση.....	108
<b>B.3. <u>ΤΕΧΝΗΤΑ ΔΑΚΡΥΑ</u>.....</b>	<b>112</b>
B.3.1 Συστατικά τεχνητών δακρύων.....	112
B.3.2 Διαφορετικοί υπότυποι.....	126
B.3.3 Εφαρμογές των τεχνητών δακρύων.....	132
B.3.4 Τρόπος χρήσης των τεχνητών δακρύων.....	137
B.3.5 Αντενδείξεις χρήσης τεχνητών δακρύων.....	138
B.3.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των τεχνητών δακρύων.....	147
B.3.7 Εργαστηριακή και βιομηχανική παραγωγή.....	149
B.3.8 Προϊόντα τεχνητών δακρύων στην αγορά.....	156
B.3.9 Παρουσίαση συγκριτικών μελετών.....	160
<b>B.4. <u>ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ</u>.....</b>	<b>184</b>
B.4.1 Ιστορική αναδρομή στη χρήση των τεχνητών δακρύων.....	184
B.4.2 Προοπτικές ανάπτυξης νέων προϊόντων.....	190
B.4.3 Συστήματα μεταφοράς φαρμάκων και δίοδοι καινοτομίας.....	192
<b>B.5. <u>ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΝ ΛΟΓΩ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ</u>.....</b>	<b>205</b>
<b>Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>206</b>
<b>Δ. ΣΥΝΟΨΗ.....</b>	<b>227</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση τεχνητών δακρύων είναι ένα ζήτημα που απασχολεί την ιατρική κοινότητα, έχει ευρύ πεδίο έρευνας και σημασία για εκατομμύρια πάσχοντες παγκοσμίως. Το σύστημα των δακρύων προστατεύει τον οφθαλμό και ο ξηρός οφθαλμός μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως αστάθεια της υδάτινης στοιβάδας, φλεγμονή ή βλάβη της οφθαλμικής επιφάνειας. Η αφηγηματική ανασκόπηση εστιάζει στη χρήση τεχνητών δακρύων στη θεραπεία του ξηρού οφθαλμού, με έμφαση στη σημασία της υγρασίας για την οφθαλμική υγεία. Παρέχεται μια λεπτομερής επισκόπηση της δομής του δακρυϊκού συστήματος και των παραγόντων που επηρεάζουν την παραγωγή δακρύων. Επισημαίνονται οι πολλαπλές αλληλεπιδράσεις του ξηρού οφθαλμού με καταστάσεις όπως το κάπνισμα και η χρήση φακών επαφής. Επιπλέον παρουσιάζεται πώς η διάγνωση του ξηρού οφθαλμού πραγματοποιείται μέσω δοκιμασιών όπως ο χρόνος διάσπασης του δακρυϊκού φιλμ, η δοκιμασία Schirmer και η χρώση του κερατοειδούς. Ταυτόχρονα αναφέρονται τα συμπτώματα που σχετίζονται με τον ξηρό οφθαλμό, όπως η ερυθρότητα, η θολωμένη όραση και η αίσθηση ξένου σώματος. Η θεραπευτική προσέγγιση συζητείται με έμφαση στη χρήση τεχνητών δακρύων ως κύριας μεθόδου αντιμετώπισης. Στα τεχνητά δάκρυα περιλαμβάνονται πολλά συστατικά, ενώ ιδιαίτερη σημασία έχουν οι διάφοροι τύποι δακρύων που είναι διαθέσιμοι στην αγορά. Το κείμενο αναφέρεται παράλληλα στη βιομηχανική παραγωγή των τεχνητών δακρύων και πώς η έρευνα περί της βελτίωσης των ιδιοτήτων τους συνεχίζεται. Εξετάζονται οι πρόσφατες μελέτες που έχουν διεξαχθεί για τα τεχνητά δάκρυα, συμπεριλαμβανομένων συγκριτικών μελετών προϊόντων, αλλά και

πρωτοποριακών ερευνών που θέτουν σε σύγκριση τα τεχνητά δάκρυα με την κυκλοσπορίνη, τον αυτόλογο ορό, ακόμη και με το βελονισμό ή και το τοπικό μέλι. Τέλος, γίνεται μια αναδρομή στην εξέλιξη της ιστορίας των τεχνητών δακρύων, ενώ τονίζεται η σημασία της τεχνολογικής προόδου. Επισημαίνεται ότι οι πρόσφατες εξελίξεις επικεντρώνονται στην οφθαλμική μεταφορά φαρμάκων, στη νανοτεχνολογία, στις γονιδιακές θεραπείες και στην αναγεννητική ιατρική. Σε κάθε περίπτωση, τα τεχνητά δάκρυα προσομοιάζουν τα φυσικά δάκρυα και προορίζονται να ενυδατώνουν τον οφθαλμό, παρέχοντας άνεση και βελτίωση στην οπτική αίσθηση και είναι σημαντικό να επιλέγονται κατάλληλα προϊόντα με εξατομικευμένα κριτήρια.

## **ABSTRACT**

The use of artificial tears is a matter of great concern within the medical community, constituting a broad area of research with significance for millions of sufferers worldwide. The tear system safeguards the eye and dry eye can result from various causes such as instability of the aqueous layer, inflammation, or damage to the ocular surface. This narrative review focuses on the use of artificial tears in the treatment of dry eye, with emphasis on the importance of moisture for ocular health. A detailed overview of the structure of the tear system and factors influencing tear production is provided. The multiple interactions of dry eye with conditions like smoking and contact lens use are highlighted. Additionally, it is explained how the diagnosis of dry eye is conducted through tests such as tear film breakup time, the Schirmer test, and corneal staining. Simultaneously, symptoms associated with dry eye are outlined, such as redness, blurred vision, and a foreign body sensation.

The therapeutic approach is discussed with an emphasis on using artificial tears as a primary intervention. Artificial tears comprise various ingredients, and different types of tears available in the market are of particular importance. The industrial production of artificial tears and ongoing research for improving their properties are also addressed. Recent studies on artificial tears are examined, including comparative product studies and innovative research comparing artificial tears with cyclosporine, autologous serum, and even acupuncture or local honey. Finally, there is a retrospective on the evolution of artificial tears, emphasizing the significance of technological progress. Recent developments are noted to focus on ocular drug delivery,

nanotechnology, gene therapies, and regenerative medicine. In any case, artificial tears mimic natural tears and aim to moisturize the eye, providing comfort and improving visual perception. It is crucial to select suitable products based on individualized criteria.



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αφηγηματική ανασκόπηση της χρήσης των τεχνητών δακρύων αναδεικνύει ένα σημαντικό τομέα έρευνας και ανάπτυξης που επηρεάζει ποικίλους τομείς της βιομηχανίας και της ιατρικής. Όσον αφορά στη μεθοδολογία της συγκεκριμένης αφηγηματικής ανασκόπησης επιστρατεύτηκαν βάσεις δεδομένων όπως το Pub Med, το EMBASE και Cochrane Library, στις οποίες εισάχθηκαν όροι αναζήτησης σε ελληνική αλλά και αγγλική γλώσσα, όπως σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, τεχνητά δάκρυα, καινοτομίες στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, συγκριτικές μελέτες επί των τεχνητών δακρύων, μετα-αναλύσεις και κλινικές μελέτες για την ξηροφθαλμία. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν κατά κύριο λόγο τα πιο πρόσφατα αποτελέσματα που προέκυψαν, δηλαδή δημοσιεύσεις της τελευταίας πενταετίας, ενώ επικουρικά συνέβαλαν τα βασικά συγγράμματα της οφθαλμολογίας, όπως η «Κλινική Οφθαλμολογία» και η «Ανατομία του Οφθαλμού». Τα τεχνητά δάκρυα αποτελούν μια καινοτόμο λύση στην αντιμετώπιση του ξηρού οφθαλμού, μιας νοσολογικής οντότητας με αυξανόμενη συχνότητα και βαρύτητα στην κοινωνία μας. Η παρούσα πτυχιακή εργασία αναλύει την οντότητα του ξηρού οφθαλμού και εστιάζει στη θεραπευτική επιλογή της χρήσης τεχνητών δακρύων, επιστρατεύοντας την κλινική οφθαλμολογία σε συστηματική προσέγγιση. Έπειτα ασχολείται με την εργαστηριακή και βιομηχανική παραγωγή, τα συστατικά, τις εφαρμογές και τις αναστολές της χρήσης των τεχνητών δακρύων, ενώ παράλληλα επικεντρώνεται στην εξέλιξη της χρήσης τους από το παρελθόν στο παρόν και το μέλλον.

## 1. ANATOMIA KAI ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ανατομία και η φυσιολογία του οφθαλμού είναι ένας συναρπαστικός κόσμος που μας επιτρέπει να εξερευνήσουμε το πώς λειτουργεί ένα από τα πιο σημαντικά αισθητήρια όργανα του ανθρώπινου σώματος. Στη διαδικασία αυτή συμβάλλει η κλινική ανατομία του οφθαλμού, καθώς και οι άτλαντες ανατομίας που έχουμε στη διάθεση μας.

## 2. Ο ΞΗΡΟΣ ΟΦΘΑΛΜΟΣ

Ο ξηρός οφθαλμός αποτελεί μία συνήθη αναίτια αίσθηση δυσφορίας, καύσου ή αίσθησης ξηρότητας στα μάτια, που συχνά συνοδεύεται από φωτοφοβία, δυσφορία κατά την προβολή σε οθόνες, και κατά περίπτωση διαταραχής της όρασης. Για να αναλύσει κανείς τη νόσο αυτή απαιτείται μια ανασκόπηση που περιλαμβάνει εκθέσεις επιδημιολογίας, ειδικά στις ΗΠΑ, τη Λατινική Αμερική, τη Σαουδική Αραβία και την Ασία. Έπειτα χρησιμεύει ό,τι αφορά την παθοφυσιολογία, τη διάγνωση και θεραπεία της νόσου, την αξιολόγηση και διαχείριση της νόσου, την εξατομικευμένη διαχείριση της κι ακόμη μελέτες όπως διαχείριση του ξηρού οφθαλμού με επίκεντρο το μικροπεριβάλλον της επιφάνειας του οφθαλμού. Επιπλέον, είναι ιδιαίτερα χρήσιμα επιστημονικά άρθρα που αφορούν την επίδραση στην ποιότητα ζωής και την όραση, τη θεραπεία της νόσου του ξηρού οφθαλμού, τη συσχέτιση της με το κάπνισμα, τους εντοπισμένους παράγοντες κινδύνου. Ταυτόχρονα αξιολογούνται διαρκώς οι συστηματικές επισκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ νόσου ξηρού οφθαλμού και κατάθλιψης, τη νόσο ξηρού οφθαλμού με ψυχιατρικές διαταραχές, τίθεται ακόμα και το ζήτημα φάρμακο έναντι

περιβαλλοντικών παρεμβάσεων στη θεραπεία της νόσου, ακόμα και γιατί τα τεχνητά δάκρυα δεν είναι πάντα η απάντηση.

### 3. ΤΕΧΝΗΤΑ ΔΑΚΡΥΑ

Αυτά τα τεχνητά διαλύματα είναι σχεδιασμένα να μιμούνται τα φυσικά δάκρυα και αντιπροσωπεύουν μια ποικίλη γκάμα προϊόντων. Παρέχουν μια εναλλακτική λύση για τη διατήρηση της υγείας των ματιών και προσφέρουν ανακούφιση από διάφορα προβλήματα. Στα βασικά συστατικά των τεχνητών δακρύων συγκαταλέγεται το νερό, τα άλατα και διάφορα χημικά συστατικά που βελτιστοποιούν τη σύνθεσή τους για τη βέλτιστη απόδοση. Υπάρχουν διάφοροι υπότυποι τεχνητών δακρύων προσαρμοσμένοι σε διαφορετικές ανάγκες, όπως η ανακούφιση από την ξηροφθαλμία, η προστασία από τους ερεθισμούς. Η ανάλυση ποικίλων μελετών οδήγησε στα συμπεράσματα που παρουσιάζονται στη συνέχεια. Αναλύεται ο βιολογικός ρόλος των συστατικών τους στη διαχείριση της ξηροφθαλμίας, επιστημονικά κείμενα που θέτουν ζητήματα για τα τεχνητά δάκρυα όπως υποσχόμενη θεραπεία ή σιωπηλή απειλή για τη δημόσια υγεία, το υαλουρονικό οξύ στη θεραπεία της νόσου του ξηρού οφθαλμού, οι αυτόλογες σταγόνες ματιών για τη ξηροφθαλμία, τα λιπιδικά τεχνητά δάκρυα σε μια μιμητική οπτική διασύνδεση. Καινοτόμες έρευνες αφορούν τη θεραπεία με τοπική κυκλοσπορίνη Α για τη νόσο του ξηρού οφθαλμού και τα κατιονικά γαλακτώματα ως μίμηση της λειτουργικής υγιούς στιβάδας δακρύων για την αποκατάσταση της οφθαλμικής επιφάνειας. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης η μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας των σταγόνων με υαλουρονικό οξύ, οι στρατηγικές θεραπείας βασισμένες σε μέλι για τη νόσο του ξηρού οφθαλμού, δεδομένα που δείχνουν ότι η θεραπεία με βελονισμό είναι πιο αποτελεσματική από τα τεχνητά δάκρυα για το σύνδρομο

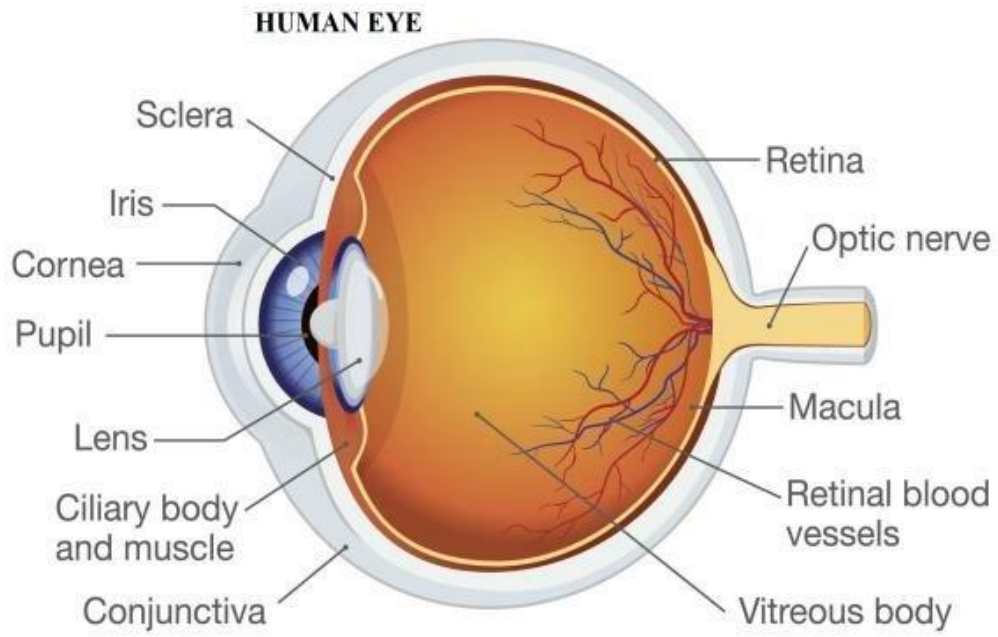
του ξηρού οφθαλμού βάσει μετα-ανάλυσης. Αναμφισβήτητα έχει υψηλή σημασία η ελάφρυνση των σημείων και των συμπτωμάτων του ξηρού οφθαλμού με χρήση συνδυασμού λιπαντικών μέσων και ειδών υγιεινής βλεφάρων, η επίδραση των τεχνητών δακρύων στη δυναμική οπτική ποιότητα σε ασθενείς με νόσο του ξηρού οφθαλμού, τα ωμέγα-3 και ωμέγα-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα για τη νόσο του ξηρού οφθαλμού και φυσικά η επίδραση των φακών επαφής στην επιφάνεια του οφθαλμού. Η παραγωγή των τεχνητών δακρύων είναι ένα περίπλοκο επιστημονικό εγχείρημα που συνδυάζει βιοχημικές, φαρμακευτικές, και τεχνολογικές γνώσεις. Η εργαστηριακή παραγωγή στηρίζεται σε τεχνολογίες που επιτρέπουν τη δημιουργία ενός υγρού προϊόντος που μιμείται τη φυσική σύσταση των δακρύων, ενώ η διαδικασία ανάπτυξης, επεξεργασίας, διανομής και κοστολόγησης είναι αποτέλεσμα της συντονισμένης προσπάθειας πολυπληθών ομάδων με υψηλό επιστημονικό επίπεδο κατάρτισης. Το ενδιαφέρον των φαρμακευτικών εταιρειών από τη στιγμή της έγκρισής τους μέχρι και σήμερα παραμένει ζωηρό, καθώς τα τεχνητά δάκρυα αποτελούν προϊόν χρήσης και ανακούφισης εκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως και φυσικά συνθέτουν μια σταθερή πηγή αυξανόμενου κέρδους. Η έρευνα προχωρά και επεκτείνεται σε κάθε τομέα της φυσιολογίας, της ιατρικής και της όρασης για αυτό το λόγο οι μελέτες, η καθεμία με την αξία της, ολοένα και αυξάνονται.

#### 4. ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ

Η χρήση τεχνητών δακρύων ως μέσο ανακούφισης από τον ξηρό οφθαλμό έχει βαθιές ρίζες στο παρελθόν. Η ιστορία της χρήσης των τεχνητών δακρύων από τους αρχαίους Έλληνες μέχρι τους Αιγυπτίους και τους Ασσυρο-Βαβυλώνιους

αποκαλύπτει μια ποικιλία από υλικά που χρησιμοποιούνταν για να ανακουφίσουν τον οφθαλμό.. Το μέλλον βασίζεται στην εκπόνηση περαιτέρω ερευνών στην εφαρμογή καινοτόμων ιδεών και φυσικά στην ανάπτυξη καινούριων προϊόντων με βάση τα νέα δεδομένα. Οι νέες προσεγγίσεις στη θεραπεία της ξηροφθαλμίας με νανοτεχνολογία, με ιατρική αναγέννηση και μηχανική ιστών, τα προηγμένα συστήματα παράδοσης φαρμάκων για τον ξηρό οφθαλμό, αλλά και τα συστήματα παράδοσης φαρμάκων βασισμένα στη νανοτεχνολογία για τον ξηρό οφθαλμό με τις πρόσφατες εξελίξεις και προοπτικές ήταν χρήσιμα εργαλεία ανακάλυψης αυτών των δεδομένων.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ**



*Εικόνα 1: Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ [1]*

## ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

### Ο ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΚΟΓΧΟΣ

Οι οφθαλμικοί κόγχοι ή κογχικές κοιλότητες είναι ένα ζεύγος μεγάλων οστέινων κυκλωμάτων που περιέχουν τους οφθαλμικούς βολβούς, τους σχετιζόμενους με τους βολβούς μύες, τα νεύρα, τα αγγεία, το λίπος, καθώς και το μεγαλύτερο τμήμα της δακρυϊκής συσκευής μας. Κάθε κοιλότητα είναι απιοειδούς σχήματος και η κορυφή της κατευθύνεται προς τα πίσω έσω και ελαφρώς επάνω, ενώ ο μίσχος του «αχλαδιού» αυτού βρίσκεται εντός του οπτικού τρήματος.

Ο κόγχος σχηματίζεται από τα παρακάτω οστά: άνω γνάθος, υπερώιο, ζυγωματικό, σφηνοειδές, μετωπιαίο, ηθμοειδές και δακρυϊκό οστό.

Η είσοδος, η βάση κάθε κόγχου φυλάσσεται από 2 λεπτές και ευκίνητες πτυχές τα βλέφαρα.

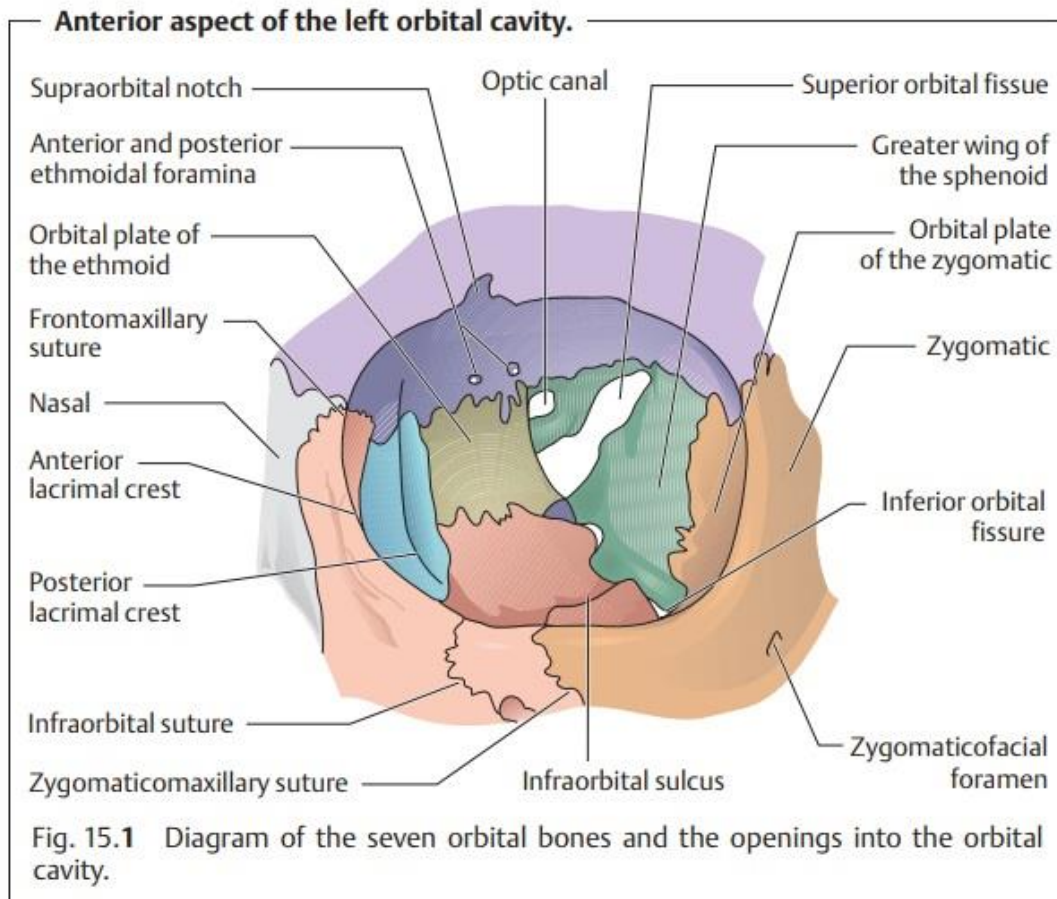
Ο οφθαλμικός κόγχος αποτελείται από τοίχωμα: την οροφή, το έσω και έξω τοίχωμα και το έδαφος.

Περιλαμβάνει τμήματα, σχίσματα και στόμια εντός του: τη βάση (στόμιο) του κόγχου, την υπερκόγχια εντομή (τρήμα), την υποκόγχια αύλακα και τον υποκόγχιο πόρο, το δακρυορρινικό σωλήνα, το υποκόγχιο σχίσμα, το υπερκόγχιο σχίσμα και το οπτικό τρήμα ή οπτικό σωλήνα.

Η κογχική περιτονία είναι το περίστεο των οστών που σχηματίζουν τα τοιχώματα του οφθαλμικού κόγχου. Προσφύεται χαλαρά στα οστά και συνεχίζεται διαμέσου των τρημάτων του κόγχου με το περίστεο που καλύπτει τις έξω επιφάνειες των οστών.

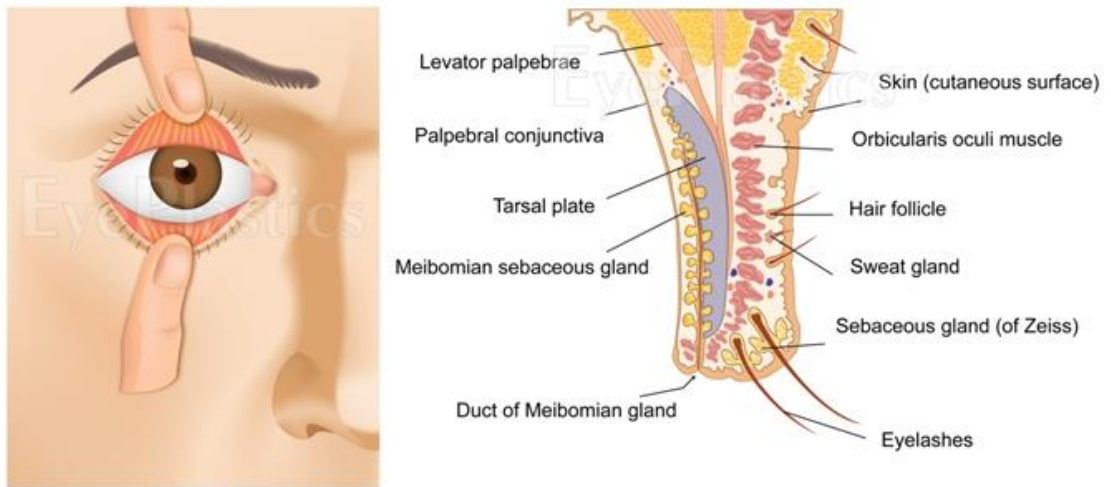


Άλλα περιεχόμενα του κόγχου αποτελούν τα νεύρα του οφθαλμικού κόγχου: οπτικό νεύρο, δακρυϊκό, μετωπιαίο, τροχλιακό, κοινό κινητικό, οφθαλμορρινικό, απαγωγό και φυσικά το οφθαλμικό γάγγλιο. Έπειτα αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία του οφθαλμικού κόγχου: οφθαλμική αρτηρία με τους κλάδους της (κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, μυϊκοί κλάδοι, ακτινοειδείς αρτηρίες, δακρυϊκή αρτηρία υπερκόγχια και υπερτροχίλια αρτηρία) και οι οφθαλμικές φλέβες (άνω και κάτω οφθαλμική φλέβα). [2-3]



*Εικόνα 2: Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΔΟΜΕΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΚΟΓΧΟΥ [4]*

### Section of Eyelid and Eyelid Retracted (Anterior View)



*Εικόνα 3: Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΩΝ ΒΛΕΦΑΡΩΝ [5]*

## ΤΑ ΒΛΕΦΑΡΑ

Τα βλέφαρα προστατεύουν τον οφθαλμό από τραυματισμούς και από την υπερβολική έκθεση στο φως με τη σύγκλεισή τους. Παίζουν σημαντικό ρόλο, επίσης στη διασπορά των δακρύων σε όλη την πρόσθια επιφάνεια του οφθαλμικού βολβού καθώς και στην έξοδο αυτών προς το αποχετευτικό σύστημα στον έσω κανθό.

Το άνω βλέφαρο είναι μεγαλύτερο και πιο ευκίνητο από το κάτω. Τα 2 βλέφαρα συναντιούνται κατά την έσω και έξω γωνία. Η μεσοβλεφάρια σχισμή είναι ελλειψοειδές άνοιγμα ανάμεσα στα βλέφαρα και αποτελεί την είσοδο του σάκου του επιπεφυκότα. Όταν το μάτι είναι κλειστό, το άνω βλέφαρο καλύπτει τον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμικού βολβού, ενώ όταν είναι ανοιχτό με το βλέμμα στραμμένο προς τα εμπρός το άνω βλέφαρο μόλις και καλύπτει το άνω χείλος του κερατοειδούς. Το κάτω βλέφαρο βρίσκεται λίγο χαμηλότερα από το ύψος του κερατοειδούς όταν το μάτι είναι ανοικτό και ανέρχεται όταν το μάτι είναι κλειστό.

Η επιπολής επιφάνεια των βλεφάρων καλύπτεται από δέρμα ενώ η εν τω βάθει επιφάνεια καλύπτεται από βλεννογόνο, τον επιπεφυκότα. Οι βλεφαρίδες είναι κοντές, καμπυλωτές τρίχες που βρίσκονται στο ελεύθερο χείλος των βλεφάρων, διατάσσονται σε διπλούς και τριπλούς στίχους κατά το όριο μετάπτωσης του δέρματος προς το βλεννογόνο.

Οι σμηγματογόνοι αδένες εκβάλλουν απευθείας στο θύλακο των βλεφαρίδων, οι αδένες του Moll, τροποποιημένοι ιδρωτοποιοί, εκβάλλουν ανάμεσα σε γειτονικές βλεφαρίδες. Οι ταρσαίοι αδένες είναι μακροί, τροποποιημένοι, σμηγματογόνοι που εκβάλλουν στο ελαιώδες έκκριμα τους στο χείλος του

βλεφάρου. Τα στόμια τους βρίσκονται πίσω από τις βλεφαρίδες. Το ελαιώδες αυτό έκκριμα παρεμποδίζει την υπερχειλίση των δακρύων και βοηθά στην αεροστεγή σύγκλειση των βλεφάρων. Η υποστρόγγυλη έσω γωνία, ο έσω κανθός, χωρίζεται από το βολβό σε ένα μικρό χώρο τη δακρυϊκή λίμνη, στο κέντρο της οποίας βρίσκεται η εγκανθίδα. Η μηννοειδής πτυχή βρίσκεται επί τα εκτός της εγκανθίδας.

Κοντά στην έσω γωνία υπάρχει στο σημείο αυτό ένα μικρό έπαρμα, η δακρυϊκή θηλή, στην κορυφή της θηλής υπάρχει μια μικρή οπή το δακρυϊκό σημείο που οδηγεί στον δακρυϊκό πόρο.

Η δακρυϊκή θηλή προβάλλει μέσα στη δακρυϊκή λίμνη. Το δακρυϊκό σημείο και ο δακρυϊκός πόρος χρησιμεύουν για τη μεταφορά των δακρύων στη μύτη. Ο επιπεφυκώς είναι ο λεπτός βλεννογόνος που υπαλείφει τα βλέφαρα και ανακάμπτει κατά τον άνω και κάτω θόλο του επιπεφυκότα προς την πρόσθια επιφάνεια του οφθαλμικού βολβού. Το επιθήλιο του συνεχίζεται με το επιθήλιο του κερατοειδούς. Στην άνω και έξω μοίρα του άνω θόλου εκβάλλουν οι εκφορητικοί πόροι του δακρυϊκού αδένα. Ο επιπεφυκώς σχηματίζει, έτσι, το σάκο του επιπεφυκότα ο οποίος είναι ανοιχτός κατά τη μεσοβλεφάρια σχισμή. Στην οπίσθια επιφάνεια του βλεφάρου υπάρχει η υποτάρσια αύλακα που φέρεται κοντά και παράλληλα προς το χείλος του βλεφάρου και παγιδεύει μικρά ξένα σώματα που εισέρχονται στο σάκο του επιπεφυκότα.

Ο ινώδης σκελετός των βλεφάρων σχηματίζεται από το κογχικό διάφραγμα, το διάφραγμα παχύνεται στα χείλη των βλεφάρων και σχηματίζονται οι ταρσοί που προσφύονται με τον έξω και έσω βλεφαρικό σύνδεσμο. [2-3]

## Ο ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΒΟΛΒΟΣ

Εξωβολβικοί μύες κινούν τον οφθαλμικό βολβό: 6 γραμμωτοί, εκούσιοι μύες: άνω ορθός, κάτω ορθός, έσω ορθός έξω ορθός, άνω λοξός και κάτω λοξός.

Ενδοβολβικοί, μη ακούσιοι είναι ο ακτινωτός μυς ή μυς της προσαρμογής ο σφιγκτήρας της κόρης και ο διαστολέας της κόρης που δεν συμμετέχουν στις κινήσεις του βολβού.

Η βολβική περιτονία, του Tenon περιβάλλει τον βολβό, από το οπτικό νεύρο έως το σκληροκερατοειδές όριο. Χωρίζει το βολβό από το κογχικό λιπώδες σώμα του κόγχου, επιτρέποντας έτσι την ελεύθερη κίνηση του βολβού.

Ο βολβός του οφθαλμού αποτελείται από 3 χιτώνες οι οποίοι από έξω προς τα έσω είναι ο ινώδης, ο αγγειώδης και ο αμφιβληστροειδής.

1. Ο ινώδης χιτώνας αποτελείται από τον αδιαφανή σκληρό προς τα πίσω και από τον διαφανή κερατοειδή προς τα εμπρός.

Ο σκληρός αποτελείται από πυκνό ινώδη συνδετικό ιστό, με λευκό χρώμα. Προς τα πίσω διαπερνάται από το οπτικό νεύρο. Διαπερνάται επίσης από τις ακτινοειδείς αρτηρίες, τα ακτινοειδή νεύρα και της περιδίνητες φλέβες. Εμπρός συνεχίζεται με τον κερατοειδή κατά το σκληροκερατοειδές όριο.

Ο διαφανής κερατοειδής είναι το κύριο διαθλαστικό μέσο για το φως που εισέρχεται στον οφθαλμό. Προς τα πίσω είναι σε επαφή με το υδατοειδές υγρό. Τρέφεται με διάχυση από το υδατοειδές υγρό και από τριχοειδή αγγεία του περιφερικού χείλους του. Η διαθλαστική δύναμη οφείλεται στην πρόσθια επιφάνεια του κερατοειδούς όπου ο διαθλαστικός δείκτης του κερατοειδούς διαφέρει πολύ από του αέρα.

Τονίζεται η μεγάλη σημασία της εφύγρανσης με δάκρυα στη διατήρηση του φυσιολογικού του περιβάλλοντος για τα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς.

2. Ο αγγειώδης χιτώνας αποτελείται από πίσω προς τα εμπρός από το χοριοειδή χιτώνα, το ακτινωτό σώμα και την ίριδα.

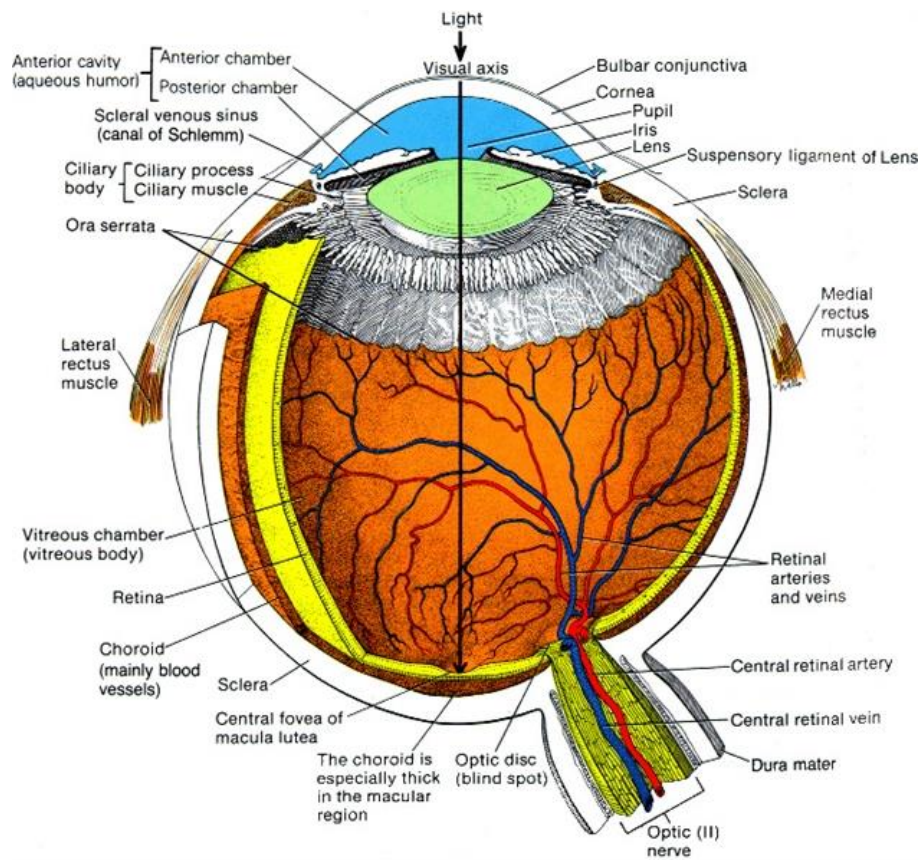
Ο χοριοειδής χιτώνας αποτελείται από μια εξωτερική στοιβάδα με έντονη χρώση και μια εσωτερική αγγειοβριθή στιβάδα. Το ακτινωτό σώμα αποτελείται από τον ακτινωτό κύκλο με τις ακτινωτές πτυχές του, τις ακτινοειδείς προβολές και τον ακτινωτό μυ.

Η ίριδα είναι λεπτό συστατικό έγχρωμο διάφραγμα που φέρει ένα κεντρικό άνοιγμα, την κόρη και κρέμεται μέσα στο υδατοειδές υγρό ανάμεσα στον κερατοειδή και το φακό. Οι λείες μυϊκές ίνες της ίριδας αποτελούνται από το σφιγκτήρα και το διαστολέα της κόρης, ενώ η ίριδα είναι αυτή που διαιρεί το χώρο του φακού και του κερατοειδούς σε πρόσθιο και οπίσθιο θάλαμο.

3. Ο αμφιβληστροειδής αποτελείται από ένα έξω πέταλο το μελάγχρουν επιθήλιο και από ένα έσω τον ιδίως αμφιβληστροειδή. Στο κέντρο της οπίσθιας μοίρας του αμφιβληστροειδούς βρίσκεται μια ωοειδής κιτρινωπή περιοχή, η ώχρα κηλίδα που είναι η περιοχή της ευκρινούς όρασης. Εμφανίζει ένα κεντρικό εντύπωμα το κεντρικό βοθρίο.

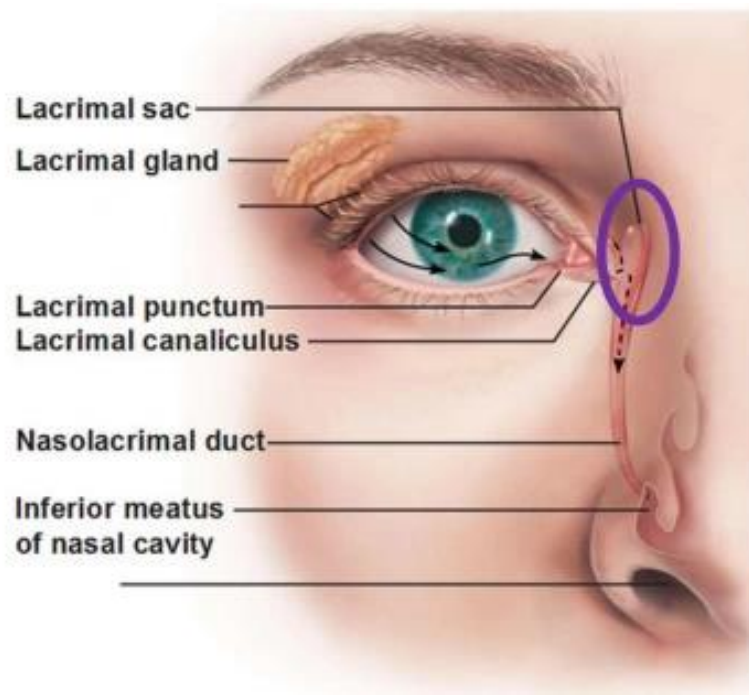
Το οπτικό νεύρο εξέρχεται από το βολβό περίπου 3 mm ρινικώς της ωχράς κηλίδος, στην οπτική θηλή. Η οπτική θηλή διαπερνάται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς και αναφέρεται ως τυφλό σημείο, γιατί στερείται ραβδίων και κωνίων και επομένως δεν είναι ευαίσθητη στο φως.

Το περιεχόμενο του οφθαλμικού βολβού είναι το υδατοειδές υγρό το υαλοειδές σώμα και ο φακός. [2-3]



Εικόνα 4: Ο ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΒΟΛΒΟΣ ΚΑΙ Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ [6]





*Εικόνα 5: Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΔΑΚΡΥΪΚΗΣ ΟΔΟΥ [7]*

## Η ΔΑΚΡΥΪΚΗ ΣΥΣΚΕΥΗ

Η δακρυϊκή συσκευή αποτελείται από το δακρυϊκό αδένι που εκκρίνει δάκρυα, το δακρυϊκό λιμνίο, τα δακρυϊκά σωληνάρια, το δακρυϊκό ασκό και το ρινοδακρυϊκό πόρο ο οποίος μεταφέρει τα δάκρυα εντός της ρινικής κοιλότητας.

### Δακρυϊκός αδένι

Ο δακρυϊκός αδένι αποτελείται από μία μεγάλη κογχική μοίρα και μια μικρή βλεφαρική μοίρα, οι οποίες ενώνονται μεταξύ τους γύρω από το έξω χείλος της απονεύρωσης του ανελκτήρα του άνω βλεφάρου.

Η μεγαλύτερη κογχική μοίρα έχει σχήμα αμυγδαλοειδές και βρίσκεται εντός του δακρυϊκού βόθρου στο πρόσθιο έξω τμήμα της οροφής του κόγχου ακριβώς πίσω από το κογχικό χείλος. Η άνω επιφάνεια της είναι κυρτή και έρχεται σε σχέση με το οστό, η κάτω επιφάνεια της επεκτείνεται επί της απονεύρωσης του ανελκτήρα. Ο αδένι μπορεί να γίνει ορατός μετά από αναστροφή του βλεφάρου. Ο δακρυϊκός αδένι δε διαθέτει κάποια ξεχωριστή κάψα, αλλά πιστεύεται ότι το περικόγχιο διαχωρίζεται και τον περικλείει.

Οι κατά προσέγγιση 12 πόροι του αδένι περνούν από την κογχική μοίρα διαμέσου της βλεφαρικής για να εκβάλλουν στον άνω κόλπωμα του επιπεφυκότα. Πρόσθετοι πόροι από την βλεφαρική μοίρα εκβάλλουν ανεξάρτητα στο άνω κόλπωμα.

Εκτός του κύριου δακρυϊκού αδένι πολυάριθμοι μικροί επικουρικοί αδένι είναι διάσπαρτοι στον σάκο του επιπεφυκότα και στα κολπώματα. Η παρουσία αυτών των μικρότερων αδένων είναι αρκετή ώστε να διατηρείται υγρή η επιφάνεια του κερατοειδούς σε περίπτωση μη λειτουργίας του κύριου αδένι ως αποτέλεσμα για παράδειγμα κάποιας νόσου.

Ο δακρυϊκός αδένας είναι μια λοβιώδης σωληνοκυψελιδική δομή. Οι αδελφοί κυψέλες έχουν όψη στρογγυλών ή σωληνοειδών μαζών από κυλινδρικά κύτταρα. Τα επιθηλιακά εκκριτικά κύτταρα της άνω κυψέλης περιβάλλονται από μυοεπιθηλιακά κύτταρα και επικάθονται σε βασική μεμβράνη. τα εκκριτικά κύτταρα διαθέτουν μικρολάχνες και έναν πυρήνα εντοπισμένο στη βάση του, στο κυτταρόπλασμα μεγάλο αριθμό εκκριτικών κοκκίων.

Ο δακρυϊκός αδένας δέχεται τόσο αυτόνομες όσο και αισθητικές νευρικές ίνες. Η παρασυμπαθητική εκκριτική νεύρωση προέρχεται από το δακρυϊκό πυρήνα του προσωπικού νεύρου.

Ο παρασυμπαθητικός δακρυϊκός πυρήνας του προσωπικού νεύρου θεωρείται ότι δέχεται κεντρομόλες ίνες από τον υποθάλαμο διαμέσου των κατιόντων αυτόνομων δερματίων του δικτυωτού σχηματισμού.

Αυτό εξηγεί τη νευρική οδό ως την υπεύθυνη για τη μεγάλη έκκριση δακρύων σε συναισθηματικές αντιδράσεις όπως το κλάμα. Παρόμοια οδός πιστεύεται πως συνδέει το οσφρητικό σύστημα με το δακρυϊκό πυρήνα συντελώντας στην έκκριση δακρύων ως αντίδραση σε συγκεκριμένα οσφρητικά ερεθίσματα. Αντανακλαστική δακρύρροια δευτεροπαθώς σε ερεθισμό του κερατοειδούς του επιπεφυκότα συμβαίνει ακολουθώντας κεντρομόλα νευρικά ερεθίσματα του οφθαλμικού και του άνω γναθικού κλάδου του τριδύμου. Οι αισθητικοί πυρήνες του τριδύμου νεύρου συνδέονται με το δακρυϊκό πυρήνα μέσω διαπυρηνικών νευρώνων. [2-3]

### Η δακρυϊκή έκκριση

Η έκκριση που παράγεται στα κύτταρα των αδενοκυψελών διοχετεύεται στο σύστημα των πόρων όπου πιστεύεται ότι τα κύτταρα που επενδύουν τον αυλό των πόρων τροποποιούν τη σύνθεση του εκκρίματος. Η τελική υδαρής έκκριση, δηλαδή τα δάκρυα, περιέχει λυσοζύμη, ένα αντιβακτηριακό ένζυμο, IgA ανοσοσφαιρίνη και β-λυσίνη, μια βακτηριοκτόνο πρωτεΐνη, παράγοντες που συμβάλλουν στην άμυνα έναντι των μικροοργανισμών. Ο δακρυϊκός αδένας επίσης εκκρίνει ουσίες που επηρεάζουν την οφθαλμική επιφάνεια μέσω της ρύθμισης της ανανέωσης των επιθηλιακών κυττάρων.

### Δακρυϊκό σημείο

Το δακρυϊκό σημείο είναι ένα μικρό στρογγυλό ωοειδές στόμιο που εντοπίζεται στην κορυφή μικρής προεξοχής, της δακρυϊκής θηλής, στο έσω άκρο του βλεφαρικού χείλους.

### Δακρυϊκά σωληνάκια

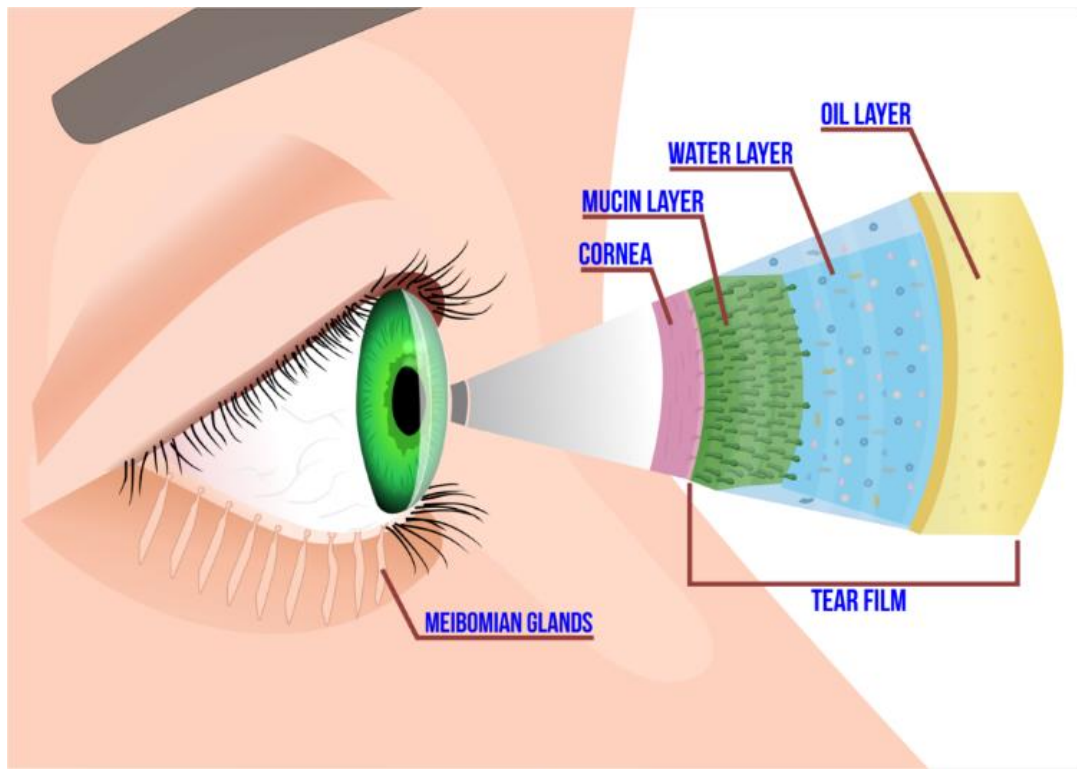
Τα δακρυϊκά σωληνάκια ξεκινούν από τα δακρυϊκά σημεία και πορεύονται σχεδόν κάθετα στο βλεφαρικό χείλος. Μετά από πορεία στρέφονται προς τα έσω, το άνω φέρεται έσω και κάτω, το κάτω έσω και πάνω. Στα σημεία μετάβασης από την κάθετη στην οριζόντια μοίρα διευρύνονται και σχηματίζουν μια λήκυθο.

### Δακρυϊκός ασκός

ο δακρυϊκός ασκός βρίσκεται εντός του ομώνυμου βόθρου και αποτελεί το τυφλό άνω άκρο του ρινοδακρυϊκού πόρου και υποδέχεται τα στόμια των δακρυϊκών σωληναρίων.

### Ρινοδακρυϊκός πόρος

Ο ρινοδακρυϊκός πόρος συνδέει το κατώτερο άκρο του δακρυϊκού ασκού με τον κάτω ρινικό πόρο. Η φορά του είναι προς τα κάτω πίσω και έξω. Εκβάλλει στην πρόσθια μοίρα του κάτω ρινικού πόρου και το στόμιο του αφορίζεται από τη δακρυϊκή πτυχή. Η πτυχή αυτή αποτρέπει την είσοδο αέρα στο δακρυϊκό ασκό όταν κανείς φυσάει τη μύτη του. [2,3,8]



Εικόνα 6: Η ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΔΑΚΡΥΪΚΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ [9]

## Η ΔΑΚΡΥΪΚΗ ΣΤΙΒΑΔΑ

Η προκεράτεια δακρυϊκή στιβάδα αποτελείται από 3 επιμέρους στιβάδες.

- Η λεπτή επιφανειακή λιπιδική στιβάδα πάχους 0,9 έως 0,2 μm, παράγεται κυρίως από τους ταρσαίους, μείβομιανούς αδένες, και σε μικρή έκταση από τους σμηγματογόνους αδένες (του Zeis) και τους ιδρωτοποιούς αδένες (του Moll).
- Η παχιά υδάτινη στιβάδα, πάχους 6,5-7,5 μm, εκκρίνεται από τους δακρυϊκούς αδένες και
- Η λεπτή, βλεννώδης στιβάδα πάχους περίπου 0,5 μm εκκρίνεται από τα καλυκοειδή κύτταρα του επιπεφυκότα και από τα κύτταρα του δακρυϊκού αδένου.

*Το δακρυϊκό φιλμ κατανέμεται μηχανικά πάνω στην οφθαλμική επιφάνεια μέσω ενός με χρονικά εκλυόμενου βλεφαρισμού. Οι παράγοντες που απαιτούνται για μια επιτυχημένη ανακατανομή της δακρυϊκής στιβάδας είναι*

- φυσιολογικό αντανακλαστικό βλεφαρισμού
- επαφή της εξωτερικής οφθαλμικής επιφάνειας με τα βλέφαρα και
- φυσιολογική οφθαλμική επιφάνεια.

*Πιο αναλυτικά:*

### **ΛΙΠΙΔΙΚΗ ΣΤΙΒΑΔΑ**

Η έξω λιπιδική στιβάδα αποτελείται από μία πολική φάση που περιέχει φωσφολιπίδια, προσκείμενα στην υδάτινη- βλεννώδη στιβάδα και μια μη πολική που περιέχει κηρούς, εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια. Τα πολικά λιπίδια συνδέονται με λιποκαλίνες εντός της υδάτινης στιβάδας, οι

οποίες δεσμεύουν υδρόφοβα μόρια και συνεισφέρουν στο ιξώδες των δακρύων. Η σύσπαση των βλεφάρων κατά το βλεφαρισμό είναι σημαντική για την απελευθέρωση των δακρύων από τους αδένες. Το πάχος της στιβάδας μπορεί να αυξηθεί με ένα δυνατό βλεφαρισμό και να μειωθεί λόγω της μείωσης συχνότητας βλεφαρισμών.

Η λεπτή λιποειδική στιβάδα αποτρέπει την εξάτμιση της υποκείμενης υδαρούς στιβάδας και συνεισφέρει στη διατήρηση του πάχους του δακρυϊκού φιλμ, δρα ως επιφανειοδραστικός παράγοντας επιτρέποντας την εξάπλωση των δακρύων και η ανεπάρκεια της οδηγεί σε ξηρό οφθαλμό λόγω εξάτμισης.

### **ΥΔΑΤΙΝΗ ΣΤΙΒΑΔΑ**

Οι κύριοι εκκριτικοί αδένες παράγουν περίπου το 95% του υδάτινου στοιχείου των δακρύων και οι επικουρικοί αδένες του Krause και του Wolfring παράγουν το υπόλοιπο. Η έκκριση των δακρύων έχει ένα βασικό ηρεμίας και ένα πολύ εντονότερο αντανάκλαστικό στοιχείο. Το αντανάκλαστικό στοιχείο αποτελεί απάντηση σε ερεθισμό του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα, σε διάσπαση της δακρυϊκής στιβάδας και σε οφθαλμική φλεγμονή, ενώ διαμεσολαβείται από το πέμπτο κρανιακό νεύρο. Είναι μειωμένη επί τοπικής αναισθησίας και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η έκκριση της μπορεί να αυξηθεί κατά 5 φορές ως απόκριση σε τραύμα.

Η υδαρής στιβάδα περιέχει ύδωρ, ηλεκτρολύτες, διαλυμένες βλεννίνες και πρωτεΐνες, όπως η λυσοζύμη, η ανοσοσφαιρίνη και η Β-λυσίνη. Η σύσταση της περιλαμβάνει επίσης αυξητικούς παράγοντες που προέρχονται από το δακρυϊκό αδένιο και η παραγωγή τους αυξάνεται ως απόκριση σε τραυματισμό. Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ιντερλευκίνες συσσωρεύονται



κατά τη διάρκεια του ύπνου, όταν δηλαδή η παραγωγή των δακρύων είναι μειωμένη.

Οι λειτουργίες της υδάτινης στιβάδας περιλαμβάνουν την παροχή του ατμοσφαιρικού οξυγόνου στο επιθήλιο του κερατοειδούς, τη βελτίωση οπτικά της επιφάνειας του κερατοειδούς με την εξάλειψη μικροανωμαλιών, η έκπλυση συγκριμάτων και επιβλαβών ερεθιστικών στοιχείων με διευκόλυνση της μεταφοράς λευκοκυττάρων μετά από κάποιο τραυματισμό. Σημαντικές είναι φυσικά και οι αντιμικροβιακές ιδιότητες της υδάτινης στιβάδας και ειδικά η αντιβακτηριακή της δράση με την παρουσία πρωτεϊνών όπως η IgA, η λυσοζύμη και η λακτοφερίνη.

### **ΒΛΕΝΝΩΔΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑ**

Οι βλεννίνες είναι γλυκοπρωτεΐνες υψηλού μοριακού βάρους οι οποίες μπορεί να είναι διαμεμβρανικές ή εκκριτικού τύπου. Οι εκκριτικές βλεννίνες υποδιαιρούνται σε σχηματίζουσες γέλη και σε διαλυτές. Παράγονται κυρίως από τα καλυκοειδή κύτταρα του επιπεφυκότα αλλά και από τους δακρυϊκούς αδένες. Τα επιπολής επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα παράγουν διαμεμβρανικές βλεννίνες που σχηματίζουν το γλυκοκάλυκα τους. Η χρώση του παθολογικού επιθηλίου με ερυθρό Βεγγάλης υποδηλώνει ότι η διαμεμβρανική και η ζελατινώδης βλεννώδης στιβάδα απουσιάζουν και ότι η κυτταρική επιφάνεια είναι εκτεθειμένη. Μια βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα θα έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της φυσιολογικής πρόσφυσης της δακρυϊκής στιβάδας.

Επιτρέπει διαβροχή, διαβρέχει δηλαδή τις μικρολάχνες του κερατικού επιθηλίου μετατρέποντας το επιθήλιο του κερατοειδούς από υδρόφοβη σε υδρόφιλη

επιφάνεια, λίπανση, ενώ η ανεπάρκεια της βλεννώδους στιβάδας μπορεί να είναι χαρακτηριστικό τόσο της ανεπάρκειας της υδάτινης στοιβάδας όσο και της αυξημένης εξάτμισης. Απώλεια των καλυκοειδών κυττάρων συμβαίνει σε ουλοποιητική επιπεφυκίτιδα, ανεπάρκεια βιταμίνης α, και με χημικά εγκαύματα και φαρμακευτική τοξικότητα. [2,3,8]

## ΔΑΚΡΥΑ

Η κύρια λειτουργία των δακρύων είναι η διατήρηση της υγρασίας του επιθηλίου του κερατοειδούς, ώστε να παρέχεται στα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα το απαραίτητο μέσο για τη ζωή τους, προστατεύοντας με τον τρόπο αυτό το σημαντικότερο διαθλαστικό μηχανισμό που κατέχει ο οφθαλμός. Μια δευτερεύουσα λειτουργία είναι η λίπανση της πρόσθιας επιφάνειας του οφθαλμού ώστε αυτός να κινείται ελεύθερα πίσω από τα βλέφαρα. Η λίπανση πραγματοποιείται και με τα λιπίδια που εκκρίνονται από τους μείβομιανούς αδένες.

## ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Η βασική παραγωγή δακρύων απαραίτητη για να διατηρηθεί η υγρασία του οφθαλμού παρέχεται από μια συνεχή εκκριτική δραστηριότητα των επικουρικών δακρυϊκών αδένων που είναι διάσπαρτοι στο σάκο του επιπεφυκότα. Υπέρμετρη παραγωγή δακρύων όπως κατά το κλάμα υπόκειται σε αντανακλαστική κυρίως νευρική διέγερση του κύριου δακρυϊκού αδένα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η παραγωγή δακρύων υπερβαίνει τις απώλειες λόγω εξάτμισης ενώ η περίσσεια δακρύων διέρχεται στο ρινοδακρυϊκό πόρο.

## ΔΙΑΝΟΜΗ ΔΑΚΡΥΩΝ ΣΤΟΝ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΙΚΟ ΣΑΚΟ

Το δακρυϊκό υγρό συγκεντρώνεται στα κοιλώματα του επιπεφυκότα και στο δακρυϊκό λιμνίο. Επίσης συγκεντρώνεται υπό μορφή συλλογής υγρού μεταξύ του βλεφαρικού χείλους και του βολβού. Η λεπτή αυτή «ταινία» του άνω βλεφαρικού χείλους επικαλύπτει τον κερατοειδή ως γραμμή πάχους ενός χιλιοστού. Η χωρητικότητα του επιπεφυκοτικού σάκου είναι περίπου 25 έως 30

mL και όταν ο όγκος των εκκρινόμενων δακρύων υπερβαίνει την ποσότητα αυτή παρατηρείται δακρύρροια.

#### ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗ ΔΑΚΡΥΩΝ

Τα δάκρυα που παράγονται εισέρχονται στο σάκο του επιπεφυκότα. Το δακρυϊκό υγρό μεταφέρεται κατά μήκος του σάκου προς το δακρυϊκό λιμνίο και η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται με τις κινήσεις βλεφαρισμού. Η μεγαλύτερη ποσότητα δακρύων κυκλοφορεί στα κολπώματα του επιπεφυκότα και μεταξύ βολβού και βλεφαρικών χειλέων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το δακρυϊκό υγρό δε ρέει προς τα κάτω επί της επιφάνειας του κερατοειδούς, γιατί αυτό θα επηρέαζε τη διαθλαστική ικανότητα του οφθαλμού. Υπέρμετρη παραγωγή δακρύων όπως στο κλάμα οδηγεί σε υπερχειλίση δακρύων στην επιφάνεια του κερατοειδούς και διαφυγή τους κατά μήκος του κάτω βλεφαρικού χείλους με αποτέλεσμα να ρέουν και τότε ο κερατοειδής παύει να λειτουργεί ως αποτελεσματικός φακός. Κατά τη διάρκεια του ύπνου τα βλεφαρικά χείλη εφάπτονται και ο σάκος του επιπεφυκότα παραμένει κλειστός. τα δάκρυα παροχετεύονται από το δακρυϊκό λιμνίο με τα σωληνάκια διά του τριχοειδικού φαινομένου. Η διοχέτευση των δακρύων προς τα κάτω, στον ευρύ αυλό του ρινοδακρυϊκού πόρου συμβαίνει απλά λόγω της βαρύτητας, η δε εξάτμιση του δακρυϊκού υγρού όταν αυτό εκβάλλει εντός της ρινικής κοιλότητας συντελείται με τη βοήθεια της κίνησης του αέρα κατά την εισπνοή και την εκπνοή.

#### ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΔΑΚΡΥΩΝ

- ΟΡΜΟΝΙΚΗ: τα ανδρογόνα είναι οι κύριες ορμόνες που είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της παραγωγής των λιπιδίων. Πρωθούν τη δακρυϊκή έκκριση και καταστέλλουν την ανοσολογική δραστηριότητα εντός των

δακρυϊκών αδένων. Οι υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στον επιπεφυκότα και στους δακρυϊκούς αδένες είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία των ιστών αυτών.

- ΝΕΥΡΙΚΗ: μέσω ινών που καταλήγουν στους δακρυϊκούς αδένες και στα καλυκοειδή κύτταρα, οι οποίες διεγείρουν την έκκριση της υδάτινης και της βλεννώδους στιβάδας. [2]

## ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ

**ΔΑΚΡΥΡΡΟΙΑ** : υπέρμετρη παραγωγή δακρύων, αντανακλαστικά στη φωτοφοβία και σε φλεγμονές του επιπεφυκότα, του κερατοειδούς και του ακτινωτού σώματος. Το συγγενές γλαύκωμα με οίδημα του κερατοειδούς επίσης προκαλεί μεγάλη παραγωγή δακρύων.

**ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΩΝ ΕΚΦΟΡΗΤΙΚΩΝ ΠΟΡΩΝ**: τα στόμια των πόρων είναι δυνατόν να αποφραχθούν από ουλοποίηση, από πολύμορφο ερύθημα, από οφθαλμικό ουλώδες πεμφιγοειδές, από τράχωμα και χημικά εγκαύματα.

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΒΛΑΒΗ**: κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στο άνω βλέφαρο κυρίως.

**ΟΓΚΟΙ**: καλοήθεις όπως για παράδειγμα όγκοι από μεικτά κύτταρα και καλοήθης λεμφοειδής υπερπλασία. Σπανιότερα κακοήθεις όπως κακοήθες λέμφωμα και αδενοκαρκίνωμα.

**ΞΗΡΟΙ ΟΦΘΑΛΜΟΙ**: Η ξήρανση του επιπεφυκότα και του κερατοειδή αποτελείσμα ανεπάρκειας του υδατικού συστατικού των δακρύων, όπως συμβαίνει σε νόσο του κυρίου ή των επικουρικών δακρυϊκών αδένων. Μπορεί να συμβεί σε ανεπάρκεια του βλεννώδους συστατικού των δακρύων, όπως σε νόσο των καλυκοειδών κυττάρων του επιπεφυκότα, δηλαδή σε υποβιταμίνωση Α, σε νόσο Stevens-Johnson, σε χημικά εγκαύματα και σε οφθαλμικό ουλώδες πεμφιγοειδές. Η λειτουργία των μείβομιανών αδένων μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εκτεταμένη εξάτμιση των δακρύων τελικά σε κατάσταση ξηρού οφθαλμού. [2]

## Ο ΞΗΡΟΣ ΟΦΘΑΛΜΟΣ

### ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ

Ο ξηρός οφθαλμός είναι μια πολυπαραγοντική νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας που χαρακτηρίζεται από απώλεια της ομοιόστασης του δακρυϊκού φιλμ και συνοδεύεται από οφθαλμικά συμπτώματα, στα οποία η αστάθεια του δακρυϊκού φιλμ και η υπερωσμωτικότητα, οι φλεγμονές και οι βλάβες της οφθαλμικής επιφάνειας και οι νευροαισθητήριες ανωμαλίες παίζουν αιτιολογικούς ρόλους.

- **Ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα:** αναφέρεται σε οποιονδήποτε οφθαλμό με κάποιου βαθμού ξηρότητα,
- **Ξηροφθαλμία:** περιλαμβάνει τον ξηρό οφθαλμό που σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης Α,
- **Ξήρωση:** αναφέρεται σε μία ακραία οφθαλμική ξηρότητα και κερατινοποίηση. Αυτό συμβαίνει σε οφθαλμούς με σοβαρή ουλοποίηση επιπεφυκότα,
- **Σύνδρομο Sjogren:** πρόκειται για μια αυτοάνοση φλεγμονώδη νόσο με ένα από τα βασικά της χαρακτηριστικά την οφθαλμική ξηρότητα. [8]

Η συχνότητα εμφάνισης της ξηροφθαλμίας στο γενικό πληθυσμό μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον πληθυσμό, την ηλικία, το φύλο και άλλους παράγοντες. Συνήθως, η ξηροφθαλμία είναι πιο συχνή σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, η προσβολή από ξηροφθαλμία κυμαίνεται από 5% έως 35% στο γενικό πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα υπολογίζεται ότι παγκοσμίως πλήττονται 344 εκατομμύρια άνθρωποι, ενώ δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες

αναδεικνύουν ότι εκεί πάσχουν περίπου 20 εκατομμύρια άτομα. Πρόκειται όμως για μία νόσο που επηρεάζει όλο και περισσότερους νέους και ηλικιωμένους καθιστώντας επιτακτική ανάγκη την άμεση εύρεση λύσεων. Πιο συγκεκριμένα:

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συγκεντρώθηκαν μελέτες που υπολογίζουν τον επιπολασμό του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού στις ΗΠΑ μετά το 2010. [10] Ο επιπολασμός του ξηρού οφθαλμού είναι 3,5% σε άτομα άνω των 18 ετών, αλλά 7,8% σε άτομα άνω των 68 ετών. Άλλη συστηματική ανάλυση που περιγράφει τη βαρύτητα του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού σε Αραβικούς πληθυσμούς της Μέσης Ανατολής δείχνει έναν επιπολασμό που κυμαίνεται από 6,8% στους Αιγύπτιους έως και 69% στους Παλαιστίνιους. [11] Όσον αφορά την Αφρική ο επιπολασμός κυμαινόταν από 6,6% έως και 78,4%. Συστηματική ανασκόπηση στην Κίνα έδειξε ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού ήταν 18,5% και η εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου αφορούσε το 38.9%. Σε άλλες μελέτες που χρησιμοποιούν μεγάλους πληθυσμούς φάνηκε ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού ήταν 22.0% στον Καναδά, 9.1% στη Γερμανία και 6.1% στη Σιγκαπούρη. [12]

Δεδομένα από 2970 ασθενείς στη Λατινική Αμερική, 18019 από Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Ασία επίσης έχουν αναλυθεί. [13] Οι Κολομβιανοί ασθενείς φαίνεται να εμφανίζουν την ασθένεια σε νεαρότερη ηλικία από τους ασθενείς των υπολοίπων χωρών της Λατινικής Αμερικής, ενώ έχουν σε υψηλότερο βαθμό θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα και ρευματοειδή παράγοντα. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν επίσης στις γυναίκες ασθενείς της Λατινικής Αμερικής σε σύγκριση με εκείνες της Ευρώπης και της Βόρειας



Αμερικής. Το εύρος της ασθένειας ήταν παρόμοιο σε λατινική και Βόρεια Αμερική αλλά παρατηρήθηκαν έντονες διαφορές με Ευρωπαίους και Ασιάτες ασθενείς. Επιπλέον υπήρχαν πολλές αναφορές για άτομα με και χωρίς Αφρικανικές ρίζες. Το κλινικό εύρος της Sjogren επίσης διαφέρει μεταξύ χωρών και ηπείρων και οι γενετικές διαφορές που προκύπτουν από την κληρονομιά εξηγούν αυτά τα ευρήματα. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν φανεί επίσης καθοριστικοί στην ανάπτυξη αυτοάνοσων ασθενειών.

Ωστόσο, ο επιπολασμός του ξηρού οφθαλμού από διάφορες περιοχές του πλανήτη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τις αντίστοιχες εθνικές υποομάδες κάθε χώρας γιατί η επιρροή των τοπικών γεωλογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων δεν μπορεί να υπερκεραστεί. Συστηματική ανασκόπηση επί της παγκόσμιας επίδρασης της δυσλειτουργίας των μείβομιανών αδένων και κατ' επέκταση ξηρού οφθαλμού, ανέδειξε ότι η συγκεντρωτική συχνότητα ήταν 35,8%, και πριν το 2010 στις ΗΠΑ κυμαινόταν από 3,5% στο γενικό πληθυσμό έως και 38,9% σε μελέτες ενδονοσοκομειακές. Στην Ιαπωνία η μελέτη Hirado-Takushima ανέδειξε συχνότητα για τη δυσλειτουργία μείβομιανών αδένων 32.9%, συχνότητα συνδρόμου ξηρού οφθαλμού 33.4%, συχνότητα συνύπαρξης και των δύο 12.4%. [12]

Σε γενικές γραμμές, με την ανασκόπηση αρκετών μελετών προκύπτουν κάποια βασικά συμπεράσματα. Ενώ οι ορισμοί της ασθένειας ποικίλλουν μεταξύ των μελετών με αποτέλεσμα να προκύπτουν συγκρίσεις, ο βαθμός με τον οποίο εμφανίζονται τα συμπτώματα της ασθένειας εμφανίζει συνέπεια, επομένως ο ξηρός οφθαλμός είναι μία συμπτωματική ασθένεια. Παρ'όλ'αυτά είναι δύσκολο να βρούμε τη συχνότητα με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Τα σημεία

της ασθένειας είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν, διότι υπάρχει φτωχή επαναληψιμότητα, επηρεάζονται από την κρίση του εξεταστή και συνδέονται άμεσα με άλλες ασθένειες της αυξημένης ηλικίας πέραν του ξηρού οφθαλμού. Υπάρχει συνεπώς ένα κενό στη συσχέτιση της συχνότητας του ξηρού οφθαλμού που εμφανίζεται με υποκειμενικά συμπτώματα και της συχνότητας του ξηρού οφθαλμού που προκύπτει από σημεία αλλά είναι ασυμπτωματικός. Ο επιπολασμός φαίνεται να είναι υψηλότερος σε Ασιάτες σε σχέση με τους Καυκάσιους πληθυσμούς. Ο επιπολασμός του ξηρού οφθαλμού αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία. Η αύξηση στον επιπολασμό κατά δεκαετία είναι σημαντικότερη για τα κλινικά σημεία του ξηρού οφθαλμού συσχετιζόμενα με την αναφορά των συμπτωμάτων από ότι με την προσωπική αναφορά μιας κλινικής διάγνωσης. Αντίστοιχα αυξάνεται γραμμικά και ο βαθμός της δυσλειτουργίας των μείβομιανών αδένων με την ηλικία. Αυτό μας δείχνει ότι υπάρχει μεγάλη ανάγκη για δεδομένα κλινικών σημείων συνδρόμου ξηρού οφθαλμού σε ηλικίες άνω των 40 ετών. [12] Έκπληξη προκαλεί και η σχετικά μεγάλη συχνότητα που παρουσιάζεται σε μικρότερες ηλικίες και σε παιδιά σχολικής ηλικίας που επιφέρει την ανάγκη για να γίνουν περαιτέρω μελέτες στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα και να γίνει περαιτέρω αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου όπως για παράδειγμα η χρήση ηλεκτρονικών συσκευών. Οι διαφορές στον επιπολασμό που αφορούν το φύλο γίνονται σημαντικές μόνο με την αύξηση της ηλικίας. Ωστόσο φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν αυξημένη συχνότητα σε σύνδρομο ξηρού οφθαλμού σε σχέση με τους άντρες. Περιορισμένες είναι οι μελέτες που αναφέρουν τα δεδομένα για τη δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων και δείχνουν διαφορά μεταξύ των 2 φύλων αλλά θεωρούνται ακόμη πρώιμες και πρέπει να υπάρξει στρατηγική αντιμετώπιση στις επόμενες

μελέτες. Δυστυχώς δεν έχουν υπάρξει καθόλου μελέτες από το νότιο ημισφαίριο που να έχουν εκδοθεί τα τελευταία 10 χρόνια. Η γεωγραφική αυτή προσέγγιση θα μπορέσει να επιτρέψει την έρευνα στο μέλλον όσον αφορά την επίδραση του κλίματος, την κοινωνική, οικονομική αλλά και την περιβαλλοντική στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, επίσης υπάρχουν περιορισμένες μελέτες που αξιολογούν τον επιπολασμό της ασθένειας και έχουν πρόσβαση σε δεδομένα από πολύ μεγάλους πληθυσμούς και από διαφορετικούς μεσημβρινούς του πλανήτη και θα είχαν αξία στο μέλλον. [12]

## Το οικονομικό βάρος του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού

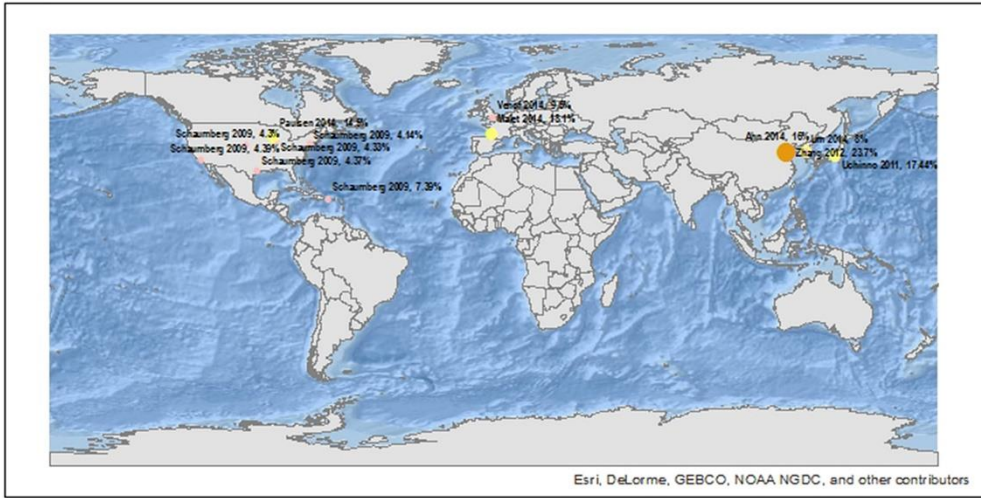
Η Yamada et al υπολόγισε την απώλεια εργασιακής παραγωγικότητας με μία έρευνα online για 396 άτομα άνω των 20 ετών, 258 άνδρες και 138 γυναίκες με μέση ηλικία  $43.4 \pm 13.0$  έτη. [14]

Χώρισαν τους ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τη διάγνωση αλλά και τα υποκειμενικά συμπτώματα: ασθενείς με σαφές σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, ασθενείς με οριακό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, ασθενείς που αυτοπροσδιορίστηκαν ότι πάσχουν με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού και μία ομάδα ελέγχου. Οι βαθμοί πτώσης της εργασιακής απόδοσης ήταν 5.65% στην πρώτη ομάδα, 4.37% στη δεύτερη, 6.06% στην τρίτη, και 4.27% στην ομάδα ελέγχου. Συνεπώς, η ομάδα αποκάλυψε σημαντική πτώση της παραγωγικότητας μεταξύ της ομάδας με υποκειμενικά συμπτώματα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $P < 0.05$ ). Το ετήσιο κόστος αυτής της πτώσης παραγωγικότητας υπολογίστηκε σε \$741 ανά άτομο.

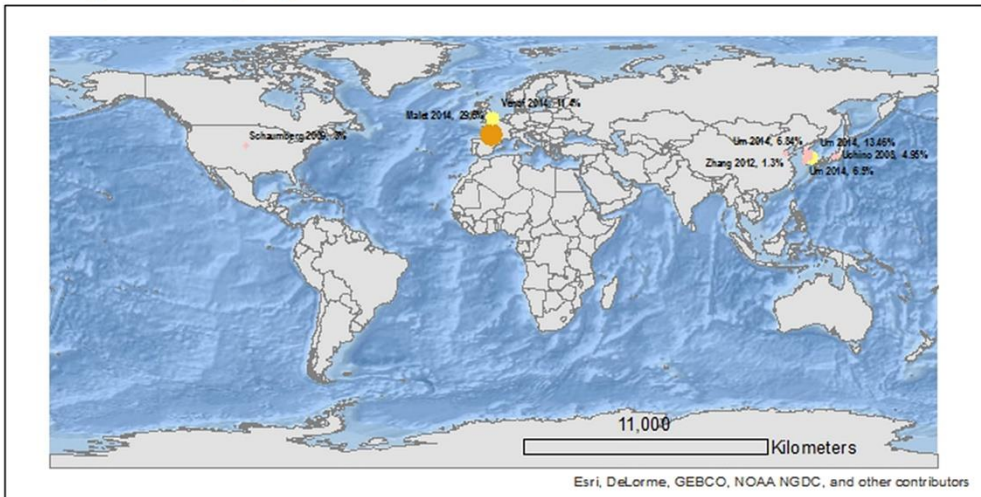
Ο Uchino et al επίσης ανέλυσε το οικονομικό βάρος ανάμεσα σε 553 εργάτες, 366 άνδρες και 187 γυναίκες. [15] Χρησιμοποιώντας τα ιαπωνικά διαγνωστικά κριτήρια κλινικής αξιολόγησης συμπέρανε ότι η ομάδα άνευ συνδρόμου ξηρού οφθαλμού παρουσίασε απώλεια παραγωγικότητας 3,56%, εκείνη με πιθανό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού 4,06% και εκείνη με διαγνωσμένο ΣΞΟ 4,82%. Όταν υπολογίζουμε τη συνολική παραγωγή το κόστος της ετήσιας απώλειας παραγωγικότητας είναι \$6160 για εκείνους με σαφές ΣΞΟ και \$2444 για εκείνους με οριακό ΣΞΟ. Όσον αφορά το μέσο μισθό στη συγκεκριμένη εταιρεία το κόστος ήταν ετησίως \$1178 για κάθε υπάλληλο με σαφή διαταραχή και \$467 για κάθε υπάλληλο με πιθανό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Οι εν λόγω μελέτες δείχνουν την επίδραση στην οικονομία της Ιαπωνίας και είναι μία

ένδειξη της επίδρασης του συνδρόμου του ξηρού οφθαλμού στην παγκόσμια κλίμακα παραγωγής και στην παγκόσμια οικονομία. [12]

### WHS Criteria



### Diagnosed Dry Eye



- 0 - 10%
- 11 - 20%
- 21 - 30%
- >30%

Εικόνα 7: Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΕ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΛΙΜΑΚΑ. [12]

## ΑΙΤΙΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ

Το σύνδρομο του ξηρού οφθαλμού πηγάζει από μια σειρά αιτίων που μπορεί να επιδεινώνονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και άλλες υγειονομικές παραμέτρους.

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ:

- Η ΑΣΤΑΘΕΙΑ ΤΗΣ ΔΑΚΡΥΪΚΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ
- Η ΥΠΕΡΩΣΜΩΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΔΑΚΡΥΩΝ
- Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ, ΔΑΚΡΥΪΚΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΚΑΙ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ
- Η ΒΛΑΒΗ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ [8]

Ο ξηρός οφθαλμός μπορεί αρχικά να είναι ιδιοπαθής. Παρατηρείται συχνά σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση ή μετά από αυτήν, γιατί είναι πιθανό να έχουμε αυξημένη εξάτμιση και επομένως ανεπάρκεια της έξω λιπιδικής στιβάδας των δακρύων σε συνδυασμό με βλεφαρίτιδα ή δυστροφία των μείβομιανών αδένων. Μειωμένη έκκριση με ανεπάρκεια της μέσης υδάτινης στοιβάδας των δακρύων συμβαίνει στην ίδια περίπτωση, γιατί η παραγωγή μειώνεται με την ηλικία αλλά και συχνά συναντάται και συνδυασμός των παραπάνω μηχανισμών με ανεπάρκεια της έσω βλεννώδους στιβάδας.

Λανθασμένες συνήθειες υγιεινής, όπως το αδιάκοπο τρίψιμο των ματιών ή η ανεπαρκής καθαριότητα των βλεφάρων, μπορούν φυσικά να συντελέσουν στην εμφάνιση ξηρού οφθαλμού.

Επιπλέον ο ξηρός οφθαλμός συσχετίζεται με τον τρόπο ζωής μας. Το ξηρό κλίμα, η έκθεση σε αλλεργιογόνα, το κάπνισμα, οι παρατεταμένες περίοδοι

διαβάσματος και εργασίας σε υπολογιστή και smartphones, η παρακολούθηση τηλεόρασης συντελούν στην εμφάνιση ξηρής οφθαλμικής επιφάνειας. Πιο ειδικά, οι συνθήκες περιβάλλοντος, όπως ο αέρας με χαμηλή υγρασία, ο κλιματισμός και οι θερμές αεριζόμενες χώροι, μπορούν να προκαλέσουν επιδείνωση της ξηροφθαλμίας

Τα νοσήματα συνδετικού ιστού όπως το σύνδρομο Sjögren, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, κοκκιωμάτωση Wegener και ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος επίσης ενοχοποιούνται ως παράγοντες. Στις περιπτώσεις αυτές η ξηρότητα είναι αλληλένδετη με την φλεγμονώδη αντίδραση, την αυτοάνοση αντίδραση και τα ειδικά χαρακτηριστικά της κάθε νόσου.

Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί ως οντότητα να οδηγήσει σε ξηρό οφθαλμό, διότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των δακρυϊκών αδένων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ποσότητας και ποιότητας των δακρύων. Τα νεύρα που ελέγχουν τη βλεφαρική κίνηση και την παραγωγή δακρύων επηρεάζονται με αποτέλεσμα ανισορροπία των διαφόρων στρωμάτων της δακρυϊκής στιβάδας και εμφάνιση ξηροφθαλμίας. Οι άνθρωποι με διαβήτη μπορεί να αντιμετωπίζουν φυσικά αυξημένη εξάτμιση των δακρύων λόγω των αλλαγών στην επιφανειακή τάση των δακρύων με συνέπεια τη μείωση της ποσότητας των δακρύων που παραμένουν στην επιφάνεια του ματιού.

Πιθανές αιτίες που συνδέονται με την ουλοποίηση του επιπεφυκότα και άρα την ξηρότητα είναι το οφθαλμικό ουλώδες πεμφιγοειδές, το σύνδρομο Stevens-Johnson, το τράχωμα και το χημικό έγκαυμα. Οφείλουμε φυσικά να τονίσουμε ως αίτιο ξηρού οφθαλμού τη διήθηση των δακρυϊκών αδένων σε σαρκοείδωση



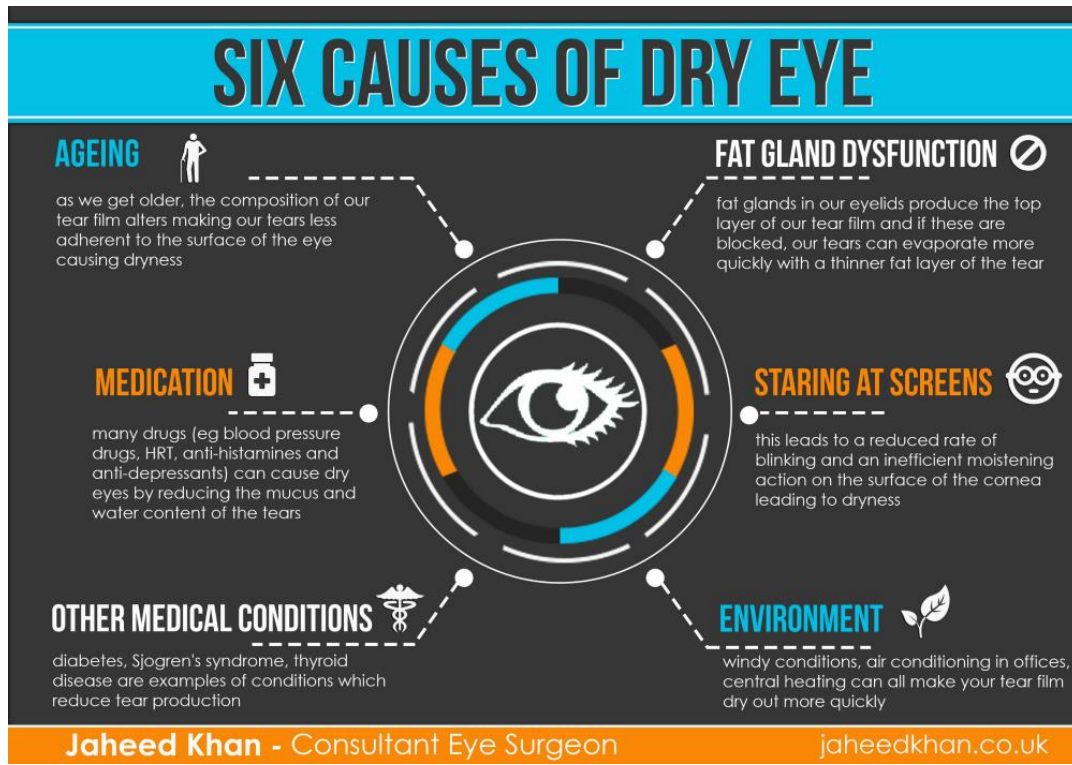
ή και όγκο, αλλά και τη μετα-ακτινική ίνωση των δακρυϊκών αδένων. Ταυτόχρονα ενοχοποιείται η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α συνήθως από κακή διατροφή, δυσαπορρόφηση του εντέρου ή έπειτα από χειρουργική επέμβαση για παχυσαρκία. Επίσης μετά από in situ κερατοσμίλευση με laser (LASIK) συμβαίνει πιθανά λόγω ρήξης των νεύρων του κερατοειδούς και διαταραχής της φυσιολογικής αντανακλαστικής δακρύρροιας.

Τα φάρμακα που συνδέονται με την εμφάνιση ξηρού οφθαλμού είναι κυρίως τα εξής: από του στόματος αντισυλληπτικά, αντιχολινεργικά, αντιισταμινικά, αντιικά, αντιαρρυθμικά, αγγειοσυσταλτικά, κορτικοστεροειδή, αντιψυχωσικά, αντισπασμωδικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, β αποκλειστές, διουρητικά, ορμόνες και ορμονικοί ανταγωνιστές, ρετινοειδή, εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, φαρμακευτική αγωγή για το γλαύκωμα, ομοιοπαθητικά, φυτικά σκευάσματα και χημειοθεραπεία. [8,16,17]

## ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Άτομα με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού εμφανίζουν σημεία φλεγμονής ιδίως με αυξημένη πυκνότητα φλεγμονωδών κυττάρων στο επιθήλιο του κερατοειδούς, αυξημένη έκφραση HLA-DR στο επιθήλιο του επιπεφυκότα και αυξημένη έκκριση κυτοκινών στα δάκρυα.

Αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού έχουν βρεθεί στα άτομα με και χωρίς αυτοάνοσες ασθένειες. Ωστόσο τα άτομα που πάσχουν από αυτοάνοσες ασθένειες έχουν αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων σε σχέση με εκείνους χωρίς αυτοάνοσα νοσήματα. Επίσης η σοβαρότητα της δυσλειτουργίας των μείβομιανών αδένων έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων. Ειδικά, τα επίπεδα των κυτοκινών ιντερλευκίνη 17α και ιντερλευκίνη 6 στα δάκρυα έχει παρουσιάσει ισχυρή επίδραση στην έκκριση στους μείβομιανούς αδένες στα άτομα με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. [18]



*Εικόνα 8: ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΟΙ ΑΙΤΙΕΣ ΤΟΥ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ [19]*

## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

### *ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ*

Πρόκειται για μια διπλή σχέση, η κατάθλιψη μπορεί να είναι η αιτία αλλά και μία επίδραση του ξηρού οφθαλμού. Μία πρώιμη μελέτη που έδειξε ότι ασθενείς με κατάθλιψη μπορούσαν να αναπτύξουν ξηρό οφθαλμό ανέδειξε και ομοιότητες στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες και ειδικά η ιντερλευκίνη 1, η ιντερλευκίνη 6 αλλά και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων είναι αυξημένα και στις δύο ασθένειες. Επιπλέον, οι δύο ασθένειες έχουν κάποιους κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως το θηλυκό φύλο, την εμμηνόπαυση, τη χρήση κινητών τηλεφώνων και κάποιους άλλους παράγοντες. [20] Ο Vehof et al εξέτασε το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού σε μια βρετανική μελέτη κοορτής και υποστήριξε ότι οι ορμονικές αλλαγές αλλά και ο χαμηλότερος ουδός πόνου ίσως είναι πιθανοί λόγοι για την υψηλή συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης ανάμεσα σε αυτές τις γυναίκες ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. [21] Από την άλλη ο Zheng et al. υποστήριξε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι συχνότερο και πιθανότερο να νιώθουν αβοήθητοι ή και άλλα αρνητικά συναισθήματα. [22] Η συνύπαρξη της ασθένειας του ξηρού οφθαλμού και της κατάθλιψης οδηγούν σε ένα σύνολο αρνητικών αποτελεσμάτων που περιλαμβάνουν διαταραχές του ύπνου, αυτοκτονικές τάσεις, μειωμένη παραγωγικότητα στη δουλειά και χαμηλότερα επίπεδα συμμόρφωσης σε κάθε θεραπεία. Επιπρόσθετα, η ενόχληση αυτή στα μάτια επηρεάζει τα συναισθήματα ενός ανθρώπου και τις καθημερινές του δραστηριότητες, όπως το διάβασμα, τη θέαση τηλεόρασης, τη χρήση του

υπολογιστή. Οι ασθενείς αυτοί συχνά νιώθουν θλιμμένοι και απαισιόδοξοι και βιώνουν ακόμα και πόνο. Υπάρχει ακόμα συσχέτιση του ξηρού οφθαλμού με το άγχος. Οι βιολογικοί μηχανισμοί είναι ακόμα υπό μελέτη, αλλά σύμφωνα με έρευνες το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού επηρεάζει την ποιότητα ζωής και επάγει την ευαισθητοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε άλλη μελέτη μελετήθηκαν οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια των ασθενών με ξηρό οφθαλμό και οι Val66Met, FokI, και ApaI συσχετίστηκαν με το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. [23] Ο μηχανισμός που δημιουργεί τη σχέση ξηρού οφθαλμού και ψυχολογικών διαταραχών χρειάζεται διερεύνηση, όμως το εύρημα ότι η κατάθλιψη και ο ξηρός οφθαλμός είναι στενά συνδεδεμένες καταστάσεις μπορεί να συμβάλλει και στη θεραπεία εφόσον παρέχουμε στους ασθενείς με ξηρό οφθαλμό την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη. Η συσχέτιση του ξηρού οφθαλμού με όλες τις ψυχιατρικές ασθένειες είναι ένα περίπλοκο θέμα για το οποίο έχει γίνει ενδελεχής έρευνα και η κύρια σχέση βρίσκεται μεταξύ των συμπτωμάτων, όχι σημείων, του ξηρού οφθαλμού με την κατάθλιψη και έπειτα με την αγχώδη διαταραχή. [24]

### *BITAMINΗ D*

Πολυάριθμες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού σε διάφορους πληθυσμούς και έχει φανεί σε μελέτες παρατήρησης σε ενήλικο πληθυσμό ότι η βιταμίνη D του ορού είναι χαμηλότερη σε άτομα με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, γεγονός που υποστηρίζει ότι η διατροφή επηρεάζει άμεσα την οφθαλμική υγεία. [25]

## *ΨΩΡΙΑΣΗ*

Υπάρχει επιπλέον συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού και της ψωρίασης. Χρειάζεται, λοιπόν, η πρόωγη αναγνώριση και η διαχείριση του ξηρού οφθαλμού στα άτομα με ψωρίαση. [26]

## *ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ*

Άλλες μελέτες μας δείχνουν ότι η κεφαλαλγία είναι ένας ανεξάρτητος και πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού και ειδικά η ημικρανία. [11, 27]

## *ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ*

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης χρησιμοποιείται σε γυναίκες για να ανακουφιστούν από τα μετεμηνόπαυσιακά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου του ξηρού οφθαλμού, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί αν η θεραπεία αυτή συμβάλλει πραγματικά στην οφθαλμική υγεία. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε συγκεντρώνεται στο να γίνει η συστηματική ανάλυση της βιβλιογραφίας όσον αφορά μελέτες που αναλύουν και αποφασίζουν τη σχέση μεταξύ της θεραπείας ορμονικής αποκατάστασης και του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. [28] Η βιβλιογραφία αναλύθηκε χρησιμοποιώντας Distiller SR. Γενικώς δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές στατιστικές διαφορές τους ανθρώπους που μελετήθηκε η παραγωγή δακρύων μετά τη χορήγηση της ορμονικής υποκατάστασης αφού ο χρόνος διάλυσης των δακρύων δεν φάνηκε να βελτιώθηκε μετά τη θεραπεία. Καλύτερα τυχαίοποιημένες μελέτες μπορούν να έχουν πιο ακριβή συμπεράσματα. [27]

## ΥΠΝΟΣ

Γενικώς όμως οι ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού έχουν χειρότερη ποιότητα ύπνου, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, διαταραχές του ύπνου, και γενικά αυξημένη συχνότητα στη σοβαρότητα των διαταραχών του ύπνου σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υποφέρουν από ξηροφθαλμία. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες που θα αναλύσουν τη σοβαρότητα και την ετερογένεια στο συγκεκριμένο ζήτημα αλλά οπωσδήποτε είναι σημαντικό να θέσουμε το ζήτημα του ύπνου στη διαχείριση του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. [27]

## ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Υπάρχουν συγκρουόμενα στοιχεία όσον αφορά τη συσχέτιση του καπνίσματος με το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Πραγματοποιήθηκε μετα ανάλυση για να αποφασίσει την πραγματική σχέση μεταξύ καπνίσματος και συνδρόμου και για να πραγματοποιηθεί αυτή η συστηματική έρευνα στη βιβλιογραφία χρησιμοποιήθηκαν οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων συμπεριλαμβανόμενου του PubMed, Embase και Cochrane Library, από χρησιμοποιήθηκαν μελέτες με παράγοντα κινδύνου το κάπνισμα στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. [29] Σύμφωνα με τη μετα ανάλυση ο νυν ή πρώην καπνιστής φαίνεται να μην έχει επιπλέον κίνδυνο εμφάνισης ξηρού οφθαλμού, ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καταλάβουμε το μηχανισμό αλληλεπίδρασης μεταξύ των νυν καπνιστών και της ξηροφθαλμίας. Το κάπνισμα αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για ένα ευρύ εύρος ασθενειών όπως είναι οι καρδιαγγειακές ασθένειες ο καρκίνος του πνεύμονα και οι χρόνιες αποφρακτικές διαταραχές των πνευμόνων και έχει αναλυθεί ως παράγων

κινδύνου σε πάρα πολλούς πληθυσμούς. Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει τις καθοριστικές επιδράσεις του καπνίσματος ακόμη και στην δακρυϊκή στιβάδα και στον οφθαλμική επιφάνεια καθώς επιφέρει σημαντική μείωση στο χρόνο διάσπασης των δακρύων αλλά και επιδεινωμένα Schirmer's scores, ακόμη και αλλαγές στις χρώσεις με φλουροσεΐνη. Παρόλα αυτά υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία και αυτή η παρατήρηση έγινε σε μικρό δείγμα πληθυσμού οπότε υπήρχαν πολλοί αστάθμητοι παράγοντες. Μια άλλη δημοσιοποιημένη μετα-ανάλυση σε αυτό το ζήτημα δεν βρήκε καμία σχέση μεταξύ του καπνίσματος και του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού αλλά και αυτή είχε μειωμένη ετερογένεια και δεν περιλάμβανε πολλές μελέτες. [30] Γενικώς το κάπνισμα τσιγάρων, ένα περιβαλλοντικό πρόβλημα και ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας, συμβάλλει με την παραγωγή τοξικών ουσιών σε διάφορες φάσεις. Κυρίως περιλαμβάνει το tar και τη νικοτίνη ενώ τα βασικά του συστατικά περιλαμβάνουν τα μονοξειδίου του άνθρακα, το διοξείδιο του άνθρακα και τα νιτρικά οξείδια. Επιπροσθέτως περιλαμβάνει νιτροζαμίδες, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες αλλά και ένα μεγάλο εύρος προοξειδωτικών συστατικών και βαρέα μέταλλα όπως το νικέλιο, το κάδμιο, το αλουμίνιο, ο σίδηρος και ο υδράργυρος. Όλες αυτές οι ουσίες περνάνε τον αιματοπνευμονικό φραγμό, από εκεί στην κυκλοφορία του αίματος και από εκεί στο κυτταρικό και βιοχημικό σύστημα μεταφοράς μας και επιφέρουν πολλές διαφορετικές επιδράσεις σε πολλά όργανα του σώματός μας περιλαμβανομένου του οφθαλμού φυσικά. Πολλές έρευνες έχουν επιβεβαιώσει την αρνητική επίδραση του καπνίσματος σε πολλές παθήσεις όπως είναι αμφιβληστροειδοπάθεια, η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας ο καταρράκτης και το γλαύκωμα. Έχουν προταθεί πολλοί βιολογικοί μηχανισμοί για την συσχέτιση του καπνίσματος με το σύνδρομο



ξηρού οφθαλμού όπως το γεγονός ότι οι ελεύθερες ρίζες και τοξίνες που παράγονται από το κάπνισμα επηρεάζουν την φυσιολογική λειτουργία των οφθαλμικών κυττάρων προάγοντας την ισχαιμία την υποξία και αυξάνοντας το ρίσκο για μικροέμφρακτα μέσα στα οφθαλμικά τριχοειδή αγγεία αποτρέποντας έτσι τη ροή των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών που χρειάζεται για τη φυσιολογία του οφθαλμού μας. Η άμεση επαφή των παραγώγων αυτών του καπνίσματος προκαλεί την λιπιδική υπεροξειδωση της εξωτερικής λιπιδικής στοιβάδας στη δακρυϊκή μας στιβάδα με άμεση συνέπεια την αστάθεια της δακρυϊκής στιβάδας αλλά και την μείωση του πάχους του αντίστοιχου τμήματος, τη διάλυση της δακρυϊκής στιβάδας με άμεσο αποτέλεσμα την εξάτμιση των δακρύων μας γεγονός που συμβάλλει στα συμπτώματα ξηρού οφθαλμού. Συνεπώς αν και η σχέση αυτή μένει να εξακριβωθεί πειραματικά και μέσα από κλινικές μελέτες, η παθοφυσιολογία αποτελεί ένδειξη ότι το κάπνισμα είναι άλλο ένα πιθανό ρίσκο. [29-30]

### *ΦΑΚΟΙ ΕΠΑΦΗΣ*

Πολλές αλλαγές που γίνονται στον τρόπο ζωής ατόμων που φοράνε φακούς επαφής, μπορεί να έχουν και αντίθετες συνέπειες στην οφθαλμική υγεία. [31] Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν να μην είναι κανείς συνεπής στη φροντίδα των φακών επαφής του, να κοιμάται με τους φακούς επαφής, να κάνει φτωχές επιλογές ως προς τους φακούς που επιλέγει να φορέσει, να μη συμβουλευεται συχνά έναν ειδικό οφθαλμικής υγείας, να φοράει φακούς επαφής ακόμη και όταν δεν αισθάνεται καλά, να φοράει φακούς επαφής πολύ σύντομα μετά από μία επέμβαση, αλλά ακόμα και να φορά και φακούς επαφής όταν χρησιμοποιεί καπνό, αλκοόλ ή ακόμη και άλλες ουσίες. Τα άτομα που έχουν μια δύσκολη

οφθαλμική επιφάνεια ούτως ή άλλως, π.χ. με τραύμα ή έλκος κερατοειδούς, μπορεί να αισθανθούν χειρότερα μετά τη χρήση φακών επαφής. Η πανδημία από τον κορονοϊό του 2019 επιδείνωσε την κατάσταση για τους χρήστες φακών επαφής μέσα από τον ξηρό οφθαλμό που σχετίζεται με τη μάσκα, ενώ οι χρήστες φακών επαφής βίωσαν αυξημένη δυσκολία με την αυξημένη χρήση ψηφιακών συσκευών την αλόγιστη χρήση των αντισηπτικών χεριού αλλά και τη μειωμένη χρήση των φακών επαφής. Επιπλέον το να φορά κανείς φακούς επαφής σε δύσκολα περιβάλλοντα όπως σε παρουσία σκόνης ή άλλων χημικών όπου υπάρχει πιθανότητα ενός οφθαλμικού τραύματος για παράδειγμα σε ένα άθλημα ή δουλεύοντας με εργαλεία μπορεί να είναι προβληματική παρόλο που σε ορισμένες συνθήκες μπορεί να φανεί ακόμη και προστατευτική. Οι φακοί επαφής μπορούν να φορεθούν για να διεξάγει κανείς ένα άθλημα, να πάει στο θέατρο, σε υψηλό υψόμετρο, στην οδήγηση τη νύχτα, στο στρατό, μέχρι και στο διάστημα, αλλά χρειάζεται κανείς να αξιολογήσει την κατάσταση πριν συνταγογραφήσει φακούς επαφής για να διασφαλίσει την επιτυχή χρήση τους. Συστηματικές αναλύσεις και μετα αναλύσεις που έγιναν στους χρήστες μαλακών φακών επαφής είχαν φτωχή αποτελεσματικότητα και είναι οπωσδήποτε ένας τομέας που χρειάζεται περαιτέρω έρευνα. Παρόλα αυτά είναι δεδομένο ότι η χρήση των φακών επαφής μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής όσων τους χρειάζεται. [31]

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΝΟΥΝ ΤΑ ΡΙΣΚΑ

Συστηματική ανάλυση και μετα ανάλυση που βασίστηκε σε δημοσιοποιημένες μελέτες παρατήρησης έγινε για να εξερευνηθούν τα πιθανά ρίσκα για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, εντάσσοντας 493.630 άτομα από 48 μελέτες. [27]

Το τελικό αποτέλεσμα ήταν ότι οι παράγοντες κινδύνου για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία, το θηλυκό φύλο, την Ασιατική φυλή, τη χρήση Visual Display Terminal, το χειρουργείο του καταρράκτη, τη χρήση φακών επαφής, το πτερύγιο το γλαύκωμα, άλλα χειρουργεία του οφθαλμού, την κατάθλιψη, το μετατραυματικό στρες, την άπνοια του ύπνου, άσθμα, αλλεργίες, υπέρταση, ΣΔ, CVD, εγκεφαλικό επεισόδιο, ροζάκια, ασθένεια του θυρεοειδούς, του εντέρου, ημικρανίες, αρθρίτιδα, οστεοπόρωση, όγκους, έκζεμα και συστηματική ασθένεια. Επιπλέον η χώρα προέλευσης μπορεί να επιδρά διαφορετικά στη συσχέτιση με την ηλικία, το φύλο, το μορφωτικό επίπεδο, τη δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, τη χρήση φακών επαφής, την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδος, το χειρουργείο του οφθαλμού, την κατάθλιψη, την άπνοια του ύπνου, το άσθμα και την υπέρταση, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, τις ημικρανίες αλλά και την οστεοπόρωση. Για παράδειγμα η διαφορά του φύλου στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού μπορεί να εξηγείται από διάφορες ορμονικές επιδράσεις που έχει το φύλο στην οφθαλμική επιφάνεια αλλά και στην έκκριση από το δακρυϊκό αδένα. Το αυξημένο ρίσκο για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού μετά το χειρουργείο του καταρράκτη μπορεί να εξηγείται από την δυσλειτουργία της δακρυϊκής στιβάδας που επάγεται. Ο ρόλος της χρήσης των φακών επαφής μπορεί να εξηγείται από το γεγονός ότι η τοποθέτηση ενός φακού στον οφθαλμό μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στη δακρυϊκή στιβάδα ενώ στην προκειμένη περίπτωση το σύνδρομο ξηρού

οφθαλμού μπορεί να είναι και παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση πρωτοπαθούς πτερυγίου. Η θεραπεία του γλαυκώματος μπορεί επίσης να επάγει αλλαγές στην επιφάνεια του ματιού με αλλαγές στην έκκριση της δακρυϊκής στιβάδας με αποτέλεσμα την εμφάνιση ξηρού οφθαλμού ενώ μελέτες έχουν ήδη βρει ότι ένα χειρουργείο στον οφθαλμό μπορεί να αλλάξει την παραγωγή δακρύων στο 91% των ασθενών. Από την άλλη ο ρόλος της κατάθλιψης και του μετατραυματικού στρες εξηγείται από την δυσλειτουργία των νευροπεπτιδίων που συνδυάζεται με την παραγωγή σεροτονίνης στα δάκρυα αλλά και τους υποδοχείς σεροτονίνης στον επιπεφυκότα. Επιπλέον η άπνοια του ύπνου συνδέεται άμεσα με νευροπαθητικό πόνο που μπορεί φυσικά να συμβάλει στην πρόοδο της εμφάνισης του ξηρού οφθαλμού. Ο ρόλος του άσθματος και της αλλεργίας ως παράγοντες κινδύνου ξηρού θαλάμου μπορεί να εξηγηθεί από αντιισταμινικές και αντιφλεγμονώδεις ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του άσθματος και της αλλεργίας και που μπορεί να αποτελούν παράγοντες κινδύνου.

Μια άλλη μελέτη βρήκε ότι η υπέρταση και η κοιλιακή μαρμαρυγή συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ξηρού οφθαλμού. [32] Τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με μια άλλη προηγούμενη μετα ανάλυση που είχε πραγματοποιηθεί. Το βασικότερο χαρακτηριστικό είναι ότι η ανθυπερτασική θεραπεία είναι αυτή που μπορεί να αυξήσει το ρίσκο για ξηρό οφθαλμό και οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αντιυπερτασικά φάρμακα όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης φάνηκαν να είναι πιο προστατευμένοι από την εμφάνιση ενός συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. Επίσης η κοιλιακή μαρμαρυγή προκάλούσε μια μείωση τους αισθητήριους υποδοχείς του κερατοειδούς αλλά και στην παραγωγή των δακρύων και συνδεόταν με

αλλαγή της μεταβολικής δραστηριότητας, αλλά και με απώλεια ουσιαστικά του κυτταρικού σκελετού, όλα δηλαδή τα δεδομένα που θα μπορούσαν να επιδρούν αρνητικά στην πρόοδο του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των εγκεφαλικών επεισοδίων αλλά και των όγκων είναι επίσης ουσιαστικά οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση του συνδρόμου ξηροφθαλμίας. Επίσης, η ροζάκια είναι ένας γνωστός παράγοντας για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού λόγω των προ φλεγμονωδών επιδράσεων που επάγουν δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων αλλά και ξηρό οφθαλμό λόγω εξάτμισης. Επιπλέον μελέτες έχουν βρει ότι η θυρεοειδική ασθένεια συνδέεται με βλάβες σε οφθαλμικής επιφάνειας ακόμη και με φαινόμενο Bell και μειωμένη παραγωγή δακρύων. [33] Ο ρόλος των ημικρανιών στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού μπορεί να εξηγείται από τη φλεγμονώδη κατάσταση των ασθενών με ημικρανίες που πιθανά δραστηριοποιεί τη φλεγμονή ακόμη και στα μάτια. [34] Η φλεγμονή και η ορμονική ανισορροπία που προκαλούνται επίσης από οστεοπόρωση εξηγούν το αυξημένο ρίσκο για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού ενώ η θεραπεία του εκζέματος και άλλων συστημικών ασθενειών αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου που αξίζει να αναφέρουμε. [35] Η παραπάνω μελέτη βρήκε ότι η πιθανή συσχέτιση για το φύλο, την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, το κάπνισμα, τη χρήση φακών επαφής, την ωχροπάθεια, το χειρουργείο, την κατάθλιψη, την αϋπνία, το άσθμα, την υπέρταση αλλά και όλα όσα αναφέρονται παραπάνω μπορεί να επηρεάζεται και από την χώρα καταγωγής. [36] Το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού διανέμεται ουσιαστικά διαφορετικά στις ανατολικές και τις δυτικές χώρες αλλά ακόμη και οι πολιτικές υγείας είναι διαφορετικές και επηρεάζουν φυσικά την πρόοδό του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. Ακόμη και οι περιβαλλοντικές

συνθήκες, το κλίμα, οι διατροφολογικές συνήθειες αλλά και ο τρόπος ζωής ανάμεσα σε διαφορετικές χώρες διαφέρουν γεγονός που επηρεάζει φυσικά την πρόοδο της κάθε ασθένειας. [37]

Ενώ το σύνδρομο Sjögren είναι πιο συχνό από άλλες αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος ή ρευματοειδής αρθρίτιδα και άλλες ασθένειες, η επιστημονική και ιατρική έρευνα στο σύνδρομο Sjögren είναι αρκετά πίσω. Αυτό κυρίως αφορά τη γενετική προσέγγιση του συνδρόμου αφού η αλληλούχιση ουσιαστικά του γονιδιώματος έχει αλλάξει εντελώς την τελευταία δεκαετία την κατανόησή μας πάνω στην παθογένεια της ασθένειας. Πλέον ξέρουμε και έχουμε ταυτοποιήσει ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την ασθένεια ενώ υπάρχουν και ισχυρά στοιχεία που μας δείχνουν ομοιότητες μεταξύ του συνδρόμου με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο αλλά και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. [38]

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

### 1. Ανεπάρκεια της υδάτινης στιβάδας

1.1. Σύνδρομο Sjogren (πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές)

1.2. Σύνδρομο non- Sjogren

- Ανεπάρκεια δακρύων, πρωτοπαθής, όπως ξηρός οφθαλμός που σχετίζεται με την ηλικία, συγγενής ανεπάρκεια των δακρύων, οικογενής δυσαυτονομία ή δευτεροπαθής σε φλεγμονώδη και νεοπλασματική διήθηση του δακρυϊκού αδένου, σε σύνδρομο επίκτητης ανεπάρκειας, σε νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή σε βλάβη του δακρυϊκού αδένου ή του δακρυϊκού νεύρου.
- Απόφραξη εκφορητικών πόρων δακρυϊκού αδένου, σε τράχωμα, ουλώδες πεμφιγοειδές, χημική βλάβη, σύνδρομο Stevens-Johnson.
- Μειωμένη αντανακλαστική έκκριση, αισθητική σε χρήση φακών επαφής, διαβήτη, διαθλαστική χειρουργική επέμβαση, νευροτροφική κερατίτιδα, ή νευρική βλάβη σε βλάβη έβδομου κρανιακού νεύρου και σε συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα.  
[8,16,17]

### 2. Αυξημένη εξάτμιση

#### 2.1 Ενδογενής

- Ανεπάρκεια μείβομιανών αδένων, σε οπίσθια βλεφαρίτιδα, ροδόχρου ακμή
- Διαταραχές της βλεφαρικής σχισμής σε υπερβολική έκθεση σκληρού, ανάσπαση βλεφάρου, πρόπτωση, πάρεση προσωπικού νεύρου

- Μικρή συχνότητα βλεφαρισμών, σε νόσο Parkinson, παρατεταμένη χρήση οθόνης υπολογιστή, διάβασμα, παρακολούθηση τηλεόρασης.
- Επίδραση φαρμάκων όπως αντιισταμινικά, β- αποκλειστές, αντισπασμωδικά διουρητικά. [8,16,17]

## 2.2 Εξωγενής

- Ανεπάρκεια βιταμίνης Α
- Τοπικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της επίδρασης των συντηρητικών
- Χρήση φακών επαφής
- Νόσος της οφθαλμικής επιφάνειας όπως αλλεργική επιπεφυκίτιδα [8,16,17]

## **Σύνδρομο Sjogren**

Το σύνδρομο Sjögren είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική φλεγμονή και καταστροφή των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων, καθώς και άλλων εξωκρινών οργάνων. Η κλασική κλινική τριάδα περιλαμβάνει: ξηρούς οφθαλμούς, ξηροστομία και διόγκωση παρωτίδων αλλά συχνά εμφανίζονται και άλλα ευρήματα, τα οποία μπορεί να προσβάλλουν όλα τα οργανικά συστήματα. [8]

Η πάθηση ταξινομείται ως πρωτοπαθής όταν είναι μεμονωμένη και δευτεροπαθής όταν σχετίζεται με άλλη νόσο, συνήθως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren προσβάλλει τις γυναίκες συχνότερα από τους άνδρες. Κριτήρια



ρευματολογίας για τη διάγνωση του συνδρόμου σε ασθενείς με ενδεικτική κλινική εικόνα είναι:

- θετικά αντισώματα αντι-SSA ή αντι-SSB ή θετικό ρευματοειδή παράγοντα σε συνδυασμό με σημαντικά θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα.
- Χρώση της οφθαλμικής επιφάνειας πάνω από ένα δεδομένο βαθμό.
- Στη βιοψία σιελογόνου αδένου εστιακή λεμφοκυτταρική σιαλαδενίτιδα καθορισμένης έκτασης, το τελευταίο κριτήριο είναι και το πιο καθοριστικό στη διαφορική μας διάγνωση κατά την κλινική πράξη.

Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αλλά παλαιότερα κριτήρια είναι πιο εκτεταμένα και περιέχουν περισσότερα κλινικά ευρήματα, αλλά τα αποτελέσματά τους είναι ουσιαστικά συμβατά με τα παραπάνω.

Οι θεραπευτικές επιλογές για το σύνδρομο Sjögren περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωματικών θεραπειών για τον ξηρό οφθαλμό, για την ξηροστομία και για τις άλλες εκδηλώσεις, όπως διεγερτικά των σιελογόνων αδένων, δηλαδή από του στόματος πιλοκαρπίνη, και σε μερικές περιπτώσεις ανοσοκατασταλτικά και βιολογικούς παράγοντες όπως το rituximab. [8,38]

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα πιο συχνά οφθαλμικά συμπτώματα είναι η αίσθηση ξηρότητας, ξένου σώματος και καύσου που χαρακτηριστικά επιδεινώνεται με την πάροδο της ημέρας. Νηματώδες έκκριμα, παροδικό θάμβος όρασης, ερυθρότητα και εφελκίδες στα βλέφαρα εμφανίζονται επίσης συχνά. Σπανίως υπάρχει απουσία συναισθηματικής ή αντιδραστικής δακρύρροιας. Τα συμπτώματα της ξηράς κερατοεπιπεφυκίτιδας συχνά επιδεινώνονται από την έκθεση σε συνθήκες που συνδέονται με αυξημένη εξάτμιση των δακρύων, όπως είναι ο κλιματισμός ο άνεμος και η κεντρική θέρμανση, ή σε παρατεταμένο διάβασμα ή χρήση οθόνης όπου η συχνότητα των βλεφαρισμών μειώνεται. [8]

## Σημεία

- Οπίσθια σμηγματορροϊκή βλεφαρίτιδα με δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων υπάρχει συχνά,
- Επιπεφυκότας:
  1. ερυθρότητα,
  2. χρώση με φλουροσεΐνη και ερυθρό της Βεγγάλης,
  3. κερατινοποίηση,
  4. η χάλαση του επιπεφυκότα είναι ένα συχνό επακόλουθο, καθώς και ένας παράγοντας επιδείνωσης του χρόνιου ερεθισμού του ξηρού οφθαλμού, σε βαθμό που να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος. Αυτό βέβαια συμβαίνει επίσης και σε άλλες νόσους της οφθαλμικής επιφάνειας
- Δακρυϊκό φιλμ

Στο φυσιολογικό οφθαλμό, καθώς διασπάζεται το δακρυϊκό φιλμ διεισδύουν λιπίδια στη βλεννώδη στιβάδα αλλά ξεπλένονται.

Αντίθετα στον ξηρό οφθαλμό η επιμολυσμένη από λιπίδια βλέννα συσσωρεύεται στη δακρυϊκή στιβάδα ως σωματίδια και κατάλοιπα, τα οποία μετακινούνται με κάθε βλεφαρισμό.

Ο δακρυϊκός μηνίσκος στο βλεφαρικό χείλος αποτελεί ένα αδρό μέτρο του όγκου του ύδατος στη δακρυϊκή στιβάδα, διότι στο φυσιολογικό οφθαλμό ο μηνίσκος είναι 0,2 έως 0,4 χιλιοστά σε ύψος αλλά στον ξηρό οφθαλμό γίνεται λεπτός ή και απουσιάζει.

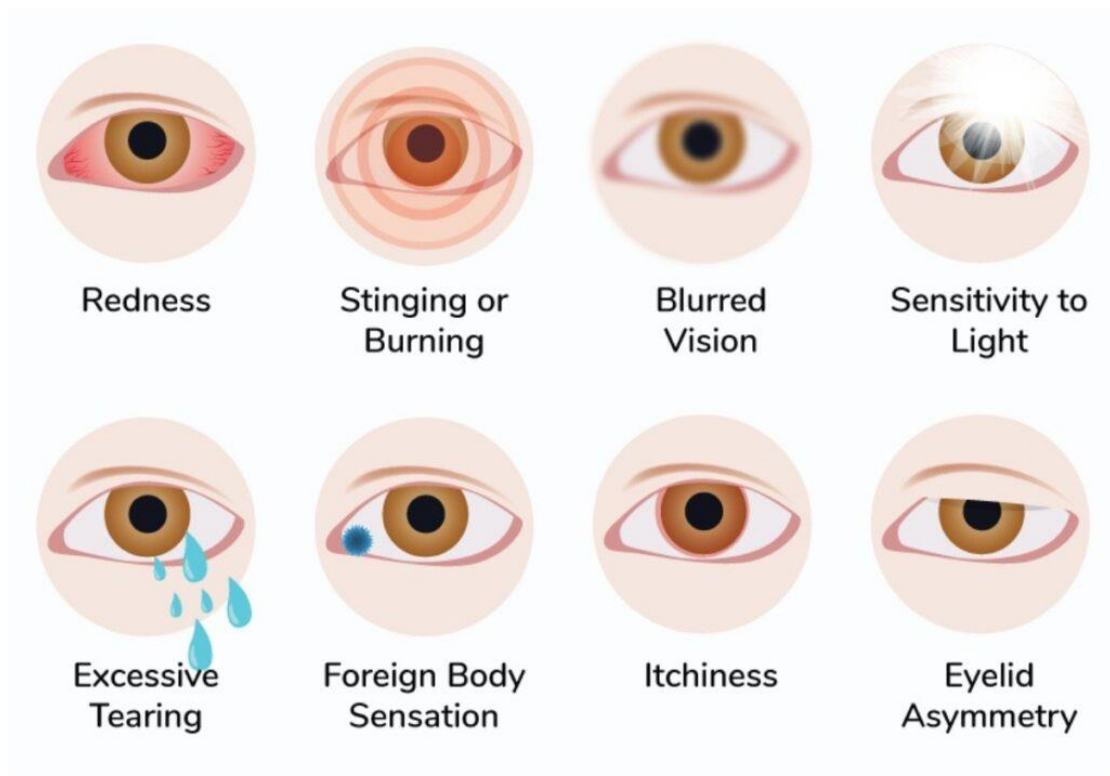
- Κερατοειδής

Στικτές επιθηλιακές διαβρώσεις οι οποίες χρωματίζονται καλώς με φλουροσεΐνη.

Τα νημάτια αποτελούνται από ταινίες βλέννας και συγκριμάτων, όπως επιθηλιακά κύτταρα που έχουν από αποπέσει και τυπικά προσφύονται με το ένα άκρο τους στην επιφάνεια του κερατοειδούς. Χρωματίζονται καλώς με ερυθρό της Βεγγάλης, αλλά λιγότερο με τη φλουροσεΐνη.

Σε σοβαρό ξηρό οφθαλμό μπορεί να εμφανιστούν βλεννώδεις πλάκες με παρόμοια συστατικά. Αποτελούνται από ημιδιαφανείς, λευκόφαιες, συχνά ελαφρώς επηρμένες βλάβες ποικίλου μεγέθους.

Οι επιπλοκές μπορεί να είναι απειλητικές για την όραση και περιλαμβάνουν τη διάσπαση του επιθηλίου, τήξη, διάτρηση και βακτηριακή κερατίτιδα. [8,16,17]



*Εικόνα 9: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ [39]*

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στόχος της διερεύνησης είναι η επιβεβαίωση και η ποσοτικοποίηση της κλινικής διάγνωσης του ξηρού οφθαλμού. Δυστυχώς, αν και η συμπτωματολογία της πάθησης είναι δεδομένη, η επαναληψιμότητα των κλινικών δοκιμασιών είναι πτωχή, όπως και η συσχέτιση ανάμεσα στα συμπτώματα και στα αποτελέσματα των δοκιμασιών. Η αξιοπιστία των δοκιμασιών βελτιώνεται με την αύξηση της σοβαρότητας του ξηρού οφθαλμού. Οι δοκιμασίες προσμετρούν τις ακόλουθες παραμέτρους:

- ✓ Σταθερότητα του δακρυϊκού φιλμ σύμφωνα με το χρόνο διάσπασης,
- ✓ Παραγωγή δακρύων (Schirmer, εξαφάνιση φλουροσεΐνης και ωσμωτικότητα δακρύων)
- ✓ Νόσος οφθαλμικής επιφάνειας (με χρώση κερατοειδούς και κυτταρολογική εξέταση)

Δεν υπάρχει κλινική δοκιμασία που να επιβεβαιώνει τη διάγνωση του ξηρού οφθαλμού λόγω της εξάτμισης. Για το λόγο αυτό, πρόκειται για υποθετική διάγνωση η οποία βασίζεται στην παρουσία των σχετιζόμενων κλινικών ευρημάτων. [8,16,17]

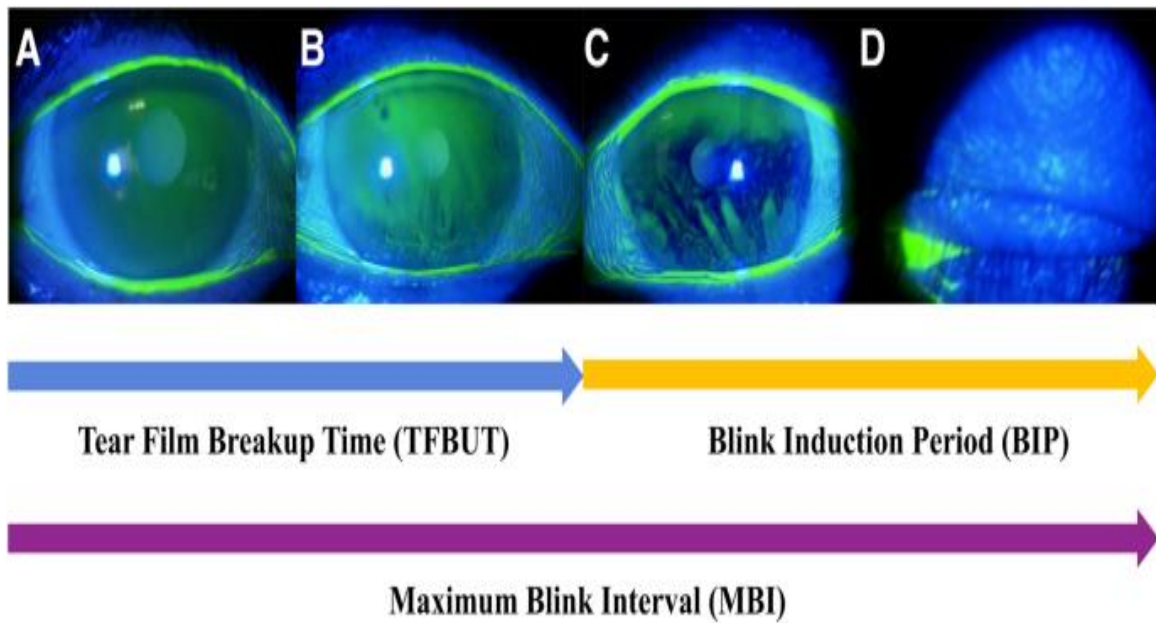
Έχει προταθεί οι δοκιμασίες να εκτελούνται με την ακόλουθη σειρά, καθώς η χάρτινη ταινία του Schirmer μπορεί να προκαλέσει βλάβη στην οφθαλμική επιφάνεια και χρώση.

### 1. Χρόνος διάσπασης του δακρυϊκού φιλμ.

Ο χρόνος διάσπασης του δακρυϊκού φιλμ είναι παθολογικός στην ανεπάρκεια της υδάτινης στοιβάδας των δακρύων και στις διαταραχές των μείβομιανών αδένων. Μετράται ως εξής.

Φλουροσεΐνη 2% ή εμποτισμένη ταινία φλουροσεΐνης, ενυδατωμένη με φυσιολογικό ορό χωρίς συντηρητικά ενσταλάζεται ή τοποθετείται αντίστοιχα στο κάτω κόλπωμα. Ζητείται έπειτα από τον ασθενή να βλεφαρίσει μερικές φορές. Το δακρυϊκό φιλμ ξεετάζεται στη σχισμοειδή λυχνία με ευρεία δέσμη χρησιμοποιώντας το φίλτρο του μπλε του κοβαλτίου. Μετά από ένα διάστημα, μαύρες κηλίδες ή γραμμές εμφανίζονται στο κεχρωσμένο με φλουροσεΐνη δακρυϊκό φιλμ, υποδεικνύοντας το σχηματισμό ξηρών περιοχών. Ο χρόνος διάσπασης του δακρυϊκού φιλμ είναι το διάστημα μεταξύ του τελευταίου βλεφαρισμού και της εμφάνισης της πρώτης τυχαία κατανεμημένης ξηρής κηλίδας. Ο χρόνος μικρότερος από 10 δευτερόλεπτα είναι ύποπτος.

Η ανάπτυξη ξηρών κηλίδων στην ίδια πάντα θέση μπορεί να υποδηλώνει μια τοπική ανωμαλία της επιφάνειας του κερατοειδούς όπως νόσο της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου παρά μια ενδογενή αστάθεια της στιβάδας των δακρύων.[8]



*Εικόνα 10: ΧΡΟΝΟΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΑΚΡΥΪΚΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ, ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ [40]*

## 2. Δοκιμασία Schirmer

Η δοκιμασία Schirmer αποτελεί μια χρήσιμη εκτίμηση της παραγωγής του υδάτινου στοιχείου των δακρύων.

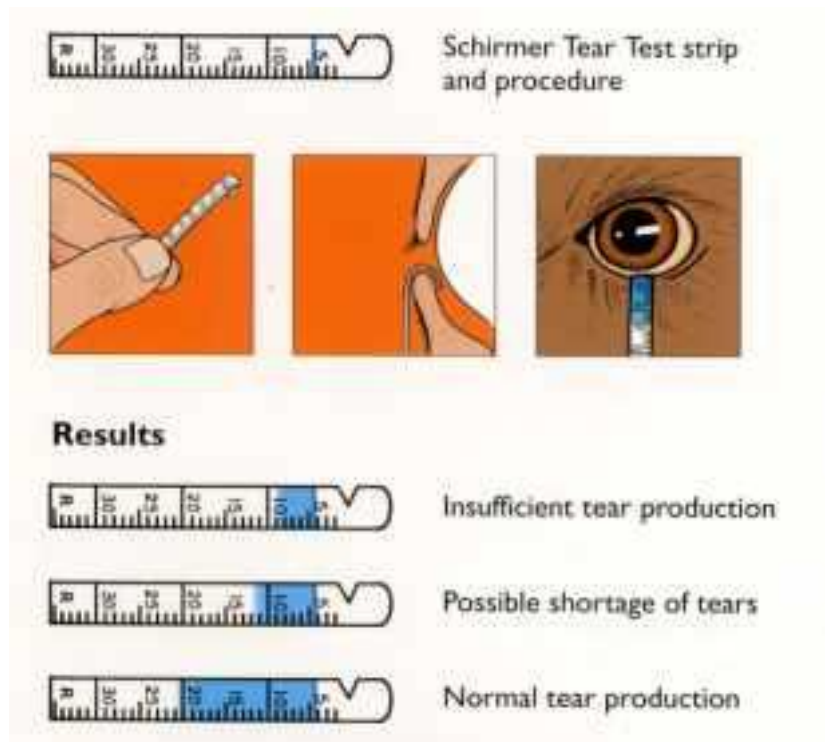
Η εξέταση περιλαμβάνει τη μέτρηση του ποσού διαβροχής ενός ειδικού διηθητικού χαρτιού με 5 χιλιοστά πλάτος και 35 χιλιοστά μήκος. Η εξέταση μπορεί να γίνει με ή χωρίς τοπική αναισθησία. Θεωρητικά όταν πραγματοποιείται με αναισθητικό μετράται η βασική έκκριση και χωρίς αναισθητικό μετράται η συνολική βασική και η αντανακλαστική έκκριση. Στην πράξη, ωστόσο, το τοπικό αναισθητικό δεν μπορεί να εξουδετερώσει όλα τα αισθητικά και ψυχολογικά ερεθίσματα της αντιδραστικής έκκρισης. Η εξέταση πραγματοποιείται ως εξής:

Η περίσσεια δακρύων απομακρύνεται προσεκτικά. Εάν ενσταλαχτεί τοπικό αναισθητικό η περίσσεια του πρέπει να απομακρύνεται από το κάτω κόλπωμα με απορροφητικό χαρτί. Το διηθητικό χαρτί διπλώνεται σε σημείο χιλιοστού από το ένα άκρο και τοποθετείται στη συμβολή του μέσου και του έξω τριτημορίου του κάτω βλεφάρου προσεκτικά έτσι ώστε να μην αγγίζει τον κερατοειδή ή τις βλεφαρίδες. Ζητείται από τον ασθενή να κρατήσει τα μάτια του απαλά κλειστά και ύστερα από 5 λεπτά το διηθητικό χαρτί αφαιρείται και μετράται το μήκος της διαβροχής από το σημείο αναδίπλωσης.

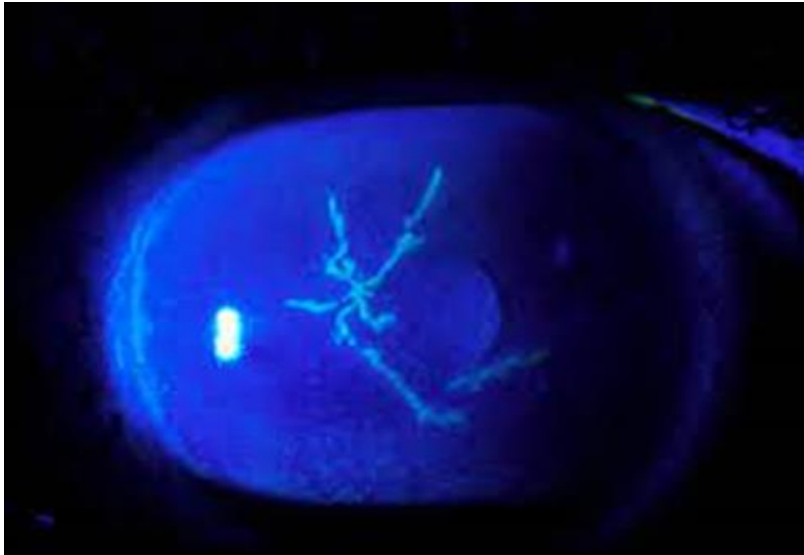
Εάν το μήκος της διαβροχής είναι μικρότερο από τα 10 χιλιοστά μετά από 5 λεπτά χωρίς αναισθητικό ή μικρότερο από 6 χιλιοστά με αναισθητικό, τότε θεωρείται παθολογικό. Τα αποτελέσματα μπορεί να ποικίλουν και μια μεμονωμένη δοκιμασία Schirmer δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μοναδικό



κριτήριο για τη διάγνωση του ξηρού οφθαλμού, όμως οι επαναλαμβανόμενες παθολογικές δοκιμασίες θα ήταν ισχυρή υποψία.[8]



Εικόνα 11: ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΟΥ SCHIRMER TEST ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ [41]



*Εικόνα 12: ΧΡΩΣΗ ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΜΕ ΦΛΟΥΡΟΣΕΪΝΗ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕ ΜΠΛΕ ΤΟΥ ΚΟΒΑΛΤΙΟΥ ΣΤΗ ΣΧΙΣΜΟΕΙΔΗ ΛΥΧΝΙΑ ΣΕ ΚΕΡΑΤΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΤΟΝ HSV. [42]*

### 3. Χρώση της οφθαλμικής επιφάνειας

- Η φλουροσεΐνη χρωματίζει το επιθήλιο του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα, όπου υπάρχει αρκετή βλάβη που να επιτρέπει στη χρωστική να εισχωρήσει στους ιστούς.
- Το ερυθρό της Βεγγάλης είναι μια χρωστική που βάφει τα νεκρά ή αποπτωτικά επιθηλιακά κύτταρα που έχουν υποστεί απώλεια ή αλλοίωση της βλεννώδους στιβάδας. Τα νημάτια και οι πλάκες του κερατοειδούς επισημαίνονται επίσης καλύτερα με τη χρωστική αυτή, ενώ η χρήση ανέρυθρου φίλτρου μπορεί να βοηθήσει στην απεικόνισή τους. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάλυμα 1% ερυθρού της Βεγγάλης ή μια εμποτισμένη ταινία. Η χρωστική είναι πιθανό να προκαλέσει έντονο αίσθημα νυγμού που μπορεί να διαρκέσει έως και μία ημέρα ιδίως σε ασθενείς με σοβαρή ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα. Για να ελαττωθεί ο ερεθισμός πρέπει να χρησιμοποιείται μια πολύ μικρή σταγόνα χρωστικής και αμέσως μετά να ενσταλάσσεται μια σταγόνα αναισθητικού και η περίσσεια να ξεπλένεται με φυσιολογικό ορό.
- Το πράσινο της λισαμίνης χρωματίζει με τρόπο παρόμοιο με το ερυθρό της Βεγγάλης αλλά προκαλεί λιγότερο ερεθισμό και για αυτό προτιμάται.

Η κατανομή της χρώσης μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση:

- χρώση στη μεσοβλεφάρια περιοχή του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα είναι συχνή σε ανεπάρκεια της υδάτινης στοιβάδας,
- χρώση του ανώτερου επιπεφυκότα μπορεί να υποδεικνύει κερατοεπιπεφυκίτιδα του άνω σκληροκερατοειδούς ορίου,
- χρώση του κατώτερου κερατοειδούς και επιπεφυκότα υπάρχει συχνά σε ασθενείς με βλεφαρίτιδα ή έκθεση της περιοχής αυτής.[8]

Αξίζει ωστόσο να αναφέρουμε και τις άλλες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται σπανιότερα στην κλινική πράξη:

- η δοκιμασία κάθαρσης της φλουροσεΐνης και ο δείκτης λειτουργίας των δακρύων μπορούν να εκτιμηθούν τοποθετώντας 5 μl φλουροσεΐνης στην οφθαλμική επιφάνεια και υπολογίζοντας την υπολειπόμενη χρωστική σε μια ταινία Schirmer που τοποθετείται στο κροταφικό τμήμα του κάτω βλεφαρικού χείλους και συγκεκριμένα διαστήματα. Καθυστερημένη κάθαρση παρατηρείται σε όλες τις καταστάσεις ξηρού οφθαλμού.
- Τεχνικές υπολογισμού της ωσμωτικότητας της δακρυϊκής στιβάδας είναι διαθέσιμες, αλλά αυτό μπορεί να είναι ένα ιδιαίτερος ακριβό διαγνωστικό μέσο.
- Μετρήσεις στις συστάσεις των δακρύων. Δείγματα δακρύων μπορούν να αναλυθούν για την παρουσία δεικτών που είναι γνωστό ότι μπορεί να αυξάνονται όπως η μεταλλοπρωτεΐνωση- 9 ή και να μειώνονται, όπως η λακτοφερρίνη στον ξηρό οφθαλμό.
- Η δοκιμασία του νήματος ερυθρού της φαινόλης χρησιμοποιεί ένα νήμα εμποτισμένο με χρωστική ευαίσθητη στις αλλαγές του pH. Το άκρο του νήματος τοποθετείται στο κάτω βλέφαρο και το μήκος του νήματος που έχει διαβραχεί (η χρωστική μετατρέπεται από κίτρινη σε ερυθρή εντός των δακρύων ) μετράται μετά από 15 δευτερόλεπτα. Τιμή 6 χιλιοστά είναι παθολογική. Είναι παρόμοια με τη δοκιμασία Schirmer, αλλά απαιτεί λιγότερο χρόνο.
- Η μέτρηση του δακρυϊκού μηνίσκου είναι μια τεχνική που υπολογίζει το ύψος και άρα και τον όγκο του δακρυϊκού μηνίσκου του κάτω βλεφάρου,

- Η κυτταρολογία μπορεί να υπολογίσει τον αριθμό των καλυκοειδών κυττάρων. [8,16,17]

## ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η ξηροφθαλμία μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες επιπλοκές και συμπτώματα που επηρεάζουν την οφθαλμική υγεία και την άνεση του ασθενούς. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη ξηροφθαλμία περιλαμβάνουν:

1. Ερεθισμός και εξωτερικές παρενέργειες: Η ξηροφθαλμία μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των ματιών, ερυθρότητα και ευαισθησία στο φως. Οι ασθενείς μπορεί να περιγράψουν αίσθημα ξένου σώματος (όπως άμμος στο μάτι) και ενοχλήσεις. [8]

2. Επιδείνωση της όρασης: Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ξηροφθαλμία μπορεί να προκαλέσει προσωρινή επιδείνωση της όρασης. Οι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίζουν δυσκολία στην εστίαση και την αντίληψη των αντικειμένων. [43]

3. Φλεγμονές και λοιμώξεις: Η ξηροφθαλμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονών και λοιμώξεων των ματιών, καθώς η έλλειψη επαρκούς υγρασίας μπορεί να δημιουργήσει καλύτερες συνθήκες για την ανάπτυξη μικροοργανισμών. [8]

4. Δυσκολία στην τοποθέτηση φακών επαφής: Οι άνθρωποι που φορούν φακούς επαφής μπορεί να αντιμετωπίζουν δυσκολία στην τοποθέτηση τους λόγω της ξηροφθαλμίας, καθώς οι φακοί μπορεί να επιδεινώσουν την ξηρότητα των ματιών. [44]

5. Δυσφορία κατά την προβολή υπολογιστή: Οι άνθρωποι που εργάζονται πολλές ώρες μπροστά σε υπολογιστή μπορεί να αντιμετωπίζουν αυξημένη ξηρότητα των ματιών και δυσφορία λόγω της μείωσης της συχνότητας της βλεφαρικής κίνησης. [44]

6. Επηρεασμένη ποιότητα ζωής: Η ξηροφθαλμία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής, καθώς οι ενοχλήσεις και τα συμπτώματα μπορεί να περιορίζουν τις καθημερινές δραστηριότητες και την άνεση των ατόμων. [43]

7. Επίσης οι ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren έχουν αυξημένο ρίσκο για την εμφάνιση λεμφώματος non Hodgkin. Ωστόσο οι ασθενείς αυτοί δεν είναι ξεκάθαρο εάν έχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση όλων των κακοηθειών. Ο βασικός σκοπός των ερευνών αυτή τη στιγμή είναι να ερευνήσουν αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ συνδρόμου Sjögren κυρίως με αιματολογικές κακοήθειες εκτός του λεμφώματος μέσα από συστηματικές αναλύσεις και μετα αναλύσεις. Δυστυχώς φαίνεται σε μετα ανάλυση ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Sjögren έχουν αυξημένο κίνδυνο γενικά για εμφάνιση αιματολογικών κακοηθειών αλλά και συμπαγών όγκων. [45]



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

Οι υποκείμενες αιτιολογικές εξεργασίες του ξηρού οφθαλμού γενικά είναι μη αντιστρεπτές οπότε η αντιμετώπιση στρέφεται γύρω από τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την παρεμπόδιση δημιουργίας βλάβης της οφθαλμικής επιφάνειας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν θεραπευτικές επιλογές που αντιστοιχούν στο επίπεδο σοβαρότητας της νόσου και εφαρμόζονται με μια βαθμονομημένη προσέγγιση κατά την οποία η μετάβαση στο επόμενο επίπεδο γίνεται εφόσον τα προηγούμενα μέτρα δεν επαρκούν πλέον.

### Επίπεδο 1

- Εκπαίδευση και διαιτητικές, περιβαλλοντικές τροποποιήσεις:
  - Θέτουμε ρεαλιστικό πλάνο για τον ασθενή και τονίζουμε ότι πρέπει να το ακολουθήσει με συνέπεια,
  - Εκτίμηση του τρόπου ζωής: είναι υψηλή η σημασία του βλεφαρισμού κατά τη διάρκεια της ανάγνωσης, της παρακολούθησης τηλεόρασης ή της χρήσης οθόνης υπολογιστή η οποία θα πρέπει να προσανατολίζεται κάτω από το επίπεδο του οφθαλμού. ώστε να ελαχιστοποιείται το μέγεθος της μεσοβλεφάριας σχισμής και ειδικά η εκτίμηση του τρόπου χρήσης φακών επαφής.
  - Έλεγχος των περιβαλλοντικών συνθηκών, μια αύξηση της υγρασίας μπορεί να είναι εφικτή για κάποιους.
  - Βοηθήματα για την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων εμπορικά διαθέσιμα από τους κατασκευαστές ή αυτοσχέδια βοηθήματα πρέπει να συνιστώνται σε ασθενείς με μειωμένες δεξιότητες.

- Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι ότι οι διαθλαστικές επεμβάσεις με laser ίσως επιδεινώσουν τα συμπτώματα.
- Έλεγχος της συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής προκειμένου να αποκλειστούν τυχόν επιβαρυντικές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και να αρθούν οι υπεύθυνοι παράγοντες. Διακοπή των τοξικών και με προσθήκη συντηρητικών τοπικών φαρμάκων, αν αυτό είναι δυνατό
- Τεχνητά υποκατάστατα δακρύων συμπεριλαμβανομένων των γελών και αλοιφών. Κάποιοι προτείνουν η χρήση σταγόνων με συντηρητικά να ανήκει στο επίπεδο 1 και ορίζουν τη χρήση σταγόνων χωρίς συντηρητικά ως μέτρο θεραπείας του επιπέδου αυτού. Η βλεννολυτικοί παράγοντες μπορεί να έχουν ειδική ένδειξη για ορισμένους ασθενείς
- Θεραπεία παθήσεων των βλεφάρων περιλαμβάνει βασικά μέτρα όπως θερμά επιθέματα και υγιεινή των βλεφάρων για τη βλεφαρίτιδα. Το ενδεχόμενο επανορθωτικής επέμβασης στα βλέφαρα (σε εντρόπιο, εκτρόπιο, υπερβολική χαλάρωση βλεφάρου, έκθεση σκληρού) μπορεί να εφαρμοστεί ως πρώιμο μέτρο. Λαγόφθαλμος κατά τη διάρκεια της νύχτας μπορεί να αντιμετωπιστεί με σύγκλειση των βλεφάρων με ταινία κατά την κατάκλιση. Εφαρμογή γυαλιών κολύμβησης κατά τη διάρκεια του ύπνου ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις με κροταφική ταρσορραφή.

## Επίπεδο 2

- Υποκατάστατα δακρύων χωρίς συντηρητικά ταξινομούνται ως θεραπεία δευτέρου επιπέδου από κάποιους ειδικούς

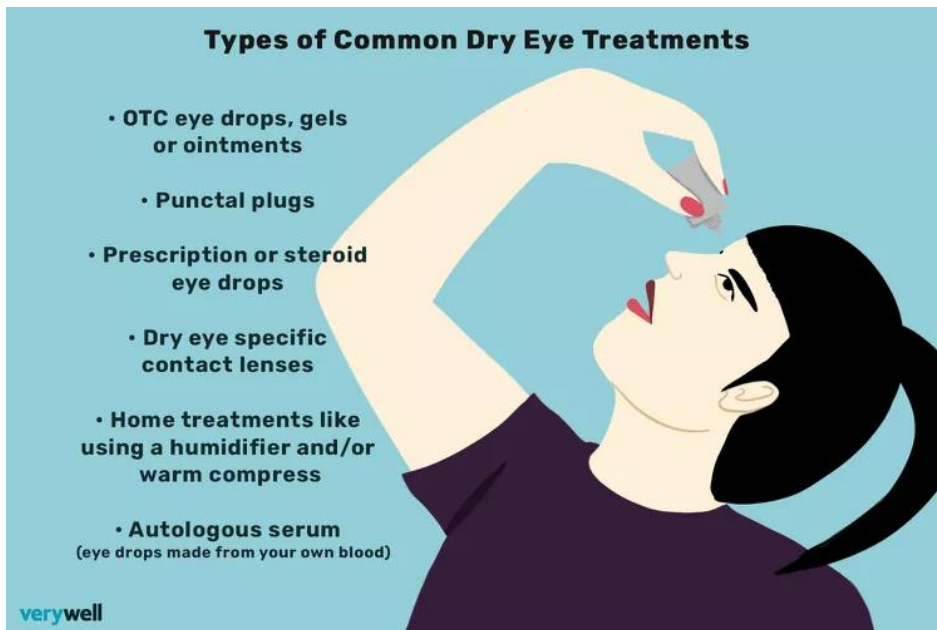
- Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες όπως τοπικά στεροειδή, χορηγούμενα από του στόματος ω-λιπαρά οξέα και άλλοι παράγοντες όπως η τοπική κυκλοσπορίνη.
- Τετρακυκλίνες για μείβομιανίτιδα, ροδόχρου ακμή
- Βύσματα δακρυϊκών σημείων
- Ουσίες που παράγουν την έκκριση δακρύων όπως η πιλοκαρπίνη η σεβιμελίνη, η ρεβαμιπίδη
- ειδικά γυαλιά διατήρησης της υγρασίας και γυαλιά με πλευρικά προστατευτικά πετάσματα

### Επίπεδο 3

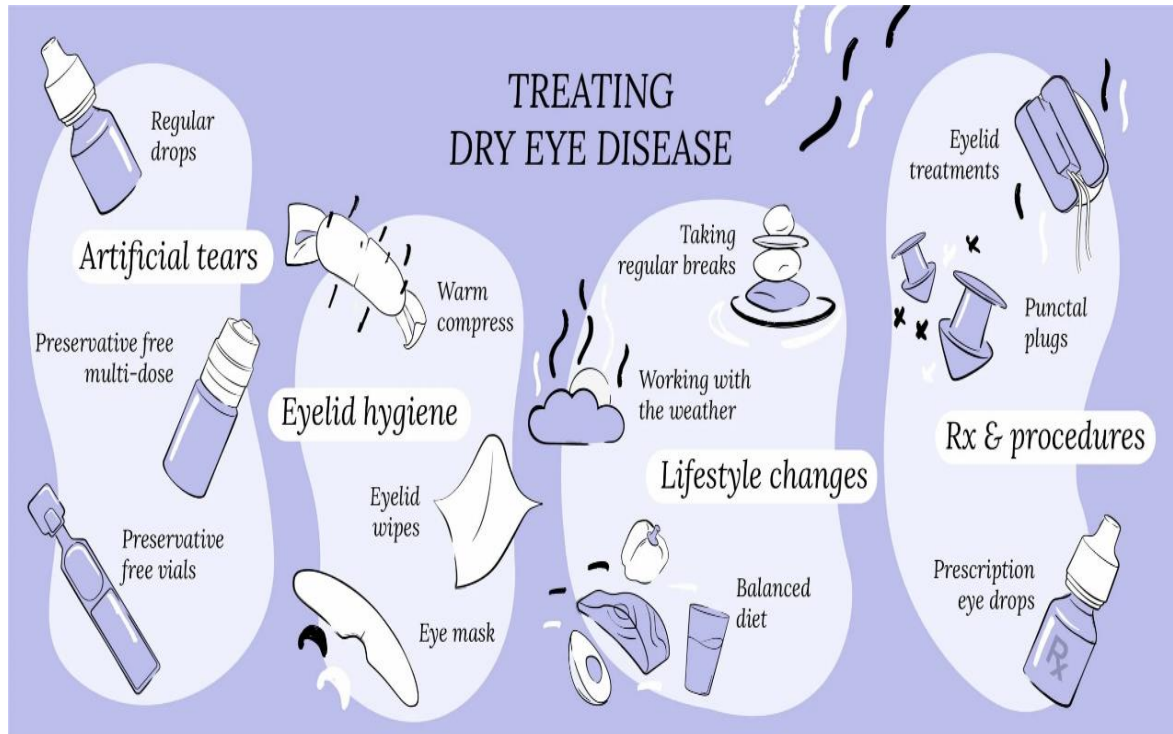
- Οφθαλμικές σταγόνες από αυτόλογο ορό ή όρος ομφαλικού αίματος
- Φακοί επαφής
- Μόνιμη απόφραξη δακρυϊκών σημείων

### Επίπεδο 4

- Συστηματική χορήγηση αντιφλεγμονωδών παραγόντων
- Χειρουργείο:  
χειρουργική βλεφάρων όπως ταρσορραφή, αυτομεταμόσχευση σιελογόνου αδένου, μεταμόσχευση βλεννογόνου μεμβράνης ή αμνιακής μεμβράνης για τις επιπλοκές από τον κερατοειδή. [8,16,17]



Εικόνα 13: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ ΚΟΙΝΩΝ ΟΦΘΑΛΜΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ [46]



Εικόνα 14: ΤΑ ΒΑΣΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ [47]

## ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΔΑΚΡΥΩΝ

Τα υποκατάστατα δακρύων έχουν μια σχετικά απλή σύσταση, η οποία δεν μπορεί να προσεγγίσει τα περίπλοκα συστατικά και τη δομή του φυσιολογικού δακρυϊκού φιλμ. Η χορήγηση τους είναι περιοδική και όχι συνεχής. Σχεδόν όλα βασίζονται στην αντικατάσταση της υδάτινης στοιβάδας. Δεν υπάρχουν υποκατάστατα για τη βλεννώδη στιβάδα. Η παραφίνη προσεγγίζει μόνο τη δράση των λιπιδίων των δακρύων. Ιδανική συχνότητα ενστάλαξης ποικίλλει ανάλογα με τον παράγοντα και τη σοβαρότητα της νόσου.[2]

Σταγόνες και γέλες : Υπάρχει διαθέσιμη μεγάλη ποικιλία σκευασμάτων. Κανένας παράγοντας ή κατηγορία σκευασμάτων δεν έχει επιδείξει ανωτερότητα, ενώ συγκεκριμένοι παράγοντες συχνά προτιμώνται από ορισμένους ασθενείς χωρίς αυτό να μπορεί να εξηγηθεί.

- Παράγωγα σελλουλόζης, όπως υπορομελλόζη, μεθυλσελλουλόζη είναι κατάλληλες για ήπιες περιπτώσεις
- Οι γέλες καρβομερών προσκολλώνται στην οφθαλμική επιφάνεια, αυξάνοντας έτσι τη διάρκεια δράσης τους, αλλά κάποιοι ασθενείς ενοχλούνται από ήπια θόλωση στην όραση τους.
- Άλλοι παράγοντες είναι η πολιβυνιλική αλκοόλη, η οποία έχει αυξημένη διάρκεια παραμονής και είναι χρήσιμη σε ανεπάρκεια βλεννίνης, το υαλουρονικό νάτριο, η ποβιδόνη, η γλυκερίνη, η προπυλενογλυκόλη, το πολυσορβικό και άλλα.
- Οι δικουαφοσόλη είναι ένας νεότερος παράγοντας που λειτουργεί ως τοπικός παράγοντας που προάγει την έκκριση.[8]

Αλοιφές: που περιέχουν παράγωγα πετρελαίου (παραφίνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια του ύπνου συμπληρωματικά με τη χορήγηση σταγόνων ή γέλης κατά τη διάρκεια της μέρας. Η χρήση τους κατά τη διάρκεια της μέρας δεν είναι δυνατή, λόγω της έντονης θόλωσης που προκαλούν. Επιπροσθέτως, ορισμένοι κλινικοί ιατροί δεν τη συνταγογραφούν για παρατεταμένη χρήση.[8]

Τα spray των βλεφάρων: εφαρμόζονται σε κλειστούς οφθαλμούς και τυπικά περιέχουν λιποσωμικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να σταθεροποιήσουν τη δακρυϊκή στιβάδα και να μειώσουν την εξάτμιση.[8]

Τα ενθέματα τεχνητών δακρύων: τοποθετούνται 1-2 φορές την ημέρα παρέχοντας παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας και προτιμώνται από ορισμένους ασθενείς. [8]

Βλεννολυτικοί παράγοντες: Οι σταγόνες ακετυλοκυστεΐνης 5% μπορεί να είναι χρήσιμες σε ασθενείς με νημάτια κερατοειδούς ή βλεννώδεις πλάκες που διαλύει η ακετυλοκυστεΐνη. Κατά την ενστάλαξη μπορεί να προκαλέσει αίσθημα νυγμού. Η ακετυλοκυστεΐνη είναι δύσοσμη και έχει περιορισμένο χρόνο ζωής. Χρήσιμη μπορεί να είναι και η μηχανική απομάκρυνση των νηματίων[8]

Τα συντηρητικά μπορεί να αποτελούν μια εν δυνάμει πηγή τοξικότητας ιδίως μετά από αποκλεισμό των δακρυϊκών σημείων. Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα πολυάριθμα σκευάσματα σταγόνων χωρίς συντηρητικά, συμπεριλαμβανομένων και μερικών προϊόντων πολλαπλών δόσεων και γενικά θα πρέπει η χρήση τους να προτιμάται σε σχέση με σκευάσματα που περιέχουν συντηρητικά σε οποιαδήποτε στάδιο ξηρότητας ή στις περιπτώσεις που γίνεται ενστάλαξη περισσότερες από 3-4 φορές την ημέρα. Αν είναι δυνατόν, σε

ασθενείς με ξηρό οφθαλμό θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επίσης σκευάσματα χωρίς συντηρητικά, όταν απαιτούνται και άλλοι τοπικοί φαρμακευτικοί παράγοντες όπως για τη θεραπεία γλαυκώματος. Νεότερα συντηρητικά, όπως το Polyquad και το Purite φαίνεται να έχουν χαμηλότερη τοξικότητα στην οφθαλμική επιφάνεια από παλαιότερους παράγοντες, όπως το χλωριούχο βενζαλκόνιο.[8,16,17]

#### ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΔΑΚΡΥΪΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ

Ο αποκλεισμός των δακρυϊκών σημείων ελαττώνει την αποχέτευση και έτσι διατηρεί τα φυσικά δάκρυα αλλά επιμηκύνει και την επίδραση των τεχνητών δακρύων. Είναι μεγαλύτερη σημασία στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί στην συχνή ενστάλαξη τοπικών παραγόντων.

Ο **προσωρινός** αποκλεισμός μπορεί να επιτευχθεί με την ένθεση βυσμάτων κολλαγόνου εντός των σωληναρίων. Αυτά αποσυντίθεται μέσα σε λίγες εβδομάδες. Σκοπός είναι να βεβαιωθεί ότι δεν θα προκληθεί επιφορά μετά από ένα μόνιμο αποκλεισμό.

Αρχικά γίνεται αποκλεισμός των κάτω σημείων και ο ασθενής επανεξετάζεται μετά από 1-2 εβδομάδες. Εάν ο ασθενής είναι πλέον ασυμπτωματικός και χωρίς επιφορά τα βύσματα αφαιρούνται και γίνεται μόνιμος αποκλεισμός. Σε σοβαρές περιπτώσεις ξηράς κερατοεπιπεφυκίτιδας μπορούν να αποκλειστούν τόσο το άνω όσο και το κάτω δακρυϊκό σωληνάριο.

Ο **αναστρέψιμος** παρατεταμένος αποκλεισμός μπορεί να επιτευχθεί με βύσματα σιλκόνης ή με μακράς δράσης (2 έως 6 μηνών) βύσματα κολλαγόνου.



Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν την πρόπτωση του ενθέματος, το σχηματισμό κοκκιώματος και την περιφερική μετατόπιση του βύσματος. Τα βύσματα που μετακινούνται στο οριζόντιο τμήμα του σωληναρίου δεν είναι ορατά. Αν αυτά προκαλούν επιφορά δακρύων, μπορούν να εκπλυθούν προς τα έξω με τη χρήση ορού. Αυτό δεν είναι όμως πάντα εφικτό και ως εκ τούτου μπορεί να χρειαστεί χειρουργική αφαίρεση.

Ο **μόνιμος** αποκλεισμός θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή ξηρότητα και θετική ανταπόκριση στον προσωρινό αποκλεισμό με βύσματα χωρίς εμφανή επιφορά. Αντίθετα θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς, ιδίως αν είναι νέοι, οι οποίοι δεν μπορούν να έχουν μια αναστρέψιμη παθολογία δεν πρέπει να γίνεται ταυτόχρονος αποκλεισμός και των 4 δακρυϊκών σημείων

Ο μόνιμος αποκλεισμός πραγματοποιείται μετά από διαστολή του δακρυϊκού σημείου με πήξη του εγγύς τμήματος του σωληναρίου με καυτηριασμό. Μετά από έναν επιτυχημένο αποκλεισμό, είναι σημαντικό να παρακολουθούμε για πιθανά σημεία επανασηραγγοποίησης. Ο καυτηριασμός με laser φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικός από ότι ο θερμικός καυτηριασμός.[8,16,17]

#### ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- τα τοπικά στεροειδή, γενικά σκευάσματα ήπιας δραστηριότητας όπως η φλουορομεθολόνη, αποτελούν αποτελεσματική συμπληρωματική θεραπεία για τις οξείες εξάρσεις. Οι κίνδυνοι από μακροχρόνια θεραπεία πρέπει να σταθμίζονται απέναντι στο πιθανό όφελος κατά περίπτωση.
- Τα συμπληρώματα ω-λιπαρών οξέων όπως ω3- λιπαρά ψαριών και έλαιο λιναρόσπορου, μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στα

συμπτώματα και να συνεισφέρουν στην ελάττωση της τοπικής φαρμακευτικής αγωγής.

- Οι από του στόματος τετρακυκλίνες για παρατεταμένη χορήγηση, συχνά 3 μήνες σε σχετικά χαμηλή δόση μπορούν να ελέγξουν τη σύνοδο βλεφαρίτιδα, ιδίως την μείβομιανίτιδα και να ελαττώσουν τη συγκέντρωση των διαμεσολαβητών φλεγμονής στα δάκρυα. Η δοξυκυκλίνη προτιμάται σε σχέση με την μινοκυκλίνη λόγω λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών
- η τοπική κυκλοσπορίνη, συνήθως 0,05%, ελαττώνει τη διαμεσολαβούμενη από τα T κύτταρα φλεγμονή του δακρυϊκού ιστού με αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων και την αναστροφή της πλακώδους μεταπλασίας του επιπεφυκότα. [8,16,17]

#### ΦΑΚΟΙ ΕΠΑΦΗΣ

Οι φακοί επαφής μπορεί να επιδεινώσουν το ξηρό οφθαλμό, ιδίως λόγω των φλεγμονωδών και των αισθητηριακών επιπτώσεων και της αυξημένης εξάτμισης. Ωστόσο αυτά μπορεί να βελτιώσουν την κατάσταση από την παρουσία του υγρού που παγιδεύεται πίσω από το φακό. Είναι αποτελεσματικοί για την ανακούφιση των συμπτωμάτων από δευτεροπαθείς αλλοιώσεις του κερατοειδούς. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα βακτηριακής κερατίτιδας.

- Οι χαμηλής περιεκτικότητας σε νερό φακοί μπορούν να εφαρμοστούν αποτελεσματικά σε μέτρια ξηρότητα,
- Οι σιλικονούχοι φακοί, οι οποίοι δεν περιέχουν νερό και μεταφέρουν εύκολα το οξυγόνο, είναι αποτελεσματικοί στην προστασία του κερατοειδούς σε

εξαιρετικά μεγάλη ανεπάρκεια δακρύων, αν και η συγκέντρωση εναποθέσεων στην επιφάνεια του φακού μπορεί να θολώσει την όραση και να προκαλέσει προβλήματα. Η συνέχιση της διαθεσιμότητας αυτών των φακών είναι αμφίβολη.

- Οι αεροδιαπερατοί σκληρικοί φακοί επαφής παρέχουν μια δεξαμενή ορού πάνω στον κερατοειδή. Μπορούν να εφαρμοστούν σε σοβαρή ξηρότητα με έκθεση. [8,16,17]

#### ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΡΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΧΩΡΟΥ

- Μείωση της θερμοκρασίας δωματίου για να ελαχιστοποιηθεί η εξάτμιση των δακρύων
- Οι υγραντήρες δωματίου μπορούν να δοκιμαστούν, αλλά συχνά είναι απογοητευτικοί, επειδή οι περισσότεροι αδυνατούν να αυξήσουν σημαντικά τη σχετική υγρασία ενός μέσου δωματίου. Μια προσωρινή τοπική αύξηση της υγρασίας μπορεί να επιτευχθεί με γυαλιά που διαθέτουν θάλαμο εφύγρανσης ή πλευρικά πετάσματα αλλά αυτά μπορεί να είναι αισθητικά μη αποδεκτά.[8]

#### ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

- Η **έγχυση βοτουλινικής τοξίνης** στο σφιγκτήρα των βλεφάρων μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο του βλεφαρόσπασμου που εμφανίζεται συχνά σε σοβαρές περιπτώσεις ξηρού οφθαλμού. Η έγχυση στον έσω κανθό μπορεί επίσης να μειώσει την αποχέτευση των δακρύων, πιθανώς περιορίζοντας την κίνηση του βλεφάρου.
- Οι από του στόματος χορηγούμενοι χολινεργικοί αγωνιστές, όπως η πιλοκαρπίνη (5 mg 4 φορές την ημέρα) και η σεβιμελίνη μπορούν να

μειώσουν τα συμπτώματα ξηρού οφθαλμού και ξηροστομία σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν θάμβος όρασης και εφίδρωση μπορεί να είναι λιγότερο έντονες με τη σεβιμελίνη.

- Η μεταμόσχευση υπογνάθιου αδένου για πολύ σοβαρές περιπτώσεις ξηρού οφθαλμού απαιτεί μια εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση και μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση των επιπέδων βλέννας στη δακρυϊκή στιβάδα.
- Οφθαλμικές σταγόνες ορού: ο αυτόλογος ορός ή ο ορός από ομφαλικό αίμα (20 έως 100%) και τα στοιχεία του αίματος που παραμένουν μετά την πήξη του, δείχνουν υποκειμενικές και αντικειμενικές βελτιώσεις σε μελέτες ασθενών με ξένους οφθαλμούς. Μπορεί να βοηθήσουν στην επούλωση επίμονων επιθηλιακών ελλειμμάτων. Η παραγωγή και η αποθήκευσή τους, ωστόσο, ενέχει πρακτικές δυσκολίες. [8,16,17]

## Η ΙΔΕΑ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

Η οφθαλμική επιφάνεια είναι ένα εκλεπτυσμένο και περίπλοκο σύστημα. Εκτός από τον κερατοειδή, τον επιπεφυκότα, τους μείβομιανούς αδένες, τους δακρυϊκούς αδένες και το νευρικό σύστημα, άλλα συστατικά όπως τα ανοσοποιητικά κύτταρα, τα κύτταρα του στρώματος, οι ορμόνες ακόμη και το μικροβίωμα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της οφθαλμικής επιφάνειας. [48] Προτείνεται ουσιαστικά ότι όλοι αυτοί οι ιστοί και τα κύτταρα αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους για να σχηματίσουν το περίπλοκο μικροπεριβάλλον της οφθαλμικής επιφάνειας. Ειδικά ο κερατοειδής παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας στην οφθαλμική επιφάνεια. Το επιθήλιο του κερατοειδούς είναι άμεσα εκτεθειμένο στο εξωτερικό περιβάλλον και αντιστέκεται ουσιαστικά στην είσοδο βλαβερών παθογόνων, αφού διατηρεί τις σφιχτές ενδοκυτταρικές συνδέσεις. Οι μικρολάχνες του ανώτερου επιθηλίου βοηθάει ουσιαστικά στη διατήρηση της συμπαγούς δομής του δακρυϊκού φιλμ υψηλή οργάνωση του επιθηλίου επίσης παράγει Ο-γλυκοζυλιωμένες διαμεμβρανικές μυκίνες συμβάλλοντας στη διατήρηση της περιοχής του γλυκοκάλυκα. Τα επιθηλιακά κύτταρα επίσης έχουν πολλούς μηχανισμούς που συμβάλλουν την επούλωση των τραυμάτων, ενώ βοηθούν στην έκκριση και τεράστιων πρωτεϊνών όπως αναπτυξιακών παραγόντων κυτοκινών και άλλων. Τα κερατοκύτταρα του κερατοειδούς στρώματος είναι επίσης ικανά να συνθέτουν κολλαγόνο και γλυκοζαμινογλυκάνες που διατηρούν την εξωκυττάρια ουσία. Τα κύτταρα του κερατοειδούς επίσης αλληλοεπιδρούν με επιθηλιακά κύτταρα μέσω έκκρισης και έτσι σηματοδότησης σε διάφορα συνδετικά μονοπάτια. Εντωμεταξύ ο κερατοειδής έχει ουσιαστικά απομυελινωτικές απολήξεις νεύρων που δημιουργούν διαφορετικά νευρικά

σήματα για τη λειτουργικότητα της δακρυϊκής μονάδας. Επιπλέον το ενδοθήλιο του κερατοειδούς δρα ως φραγμός μεταξύ του στρώματος του κερατοειδούς και της υδατώδους μοίρας του προσθίου θαλάμου. Το μικροβίωμα μέχρι πρόσφατα δεν είχε θεωρηθεί καθοριστικό στη διατήρηση της ομοιόστασης της οφθαλμικής επιφάνειας μέχρι πρόσφατα που η μεταγενωμική πλατφόρμα χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς για να αναγνωριστούν πολλά είδη βακτηρίων μη καλλιεργήσιμα στην οφθαλμική επιφάνεια. Ο Dong et al παρατήρησε 24 είδη συμπεριλαμβανομένων παθογόνων και μη παθογόνων βακτηρίων στην οφθαλμική επιφάνεια. [49] Το μικροβίωμα της οφθαλμικής επιφάνειας επίσης φιλοξενεί ιούς όπως τον απλό έρπητα τύπου 1, τον ιό της ηπατίτιδας Β, τον ιό της ηπατίτιδας C και τον ιό Torque teno. Παρόμοια με τα μικρόβια που αποικίζουν το έντερο και το δέρμα, η οφθαλμική επιφάνεια έχει ουσιαστικά ένα φυσιολογικό μικροβίωμα, το οποίο δημιουργεί αν όχι στο ανοσοποιητικό σύστημα και συμβάλλει στην εξόντωση των παθογόνων μικροβίων. Οι αλλαγές στο μικροβίωμα της οφθαλμικής επιφάνειας μπορούν να επιδράσουν σημαντικά στην ομοιόσταση του οφθαλμού. Ο κοινός παράγοντας που ρυθμίζει το μικροβίωμα είναι η έκθεση της οφθαλμικής επιφάνειας σε αντιβιοτικά. Η μακροπρόθεσμη έκθεση σε αντιβιοτικά μπορεί να επηρεάσει με μείωση της ποικιλότητας και να αλλάξει το είδος του φραγμού. Η αλλαγή του μικροβιώματος μπορεί να αλλάξει την ομοιόσταση της οφθαλμικής επιφάνειας και με αυτό τον τρόπο να αλλάξει και την πρόγνωση ασθενειών που σχετίζονται με διαταραχή στην επιφάνεια. [48]

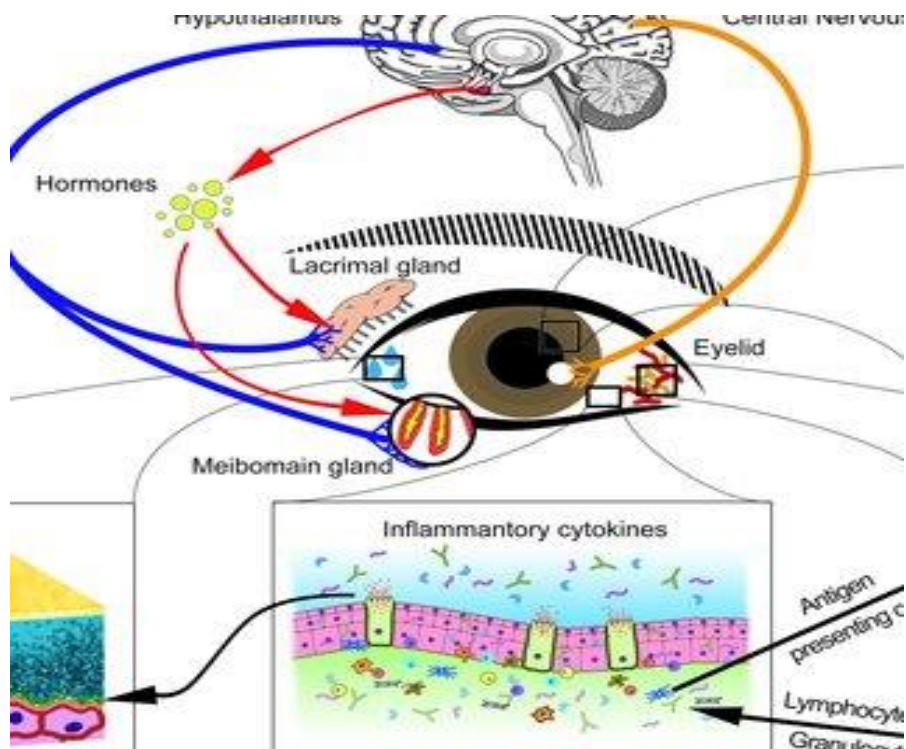
Ένα υγιές οφθαλμικό μικροπεριβάλλον ειδικά μια σταθερή δακρυϊκή στιβάδα είναι απαραίτητη για να έχουμε μια λεία οπτική επιφάνεια, υγεία των επιθηλιακών κυττάρων, άνεση όσον αφορά τους οφθαλμούς αλλά και

προστασία από περιβαλλοντικούς και μικροβιακούς παράγοντες που αποτελούν απειλή. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ιστών της οφθαλμικής επιφάνειας και των εκκριτικών αδένων μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος και του ενδοκρινικού συστήματος οδηγεί στην παραγωγή των δακρύων και συνεπώς στη σταθερότητα. Το ωσμωτικό στρες στην οφθαλμική επιφάνεια είναι επαρκές για να ενεργοποιήσει την MAPK και τον παράγοντα NF-κB ή και για να ενεργοποιήσει την παραγωγή μιας ποικιλίας φλεγμονωδών μεσολαβητών συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 1β. του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α, της IL-8 και φυσικά πολλών μεταλλοπρωτεϊνών από το οφθαλμικό επιθήλιο. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες που προέρχονται από το επιθήλιο μπορούν να ενεργοποιήσουν τα δενδριτικά κύτταρα και να πυροδοτήσουν έτσι τα αρχικά γεγονότα που θα οδηγήσουν όμως στην τοπική αυτοανοσία. Η απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών από λεμφοκύτταρα αλλά και από τοπικά κύτταρα μπορεί να παρεμποδίσει το αντανεκλαστικό του δακρύσματος παρεμβαίνοντας με απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Η IL-1β έχει φανεί ότι προκαλεί την απελευθέρωση οπιοειδών, η οποία συνδέεται με τους αντίστοιχους υποδοχείς οπιοειδών σε νευρικές μεμβράνες και παρεμποδίζουν την νευρική λειτουργία στην εφαρμογή επιφάνεια αλλά και στο δακρυϊκό αδέν. Η λευκίνη επίσης φανεί ότι συνδέεται απευθείας με τον δ υποδοχέα οπιοειδών σε περιφερικά νευρικά κύτταρα απαγορεύοντας την παραγωγή του cAMP και συνεπώς τη νευρική λειτουργία. Επιπροσθέτως τα ανδρογόνα εκτός από το γεγονός ότι ρυθμίζουν τη λειτουργία των δακρυϊκών αδένων αλλά και των μείβομιανών αδένων, έχει φανεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στον κατασταλάζουν ουσιαστικά τα T λεμφοκύτταρα και υποστηρίζουν τη λειτουργία των ρυθμιστικών T κυττάρων αυξάνοντας ουσιαστικά τη δράση της

TGF-β. Επομένως η ανισορροπία των ορμονών του φύλου ειδικά η μείωση των επιπέδων ανδρογόνων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ενός συνδρόμου ξηροφθαλμίας. [48, 50]

Σε περιπτώσεις χρήσης φακών επαφής, σε κερατοπρόσθεση, σε αντιβιοτική έκθεση αλλά και σε λοιμώδεις καταστάσεις παρουσιάζεται ανισορροπία στο οφθαλμικό μικροβίωμα. Η συχνότητα εμφάνισης του *Staphylococcus aureus*, του coagulase αρνητικού *Staphylococcus*, του *Corynebacterium* και του *Propionibacterium* αυξημένη σε άτομα με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού άλγη αποτελώντας ένδειξη ότι υπάρχει συνεισφορά των παραπάνω μικροβίων στην παθογένεση του συνδρόμου. Επιπλέον έχουν απομονωθεί αρνητικοί coagulase *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* και *Streptococcus pneumoniae* ανθεκτικοί σε δεύτερης γενιάς φθοριοκινολόνες από ανθρώπους που πάσχουν από σύνδρομο Sjögren. [48]





Εικόνα 15: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΤΟΥ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ [48]

## ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΑ:

**Στοχεύοντας στον κερατοειδή:** Το δακρυϊκό φιλμ στο ξηρό οφθαλμό χαρακτηρίζεται από μείωση των απαραίτητων αναπτυξιακών παραγόντων όπως των TGF-β, EGF, PDGF, KGF, και HGF πώς συμμετέχουν ουσιαστικά στην μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων και στη διαδικασία της επούλωσης μιας φλεγμονής ή ενός τραύματος. Οι οφθαλμικές σταγόνες αυτόλογου ορού είναι φορτισμένες με βιταμίνη A, EGF, HGF και φιμπρονεκτίνη, μιμούμενες ουσιαστικά το δακρυϊκό φιλμ. Η τοπική εφαρμογή του EGF μπορεί επίσης να βελτιώσει τη σταθερότητα της δακρυϊκής στιβάδας ενώ η ανθρώπινη αμνιωτική μεμβράνη έχει δώσει επίσης μεγάλα οφέλη, αφού απελευθερώνει βιολογικούς δραστικούς παράγοντες. [48] Η αμνιωτική μεμβράνη εμφυτεύεται ως θεραπευτικός φακός επαφής και είναι αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος για να θεραπεύσουμε τις επιθηλιακές βλάβες. [51, 52] Σε σοβαρό ξηρό οφθαλμό, η εφαρμογή των φακών επαφής μπορεί να βοηθήσει να μειωθεί η επιθηλιοπάθεια του κερατοειδούς ενώ οι φακοί επαφής μπορεί να είναι και το μέσον χορήγησης φαρμάκων σε μια ασθένεια. Πολλές *in vitro* αλλά και κλινικές δοκιμές πάνω σε ζώα έχουμε προσπαθήσει να συνθέσουν αναστολείς της MMP-9. Παρόλο που δεν είναι στοχευμένες θεραπείες τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως είναι η δοξουκυκλίνη, η αζιθρομυκίνη, η κυκλοσπορίνη α και κορτικοστεροειδή όπως η δεξαμεθαζόνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν ουσιαστικά τη δραστηριότητα της MMP-9. Με παρόμοιο τρόπο ωσμοπροστατευτικά, L καρνιτίνη, ερυθριτόλη και βεταΐνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την έκφραση αλλά και τη δραστηριοποίηση των MMPs. [53]

**Στοχεύοντας στον επιπεφυκότα:** η πλακώδης μεταπλασία του επιθηλίου του επιπεφυκότα μπορεί να θεραπευτεί παρόμοια με αυτήν του κερατοειδούς που περιγράφηκε παραπάνω. Η έλλειψη της βιταμίνης Α στην οφθαλμική επιφάνεια οδηγεί σε αυξημένη κερατινοποίηση του επιθηλίου, πλακώδη μεταπλασία αλλά και μειωμένα κύτταρα goblet. Η τοπική εφαρμογή της βιταμίνης Α έχει φανεί πολύ αποτελεσματική στη θεραπεία του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού αφού αυξάνει τη σταθερότητα της δακρυϊκής στιβάδας και ενισχύει την παραγωγή μυκίνης.[54] Οι πουρινεργικοί υποδοχείς P2Y<sub>2</sub> που βρίσκονται στα κύτταρα goblet ενεργοποιούνται από ATP και UTP και συμμετέχουν στην απόπτωση και τη φλεγμονή. Ένας αγωνιστής λοιπόν του P2Y<sub>2</sub>, η τετρανατριούχος δικουαφωσώλη ενισχύει την ενυδάτωση της οφθαλμικής επιφάνειας αφού επάγει την έκκριση οφθαλμικού δακρυϊκού υγρού από τους αδένες αλλά και την έκκριση μυκίνης από τα κύτταρα goblet. Το υδροξυεικοσιτετραενοϊκό οξύ (15(S)-HETE), η ρεβαπαμίδη και το gefarnate είναι επίσης ουσίες που επάγουν την έκκριση ενός στρώματος μυκίνης. Η θεραπεία ενός πτερυγίου ή μιας χάλασης του επιπεφυκότα επίσης θα βελτιώνει τα συμπτώματα της ξηροφθαλμίας. [55]

**Στοχεύοντας στο δακρυϊκό αδέν:** το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren συχνά συνοδεύεται από μείωση της έκκρισης των αδένων και κυρίως του δακρυϊκού αδέν. [56] Επομένως ή θεραπεία στοχεύει στο να βελτιώσει την έκκριση και να αποτρέψει την ξηρότητα. Τα Β λεμφοκύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται από τον παράγοντα ενεργοποίησης τους εκκρίνουν αυτοαντισώματα και κυτοκίνες και συμμετέχουν ουσιαστικά στην παθογένεση της ασθένειας. Η αποτελεσματικότητα πολλών μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το rituximab, abatacept, belimumab, infliximab, etanercept και hydroxychloroquine έχουν

μελετηθεί ωστόσο το πεδίο παραμένει ακόμη ανοιχτό. [57] Πιο πρόσφατη στρατηγική στοχεύει στη χρήση των τεχνητών δακρύων στις τοπικές κυκλοσπορίνες αλλά και σε διάφορες ουσίες που επάγουν την έκκριση δακρύων. Η νευροδιέγερση επίσης έχει μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα ενώ η επόμενη γενιά αναγεννητικές θεραπείες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους στην μεταμόσχευση βιομηχανικών δακρυϊκών αδένων. [58] Η Hirayama et al χρησιμοποίησε τη μέθοδο ενός βιοτεχνολογικά παραγόμενου μοσχεύματος δακρυϊκού αδένου σε μοντέλο ποντικού, και έδωσε ιδιαίτερα σημαντική αποτελεσματικότητα στο να αποκαταστήσει την έκκριση δακρύων και να βελτιώσει την παραγωγή των δακρύων. [59]

**Στοχεύοντας στους μείβομιανούς αδένες:** οι ζεστές κομπρέσες, το μασάζ των βλεφάρων με τα χέρια έχει προταθεί πολλές φορές σε ασθενείς με δυσλειτουργία μείβομιανών αδένων. Πολλές μηχανικές συσκευές έχουν αναπτυχθεί για να εκφράσουν το έκκριμα των μείβομιανών αδένων μεταξύ των οποίων είναι το εγκεκριμένο από τον FDA Lipiflow System, που υλοποιεί ουσιαστικά το έκκριμα μέσω θερμικής συμπίεσης. [60] Το έντονο παλμικό φως (IPL) αποτελείται από μια φωτεινή πηγή που εκπέμπει υψηλής συχνότητας πολυχρωματικό φως σε ένα εύρος κύματος που κυμαίνεται στα 515–1200 nm. Το φως αυτό με την υψηλή ένταση επικεντρώνεται στον ιστό που στοχεύει με αποτέλεσμα η ζέστη που παράγεται να βοηθάει στην απομάκρυνση των οργανικών βλαβών. Χρησιμοποιώντας την παραπάνω αρχή υπάρχουν πολλές συσκευές IPL που είναι διαθέσιμες για τη θεραπεία του παραπάνω προβλήματος. [61] Λιπαντικά που περιέχουν λιπίδια επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία το ξηρό οφθαλμού γιατί προσπαθούν να μιμηθούν τη λιπιδική στιβάδα του δακρυϊκού φιλμ. Τα ενεργά συστατικά σε αυτά

τα λιπαντικά περιλαμβάνουν ελαφρύ μεταλλικό έλαιο, μεταλλικό έλαιο, καστορέλαιο, γλυκερίνη και πολυπροπυλενική γλυκόλη σε διάφορες συγκεντρώσεις. Τα sprays φωσφολιπιδικών λιποσωμάτων χρησιμοποιούνται επίσης στην περιοχή των βλεφάρων και μπορούν να βοηθήσουν το έκκριμα των μείβομιανών αδένων ώστε να διατηρηθεί η πολική λιπιδική στιβάδα και να βελτιωθεί η εξάπλωση του δακρυϊκού φιλμ. Τα συμπληρώματα διατροφής που περιλαμβάνουν ωμέγα 3 λιπαρά χρησιμοποιούνται επίσης πολύ συχνά σε αυτούς τους ασθενείς και μπορεί να αλλάξουν τη σύνθεση του εκκρίματος. Κλινικές δοκιμές έχουν παρατηρήσει τη βελτίωση της σταθερότητάς της δακρυϊκής στιβάδας αλλά και στην έκκριση των δακρύων μετά την χρήση των ωμέγα 3 λιπαρών οξέων. [62] Συνδυαστική θεραπεία τοπικού γαλακτώματος λιπιδίων με τακτικό καθαρισμό των βλεφάρων με μαντηλάκια και πρόσληψη ωμέγα 3 λιπαρών έχει δείξει σημαντική βελτίωση στη λειτουργικότητα των επόμενων να βαίνουν στους συγκεκριμένους ασθενείς. [63]

**Στοχεύοντας στα βλέφαρα:** τα αντιβιοτικά και οι ζεστές κομπρέσες είναι η παραδοσιακή θεραπεία που προτείνεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της βλεφαρίτιδας. Τοπικά ή από στόματος αζιθρομυκίνη επίσης συνταγογραφείται ως επιπρόσθετο μέσο στους ασθενείς με βλεφαρίτιδα. Όταν όμως η σοβαρότητα του συνδρόμου αυξάνεται η τοπική θεραπεία αποτυγχάνει μικρές επιλογές χειρουργικής βλεφάρων προτείνονται για παράδειγμα η προσωρινή ταρσορραφή μειώνει το άνοιγμα του οφθαλμού και αποτρέπει την εξάτμιση των δακρύων. [64]

**Στοχεύοντας στο δακρυϊκό φιλμ:** το αρχικό βήμα στη διαχείριση του ξηρού οφθαλμού επικεντρώνεται στο να αλλάξουμε τον όγκο του δακρύου αλλά και να

ενισχύσουμε τα συστατικά του. Τα συστατικά του δακρύου μπορούν να ρυθμιστούν στην οφθαλμική επιφάνεια εξωγενώς με πολλές μορφές οφθαλμικών σταγόνων ή αλοιφών. Η διέγερση του εκκριτικού αδένου και των εκκριτικών κυττάρων είναι πολύ καθοριστικά στη θεραπεία του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού και η θεραπεία περιλαμβάνει τη διέγερση του δακρυϊκού αδένου επάγοντας στο χολινεργικό σηματοδοτικό μονοπάτι τα κατάλληλα κύτταρα. [48] Η πιλοκαρπίνη, ένα παρασυμπαθομιμητικό αλκαλοειδές, και η σεβιμελίνη είναι μουσκαρινικοί παράγοντες που δρουν ως αγωνιστές στους M1 και M3 υποδοχείς, αυξάνοντας ουσιαστικά το δυναμικό του δακρύου και συσχετίζονται επιπροσθέτως με εφίδρωση και διάρροια, αλλά μπορούν ακόμη να προκαλέσουν και επιπλέον σπασμό και πόνο στον όφρυ των νέων ασθενών. [65, 66] Η τετρανατριούχος δικουαφοσόλη, ένας αγωνιστής P2Y2 που διεγείρει τη ροή του υγρού μέσα στον επιπεφυκότα, αλλά και την έκκριση μυκίνης από τα κύτταρα goblet, παρουσιάζει θεραπευτική αποτελεσματικότητα και πολύ καλή ανεκτικότητα σε ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι συσχετίζεται άμεσα με εφίδρωση, πονοκέφαλο, διάρροια, ναυτία ακόμη και κοιλιακό πόνο. Η αδενυλική κυκλάση που παράγεται από την υπόφυση και ενεργοποιεί πολυπεπτίδια είναι ένας νευρομεταφορέας που μέσω του μονοπατιού σηματοδότησης PAC1-R/cAMP/PKA/AQP5 μπορεί να διεγείρει τον δακρυϊκό αδένου και να επάγει με αυτό τον τρόπο έκκριση δακρύων. Μελέτες που έχουν γίνει όσον αφορά την επίδραση της παραπάνω τοπικής αδενυλικής κυκλάσης έχουν αποδείξει ότι η κυκλάση αυτή είναι ικανή να ρυθμίσει την παραγωγή των πρωτεϊνών των δακρύων. [67] Η κλινική της ασφάλεια, η ανεκτικότητα της και η θεραπευτική της αποτελεσματικότητα πρέπει ακόμα να επιβεβαιωθούν. Η αρχή της θεραπείας που περιλαμβάνει νευροδιέγερση

συμπεριλαμβάνει ακόμη την ενεργοποίηση των μονοπατιών των περιφερικών νεύρων του οργάνου στόχου για να μπορέσουμε να αποκαταστήσουμε τη λειτουργικότητα του οργάνου. Επίσης κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την ενδορρινική νευροδιέγερση μέσω της συσκευής Oculene που ενεργοποιεί τους αισθητήριους νευρώνες της ρινός χρησιμοποιώντας ηλεκτρικά ερεθίσματα με σκοπό να ενισχύσει την έκκριση δακρύων. [68] Τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι η συγκεκριμένη συσκευή ήταν αποτελεσματική στο να επάγει την έκκριση δακρύων και αύξησε και τον όγκο των δακρύων. Τα τεχνητά δάκρυα που βασίζονται σε λιπίδια μπορούν να προστατεύσουν από την εξάτμιση του δακρυϊκού φιλμ ενώ συμβάλλει επίσης η ρύθμιση της ατμοσφαιρικής υγρασίας με άμεση συνέπεια τη μείωση της έκθεσης της οφθαλμικής επιφάνειας φυσικά έχει προστατευτικό ρόλο. Η περιοφθαλμική υγρασία μπορεί να αυξηθεί επίσης από το να χρησιμοποιήσει κανείς γυαλιά που περιορίζουν την υγρασία ακόμη και ειδικά γυαλιά κολύμβησης. Εκτός από τη χρήση των μεγάλων γυαλιών οι σκληρικοί φακοί επαφής που είναι διαπερατοί σε αέρια επίσης μπορούν να περιορίσουν την υγρασία του περιβάλλοντος και να προωθήσουν την επούλωση πληγών, τραυμάτων στα επιθηλιακά κύτταρα. Επίσης στα οικοσυστήματα της οφθαλμικής επιφάνειας που αποτελούν προσθετική αντικατάσταση/ Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystems (PROSE) είναι ουσιαστικά ειδικά σχεδιασμένοι φακοί οι οποίοι έχουν συντεθεί από πολυμερή από φθοροσιλικόνη και ακρυλικό υλικό και έχουν φανεί να είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση πολλών οφθαλμικών διαταραχών. [69] Παρόλο που οι σκληρικοί φακοί επαφής είναι πολλά υποσχόμενοι στη θεραπεία της ξηροφθαλμίας, το ρίσκο μιας μικροβιακής κερατίτιδας και η δυσκολία στη συντήρηση είναι δυστυχώς πολύ περιοριστικά μειονεκτήματα. Επιπλέον οι

σταγόνες από καστορέλαιο είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές και ασφαλείς στη θεραπεία της λειτουργίας των δακρυϊκών αδένων καθώς δρουν προληπτικά στην εξάτμιση των δακρύων. Αν θέλουμε να ρυθμίσουμε την εκτεταμένη αποχέτευση των δακρύων μέσω της ρινοδακρυϊκής οδού, τότε τα βύσματα σιλικόνης στα οφθαλμικά σημεία είναι πολύ αποτελεσματικά κυρίως σε άτομα με ξηρό οφθαλμό που παρουσιάζει έντονο έλλειμμα ύδατος. Τα βύσματα έχουν μελετηθεί και φαίνεται να μειώνουν την υπερωσμωτικότητα, να βελτιώνουν την πυκνότητα των κυττάρων goblet και να ενισχύουν την σταθερότητα της δακρυϊκής στιβάδας. Δυστυχώς τα βύσματα σιλικόνης συνδυάζονται και με μερικές δυσκολίες, αφού μπορεί να έχουμε διόγκωση των δακρυϊκών σημείων τραυματισμό στη συγκεκριμένη περιοχή, στένωση της δακρυϊκής οδού, κακή τοποθέτηση των βυσμάτων που θα οδηγήσει σε φλεγμονή και δακρυοκυστίτιδα, πυογόνα κοκκιώματα, λόγω της βλεννώδους βλάβης που προκαλείται από τα βύσματα, επιφορά, μικροβιακή μόλυνση προάγει τη σύνθεση βιοφιλμ με χρόνια φλεγμονή, η οποία προκαλεί φυσικά τοπική δυσανεξία και αλλεργικές αντιδράσεις. [70] Πρέπει, λοιπόν, όλες οι αντενδείξεις να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη.[48]

**Στοχεύοντας στη φλεγμονή:** ανεξάρτητα από την αρχική αιτιολογία του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού ένας κοινός μηχανισμός που σχετίζεται με συνεχή βλάβη της οφθαλμικής επιφάνειας είναι ο κύκλος της φλεγμονής. Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν αυξημένη σημασία, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να καταστείλουν την έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων και να ενισχύσουν την έκφραση αντι φλεγμονωδών γονιδίων όπως η αννεξίνη 1 (λιποκορτίνη-1), η ιντερλευκίνη 10 και οι αποκλειστές του NF-κΒ. Τα τοπικά στεροειδή είναι πολύ αποτελεσματικά ωστόσο εξαιτίας του αυξημένου εύρους



πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιλαμβάνουν το γλαύκωμα, τον καταρράκτη αλλά και την οφθαλμική φλεγμονή χρησιμοποιούνται μόνο βραχυπρόθεσμα δηλαδή σε χρονικό διάστημα 2 έως 4 εβδομάδων. [71] Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία εφόσον σταματάνε την οδό COX-1 ή 2, που παίζουν σημαντικό ρόλο στη σύνθεση προσταγλανδινών και αραχιδονικού οξέος. Η τοπική εφαρμογή των ΜΣΑΦ περιλαμβάνει την πρανοπροφένη, βρομφενάκη και θυμοσίνη β4. [72] Η δοξουκυκλίνη και η αζιθρομυκίνη είναι επίσης αντιβιοτικά που φαίνεται να έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Ειδικά η δοξουκυκλίνη φαίνεται να σταματά την ενεργοποίηση του μονοπατιού MAPK και NF-kB προστατεύοντας έτσι τον επιθηλιακό φραγμό του κερατοειδούς και τα επιθηλιακά κύτταρα goblet. Η αζιθρομυκίνη μπορεί να σταματήσει η δράση των φλεγμονωδών κυτοκινών, των χυμοκινών και των MMP-1, 3 και 9 που παράγονται λόγω του στρες. Η κυκλοσπορίνη α αναστέλλει την ενεργοποίηση των T κυττάρων και δρα ως ανοσοκατασταλτικό. [73] Η εμπορική δόση της κυκλοσπορίνης A είναι 0,05% και για αυτό η συγκεκριμένη δόση είναι αποτελεσματική μόνο σε περιπτώσεις ήπιου ή μέτριου έως σοβαρού συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. Το Tacrolimus (FK506) είναι άλλο ένα ανοσοκατασταλτικό το οποίο ουσιαστικά αναστέλλει τη δράση της καλσινευρίνης στο διφωσφορικό του πυρήνα των ενεργοποιημένων T κυττάρων. Τοπικές σταγόνες με συγκέντρωση 0,03% μπορούν να βελτιώσουν τη σταθερότητα του δακρύου και μπορούν να είναι αποτελεσματικά σε σύνδρομο Sjögren. Το Lifitegrast είναι ένα άλλο μικρό μόριο χρήστης ιντεγκρίνης αυτό σταματά τη σύνδεση του μορίου ICAM-1 στο αντιγόνο LFA-1 που έχει λεμφοκυτταρική λειτουργία. Το διάλυμα 5% έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ το 2016 και κλινικές μελέτες φάσης 3 έχουν δείξει ότι μπορεί να παραχθεί έχοντας

την παραπάνω μοριακή δράση σταματά τη δραστηριότητα των T κυττάρων και βελτιώνει τόσο τα σημεία όσο και τα συμπτώματα του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. [74] Το Tofacitinib (CP-690,550) είναι ένας ειδικός αναστολέας του σηματοδοτικού μονοπατιού της κινάσης Janus (JAK) που συμβάλλει στην παθογένεση της φλεγμονής. Κλινική μελέτη φάσης I/II έδειξε ότι η τοπική εφαρμογή του εν λόγω ειδικού σκοπού μπορεί να δείξει βελτίωση των συμπτωμάτων και των σημείων του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού αφού μειώνει την έκφραση HLA-DR στα επιπεφυκοτικά κύτταρα και άρα βοηθάει να μειωθεί η ποσότητα των φλεγμονωδών κυτοκινών στα δάκρυα. [75] Τα διαιτητικά συμπληρώματα με τα απαραίτητα λιπαρά όπως είναι έλαια ψαριών που περιέχουν ωμέγα 3 και ωμέγα 6 λιπαρά έχουν επίσης προταθεί στη θεραπεία του συνδρόμου γιατί τα λιπαρά οξέα είναι εικοσανοειδείς πρόδρομες ουσίες που είναι γνωστό ότι συνδέονται μείωση της έκφρασης των T κυττάρων και με μείωση της παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών. [76]

**Στοχεύοντας στη νεύρωση της οφθαλμικής επιφάνειας:** ένας σημαντικός μηχανισμός του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού είναι η τροποποίηση της ευαισθησίας της οφθαλμικής επιφάνειας που οδηγεί σε παρεμπόδιση της νευροεκκριτικής διαδικασίας. Ο νευρικός αναπτυξιακός παράγοντας NGF και ο υποδοχέας του p75 και TrKA είναι πολύ υψηλά εκφραζόμενοι στην επιφάνεια του οφθαλμού και παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στις αντίστοιχες ασθένειες. Ο NGF μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία της οφθαλμικής επιφάνειας, να σταματήσει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και να μειώσει την απόπτωση του επιθηλίου του κερατοειδούς, αλλά και να ρυθμίσει την παραγωγή των δακρύων από το δακρυϊκό αδένιο και τα κύτταρα goblet, ενώ ακόμη θεωρείται και ήπια θεραπεία για τον ξηρό οφθαλμό. [48,77]

**Στοχεύοντας στις συστημικές ορμόνες:** πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η εκκριτική λειτουργία των δακρυϊκών αλλά και των μείβομιανών αδένων ρυθμίζεται από τις ορμόνες του φύλου.[48] Η ορμονική υποκατάσταση στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού επίσης έχει μελετηθεί ευρέως και έχει δείξει το ρόλο της στη βελτίωση των επιπέδων της έκκρισης, αλλά και της καταστολής της φλεγμονής. Η ανεύρεση υποδοχέων ανδρογόνων στην οφθαλμική επιφάνεια έχει δώσει το έναυσμα στην ιδέα για τη σύνθεση αναστολέων υποδοχέων των ανδρογόνων και των οιστρογόνων. [78] Τα υποκατάστατα επίσης των αναπτυξιακών ορμονών μπορεί να είναι μια σημαντική θεραπεία που θα βελτίωση το έλλειμμα του επιθηλίου του κερατοειδούς λόγω σοβαρού συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. [48]

**Στοχεύοντας στο αγγειακό και στο λεμφικό σύστημα:** η φλεγμονώδης αντίδραση προκαλεί τη δράση λεμφαγγειογενετικών παραγόντων VEGF-C και VEGF-D που παράγονται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1 $\beta$  and IL-17. Μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει μοντέλα ποντικών έδειξαν ότι σταματώντας τη δράση των προ-λεμφαγγειογενετικών VEGF-C από αντιλεμφαγγειογενετικούς παράγοντες μπορεί πιθανά να καταστείλει τη φλεγμονή και την επιθηλιοπάθεια που συνδέεται με το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Η δοξουκυκλίνη επίσης έχει θεωρηθεί ότι είναι πιθανός θεραπευτικός παράγοντας αφού αναστέλλει την VEGF-C και καταστέλλει τη λεμφαγγειογένεση σε μοντέλα ποντικών συνδυαζόμενη με θεραπεία για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Για τη χάλαση του επιπεφυκότα από λεμφαγγειοεκτασία, υποεπιπεφυκοτικές ενέσεις bevacizumab και κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο είναι επιπλέον επιβοηθητικές. [48, 79]

## ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΑ ΥΠΟ ΧΡΗΣΗ

Για την αντιμετώπιση της ξηροφθαλμίας, υπάρχουν διάφορα μηχανήματα και συσκευές που μπορούν να βοηθήσουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Κάθε μηχανήμα ή συσκευή έχει τον δικό της ρόλο και μπορεί να είναι κατάλληλη για συγκεκριμένα προβλήματα. Παρακάτω είναι μερικά παραδείγματα:

1. **Ενυδατικές συσκευές:** Οι ενυδατικές συσκευές δημιουργούν υγρασία στον αέρα γύρω από το άτομο. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση της υγρασίας στα μάτια, μειώνοντας την ξηροφθαλμία.
2. **Ενυδατικοί υπολογιστές:** Οι ενυδατικοί υπολογιστές είναι συσκευές που δημιουργούν υγρασία γύρω από τον χώρο της εργασίας, βοηθώντας τα μάτια να παραμένουν ενυδατωμένα κατά τη διάρκεια της εργασίας.  
Πιο συγκεκριμένα:
  - A) **Θεραπευτικοί υπολογιστές με φίλτρα:** Ορισμένοι υπολογιστές διαθέτουν ενσωματωμένα φίλτρα που εκπέμπουν το ειδικό προϊόν και ενυδατώνουν τον αέρα γύρω από τον χρήστη.
  - B) **Θεραπευτικοί υπολογιστές με οθόνες υγρασίας:** Ορισμένοι υπολογιστές διαθέτουν οθόνες υγρασίας που εκπέμπουν μικροσωματίδια νερού στον αέρα, προσφέροντας ενυδάτωση για τα μάτια.
3. **Θεραπευτικά μηχανήματα ατμού:** Αυτά τα μηχανήματα παράγουν ατμό νερού που μπορεί να εισπνευστεί για να ενυδατώσει τα μάτια και τις βλεφαρίδες.
4. **Ειδικές συσκευές για τα μάτια:** Ορισμένες συσκευές σχεδιάστηκαν ειδικά για την εφαρμογή ενυδατικών λύσεων ή συμπυκνωμένων μιγμάτων στα μάτια.

5. Ενυδατικές μάσκες ύπνου: Οι ενυδατικές μάσκες ύπνου είναι μάσκες που φοριούνται κατά τη διάρκεια του ύπνου και παρέχουν ενυδάτωση στα μάτια καθ' όλη τη διάρκεια της νύκτας.
6. Ενυδατικά γυαλιά: Ορισμένα γυαλιά έχουν ειδικά φίλτρα που βοηθούν στη διατήρηση της υγρασίας γύρω από τα μάτια των ατόμων, προστατεύοντάς τα από τον άνεμο και την ξηρότητα.
7. Φίλτρα αέρα: τα φίλτρα αέρα μπορούν να βοηθήσουν στην αφαίρεση των ρύπων και των αλλεργιογόνων σωματιδίων από τον αέρα, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα του αέρα που αναπνέει κανείς και μειώνοντας τη φλεγμονή των ματιών. [8,16,17]

Παρακάτω θα αναλύσουμε τις αρχές λειτουργίας των ενυδατικών υπολογιστών και των μηχανημάτων ατμού.

Οι ενυδατικοί υπολογιστές είναι συσκευές που σχεδιάστηκαν για να παρέχουν ενυδάτωση στον αέρα γύρω από τον χώρο εργασίας. Η λειτουργία τους βασίζεται στην παραγωγή ατμού νερού, ο οποίος αυξάνει την υγρασία στον αέρα και βοηθά στη διατήρηση ενυδατωμένων συνθηκών. Ο τρόπος λειτουργίας των ενυδατικών υπολογιστών περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

1. Ενσωμάτωση νερού: Οι ενυδατικοί υπολογιστές διαθέτουν ρεζερβουάρ νερού, το οποίο γεμίζεται με καθαρό νερό.
2. Θέρμανση νερού: Το νερό στο ρεζερβουάρ θερμαίνεται σε μια κατάλληλη θερμοκρασία. Καθώς το νερό θερμαίνεται, αρχίζει να μετασχηματίζεται σε ατμό.
3. Παραγωγή ατμού: Ο ατμός που παράγεται από το θερμασμένο νερό μεταφέρεται με ανεμιστήρα ή αντλία στον αέρα του χώρου. Καθώς ο ατμός διαχέεται, αυξάνεται η υγρασία στον αέρα.

4. Ενυδάτωση αέρα: Ο ατμός συμβάλλει στην αύξηση της υγρασίας στον αέρα γύρω από τον χώρο εργασίας. Αυτό βοηθά στη διατήρηση ενυδατωμένων συνθηκών, προλαμβάνοντας την ξηροφθαλμία και άλλα προβλήματα που σχετίζονται με την υπερβολική ξηρότητα του αέρα.

Οι ενυδατικοί υπολογιστές είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι σε περιβάλλοντα με χαμηλή υγρασία, όπως γραφεία, εργαστήρια ή σπίτια κατά τους χειμερινούς μήνες. Επιπλέον, βοηθούν στη μείωση της ξηροφθαλμίας και της αίσθησης του ξηρού και ερεθισμένου κοινωνικού χώρου, που μπορεί να προκαλείται από την χαμηλή υγρασία.

Τα μηχανήματα ατμού είναι συσκευές που παράγουν ατμό νερού, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάφορες εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένης της αντιμετώπισης της ξηροφθαλμίας. Τα μηχανήματα ατμού είναι εξαιρετικά πολύπλοκα και ποικίλα, αλλά γενικά η λειτουργία τους περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

1. Παραγωγή ατμού: Το νερό τοποθετείται στο δοχείο του μηχανήματος ατμού. Στη συνέχεια, η συσκευή θερμαίνει το νερό μέχρι να φτάσει στη θερμοκρασία βρασμού. Ο ατμός δημιουργείται όταν το νερό εξατμίζεται.

2. Ρύθμιση τύπου ατμού: Ορισμένες συσκευές ατμού επιτρέπουν τη ρύθμιση του τύπου του ατμού, δηλαδή αν είναι συνεχής ροή ή παλμική ροή.

3. Εκπομπή ατμού: Ανάλογα με τον τύπο του μηχανήματος, ο ατμός εκπέμπεται από μια αντλία ή μέσω ενός ανεμιστήρα. Ο ατμός μπορεί να είναι ζεστός ή ψυχρός, ανάλογα με τη ρύθμιση της συσκευής.

4. Εφαρμογή στα μάτια: Ο ατμός που παράγεται από το μηχανήματα ατμού μπορεί να εφαρμοστεί στην περιοχή γύρω από τα μάτια. Οι χρήστες μπορούν

να κλείσουν τα μάτια τους και να κρατήσουν το μηχάνημα σε απόσταση ασφαλείας από το πρόσωπο τους.

5. Ενυδάτωση: Ο ατμός νερού μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση της υγρασίας στην επιφάνεια των ματιών και των βλεφαρίδων. Αυτό μπορεί να ανακουφίσει την ξηροφθαλμία και να βελτιώσει την άνεση. [8,50]

## ΤΕΧΝΗΤΑ ΔΑΚΡΥΑ

### Συστατικά τεχνητών δακρύων

Το φυσικό δακρυϊκό υγρό είναι μία σύνθεση που περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά συστατικά, τα οποία συνεργούν για να διατηρήσουν την υγρασία και την υγιή λειτουργία των ματιών. Η σύνθεση του δακρυϊκού υγρού περιλαμβάνει νερό, λιπίδια, πρωτεΐνες, ιονικά συστατικά και άλλες ενεργές ουσίες. Τα συστατικά των τεχνητών δακρύων μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με το είδος του προϊόντος και τον κατασκευαστή, ωστόσο, συνήθως περιλαμβάνουν μία σύνθεση που μιμείται τα φυσικά δακρυϊκά υγρά, βοηθά στην ενυδάτωση και την ανακούφιση από την ξηροφθαλμία. [80] Εδώ είναι μια γενική επισκόπηση των βασικών συστατικών του δακρυϊκού υγρού:

1. Νερό: Το νερό αποτελεί το βασικό συστατικό του δακρυϊκού υγρού και είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της υγρασίας στα μάτια.

Ελαιώδεις παράγοντες και επιφανειοδραστικές ουσίες:

Οι ελαιώδεις παράγοντες είναι κυρίως διαθέσιμοι στη μορφή λιποσωμάτων και ελαιωδών νανοσταγόνων. Τα λιποσώματα συντίθεται από φωσφολιπίδια που σχηματίζουν σφαιρικά κυστίδια που συνθέτουν μία ή περισσότερες συγκεντρωτικές λιπιδικές στιβάδες με τον ίδιο αριθμό υδάτινων τμημάτων και εφαρμόζονται στην οφθαλμική επιφάνεια σαν σπρέι. Πιο πρόσφατα τα λιποσώματα έχουν δοκιμαστεί σε συνδυασμό με παράγοντες ενίσχυσης της πηκτικότητας, με ηλεκτρολύτες και ωσμοπροστατευτικά, με σκοπό να φτάσουμε σε μια μορφή που προσομοιάζει την φυσική δακρυϊκή στιβάδα. Ένας άλλος τύπος υποκατάστατου δακρύου περιέχει ελαιώδεις παράγοντες ή έλαιο που είναι γαλακτώμα μέσα σε νερό. Αυτά τα γαλακτώματα είναι φτιαγμένα από



ελαιώδεις σταγόνες που σταθεροποιούνται στο νερό χρησιμοποιώντας επιφανειοδραστικούς παράγοντες ή γαλακτωματοποιητές ουσίες. Τα γαλακτώματα μπορούν να είναι μη ιονικά, ανιονικά ή κατιονικά, ανάλογα με τα συστατικά που προστίθενται στη φόρμουλα.. Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των κατιονικών γαλακτωμάτων είναι ότι οι θετικά φορτισμένες ελαιώδεις σταγόνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με την αρνητικά φορτισμένη στιβάδα μη της δακρυϊκής στιβάδας με σκοπό να έχουμε μια σταθεροποιημένη εν τέλει δακρυϊκή στιβάδα.

Πολλές φόρμουλες έχουν συμπεριλάβει πολικούς επιφανειοδραστικούς παράγοντες, όπως είναι το cetalkonium chloride (CKC) καθώς και το dimyristoyl-phosphatidylglycerol. [80,81]

Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που συσχετίζουν το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού με το οξειδωτικό στρες που προκαλεί βλάβη των ιστών και αυξάνει τη φλεγμονή. Συνεπώς αντιοξειδωτικά ή ελεύθεροι παράγοντες που καταναλώνουν τα νεκρά κύτταρα έχουν χρησιμοποιηθεί στη δημιουργία υποκατάστατων δακρύων και περιλαμβάνουν τη βιταμίνη Α, τη βιταμίνη Ε, το συνένζυμο q10 και το λιποϊκό οξύ. Παρ' όλα αυτά η βιταμίνη Α έχει φανεί ότι επάγει την καλή λειτουργία των μείβομιανών αδένων στα ζωικά μοντέλα επίσης είναι πάρα πολύ ασταθής στην υγρή μορφή της και πολλές φορές δεν είναι εύκολα ανεκτή όταν χρησιμοποιείται ως αλοιφή λόγω της παρουσίας της λανολίνης. Επιπλέον, Ε- αμινοκαπρωϊκό οξύ, βιταμίνες Ε, Β6 and Β12, και πανθενόλη έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στα υποκατάστατα δακρύων που σχηματίζονται στην Ιαπωνία. Η αναγνωρισμένη τοξικότητα του χλωριούχου βενζαλκονίου (ΒΑΚ), το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο συντηρητικού σε διαλύματα οφθαλμικών σταγόνων οδήγησε στην ανάπτυξη καινούργιων πιο

ήπιων συντηρητικών τα οποία συμπεριλαμβάνουνthe του polyquaternium-1 (PQ, POLYQUAD), του sodium chlorite (PURITE® or OcuPURE®) και του edetate disodium (EDTA). Έχει φανεί τα ότι τα παραπάνω συντηρητικά έχουν πολύ μικρότερη τοξικότητα in vitro σε σύγκριση με το BAK. [80,81] Πιο αναλυτικά όσον αφορά τα λιπίδια:

2. Λιπίδια: Τα λιπίδια παράγονται από τους μείβομιανούς αδένες των βλεφαρίδων και βοηθούν στη διατήρηση της επιφανειακής τάσης του δακρυϊκού υγρού. Αυτό βοηθά στην αποτροπή της εξάπλωσης του υγρού πάνω στην επιφάνεια των ματιών και στην εξάτμιση του πολύ γρήγορα, το δάκρυ δηλαδή διατηρεί τη μορφή του και δεν απλώνεται ευρέως στην επιφάνεια του ματιού. Επίσης, βελτιώνουν την ομαλότητα της επιφάνειας του ματιού, μειώνοντας την τριβή και τον ερεθισμό. Τα λιπαρά οξέα μπορούν επιπλέον να βοηθήσουν στην προστασία του ματιού από επιβλαβή στοιχεία και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Όλοι αυτοί οι τρόποι συνεισφέρουν στην αύξηση της άνεσης και της προστασίας των ματιών για όσους χρησιμοποιούν τεχνητά δάκρυα. Ορισμένα λιπίδια που μπορεί να βρίσκονται στα τεχνητά δάκρυα περιλαμβάνουν τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και τα λιπαρά οξέα εκλεκτής ποιότητας.

Πιο πρόσφατα έχει φανεί μια αύξηση στη δημοτικότητα και στη διαθεσιμότητα των σταγόνων που βασίζονται σε λιπίδια και στοχεύουν ουσιαστικά στην ανώτατη λιπιδική στιβάδα της δακρυϊκής στιβάδας, αφού δίνεται πλέον έμφαση στη δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων. Έχει φανεί σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ότι οι σταγόνες που βασίζονται σε λιπίδια μπορεί να είναι αποτελεσματικότερες, ενώ υπάρχουν διαθέσιμα προϊόντα που μπορούν να πάρουν τη μορφή σταγόνων νανογαλακτώματος ή και

λιποσωμικών σπρέι που εφαρμόζονται στον κλειστό οφθαλμό. Οι εν λόγω επιλογές ενδείκνυνται για εκείνους που δυσκολεύονται να ενσταλάξουν τις σταγόνες όπως σε ασθενείς με μειωμένη δεξιότητα στα χέρια ή που παρουσιάζουν τρόμο. Υπάρχει ακόμα και τεχνητό δάκρυ το οποίο δεν περιέχει καθόλου νερό, συντίθεται 100% από λιπίδια και δεν περιέχει συντηρητικά. [80]

Επιπλέον συστατικά των δακρύων:

3.Πρωτεΐνες: Οι πρωτεΐνες βοηθούν στη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας του δακρυϊκού υγρού. Επίσης, μπορούν να βελτιώσουν την πρόσφυση των δακρύων στην επιφάνεια του ματιού. Οι πρωτεΐνες αυτές περιλαμβάνουν λιποκαλίνες, λακτοφερρίνη, λυσοζύμη και άλλες. Οι πρωτεΐνες β-lactoglobulin και lysozyme είναι δύο συστατικά που μπορεί να περιέχονται στα τεχνητά δάκρυα και συμβάλλουν σε διάφορους τρόπους στη βελτίωση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας του προϊόντος. Ας δούμε πώς συμβάλλουν σε κάθε περίπτωση:

A) Η β-lactoglobulin είναι μία πρωτεΐνη που προέρχεται από το γάλα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε τεχνητά δάκρυα για τη βελτίωση της σταθερότητας των δακρύων. Επίσης, μπορεί να βελτιώσει την πρόσφυση των δακρύων στην επιφάνεια του ματιού και να προστατεύσει την επιφάνεια από ερεθισμούς.

B) Η λυσοζύμη είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται φυσιολογικά στα δάκρυα και στο βλεννογόνο των ματιών. Είναι γνωστό για τις αντιμικροβιακές του ιδιότητες, καθώς μπορεί να βοηθήσει στην εξάλειψη βακτηριδίων και άλλων μικροοργανισμών από την επιφάνεια του ματιού. Η προσθήκη λυσοζύμης στα τεχνητά δάκρυα μπορεί να βοηθήσει στην προστασία των ματιών από πιθανές μολύνσεις και ερεθισμούς. Τόσο η β-lactoglobulin όσο και το lysozyme

συνεισφέρουν στη βελτίωση της ποιότητας των τεχνητών δακρύων, βοηθώντας στη διατήρηση της φυσιολογικής κατάστασης και άνεσης των ματιών. [80,81]

4. Ιοντικά Συστατικά: Τα ιοντικά συστατικά, όπως το νάτριο, το κάλιο και το χλώριο, βοηθούν στη διατήρηση της ισορροπίας των ιόντων στο δακρυϊκό υγρό και συμβάλλουν στην άμυνα από μικροβιακές λοιμώξεις. Ορισμένα ιόντα που μπορεί να περιλαμβάνονται στα τεχνητά δάκρυα περιλαμβάνουν:

α. Ιόντα Νατρίου ( $\text{Na}^+$ ): Το νάτριο είναι ένα από τα κύρια κατανεμημένα ιόντα στα δάκρυα και παίζει ρόλο στην διατήρηση της ισορροπίας ηλεκτρολυτών στην επιφάνεια του ματιού. Βοηθά στην διατήρηση της φυσιολογικής πίεσης του ματιού και στη σταθεροποίηση της επιφανειακής τάσης, προστατεύοντας την επιφάνεια του ματιού από ερεθισμούς.

β. Ιόντα Καλίου ( $\text{K}^+$ ): Το κάλιο είναι ένα ακόμα ιόν που βρίσκεται στα δάκρυα και συνεισφέρει στην ιονική ισορροπία. Βοηθά στη σταθερότητα του υγρού και την πρόληψη της ξηροφθαλμίας.

γ. Ιόντα Ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ ): Το ασβέστιο είναι σημαντικό για τη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας των κυττάρων και των ιστών του ματιού.

δ. Ιόντα Μαγνησίου ( $\text{Mg}^{2+}$ ): Το μαγνήσιο είναι ένα ιόν που μπορεί να συμβάλλει στη σταθερότητα των δακρύων και στη διατήρηση της επιφανειακής τάσης. Επιπλέον, μπορεί να προστατεύσει τα μάτια από ερεθισμούς και φλεγμονές. [80,81]

5. Το υαλουρονικό οξύ (υαλουρονάνη) είναι μια φυσική ουσία που βρίσκεται φυσιολογικά στα δάκρυα και στα βλεννογόνα των ματιών. Στα τεχνητά δάκρυα, το υαλουρονικό οξύ προστίθεται συχνά για να βελτιώσει την ποιότητα του προϊόντος και να παρέχει αρκετά οφέλη:

A) Ενυδάτωση: Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα φυσικό υδρόφιλο πολυμερές, δηλαδή έλκει και διατηρεί το νερό στην επιφάνεια. Αυτό σημαίνει ότι προσφέρει ενυδάτωση στην επιφάνεια του ματιού, βοηθώντας στη διατήρηση ενός βολικού επιπέδου υγρασίας.

B) Προστασία: Το υαλουρονικό οξύ μπορεί να δημιουργήσει μια προστατευτική μεμβράνη πάνω στην επιφάνεια του ματιού. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στην προστασία από εξωτερικούς παράγοντες όπως ατμοσφαιρική ρύπανση, αέρας και καπνό.

Γ) Ελαστικότητα: Το υαλουρονικό οξύ μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση της ελαστικότητας της επιφάνειας του ματιού. Αυτό μπορεί να βελτιώσει την άνεση και να μειώσει τον ερεθισμό. Συνολικά, το υαλουρονικό οξύ προσθέτει ενυδάτωση, προστασία και ευελιξία στα τεχνητά δάκρυα, βελτιώνοντας την ποιότητα τους και βοηθώντας στη διατήρηση της φυσιολογικής κατάστασης των ματιών. Το υαλουρονικό οξύ είναι κατάλληλο για χρήστες φακών επαφής. Πράγματι, το υαλουρονικό οξύ προστίθεται σε πολλά τεχνητά δάκρυα και ενυδατικά προϊόντα για τα μάτια με σκοπό να βελτιώσει την άνεση των φακών επαφής και να παρέχει επιπλέον ενυδάτωση στην επιφάνεια του ματιού. Η ιδιότητα του υαλουρονικού οξέος να προσελκύει και να διατηρεί το νερό κοντά στην επιφάνεια του ματιού βοηθά στη μείωση της ξηρότητας και του ερεθισμού που μπορεί να προκαλέσουν οι φακοί επαφής. Επιπλέον, το υαλουρονικό οξύ μπορεί να δημιουργήσει μια προστατευτική μεμβράνη πάνω στην επιφάνεια του ματιού, βοηθώντας στην πρόληψη ερεθισμών και φλεγμονών. Το υαλουρονικό οξύ εκτός από την ενίσχυση της πηκτικότητας ειδικά το υαλουρονικό οξύ υψηλού μοριακού βάρους έχει φανεί να προωθεί την επούλωση των πληγών του επιθηλίου μετά από εκδορές του κερατοειδούς αλλά και μετά από καυστικά

τραύματα λόγω αλκαλικών ουσιών. Αυτό το αποτέλεσμα φαίνεται να συνδέεται περισσότερο με το γεγονός ότι τα μόρια υαλουρονικού οξέος υψηλού μοριακού βάρους μπορούν να συνδεθούν με τους υποδοχείς CD44 που είναι παρόντες στους περισσότερους κυτταρικούς τύπους περιλαμβάνοντας τα κύτταρα των οφθαλμικών κυττάρων. Αντίστοιχα το CMC έχει φανεί ότι συνδέεται πάλι στα παραπάνω ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς και προωθεί την επανεπιθηλιοποίηση. Επίσης πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το υαλουρονικό οξύ μπορεί να έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μέσω της ρύθμισης των TLR2 and TLR4 σε άλλους ιστούς. Πρόσφατα το υαλουρονικό οξύ έχει συνδυαστεί με άλλους παράγοντες με σκοπό να βελτιώσουμε την επανεπιθηλιοποίηση των επιφανειακών κυττάρων όπως την T-LysYal ένα σύστημα μορίων που συντίθεται από lysine HA, thymine, and sodium chloride και έχει ερευνηθεί σε in vitro δοκιμές δείχνοντας την πιθανότητα να αποκαταστήσει τα κερατοειδικά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη από το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού ενώ έχει δείξει και πλούσιες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Παρόλα αυτά οι in vivo δοκιμές μέλλεται να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα που είχαμε παραπάνω. Επιπροσθέτως του ιξώδους του το υαλουρονικό οξύ, ιδιαίτερα αυτό που είναι υψηλού μοριακού βάρους, έχει φανεί in vivo ότι συμβάλλει στην αντιμετώπιση βλαβών του επιθηλίου, ειδικά σε έλκη ή ελλείματα του κερατοειδούς, ακόμα και μετά από καυστικά τραύματα με αλκαλικά προϊόντα. Αυτό το δεδομένο προκύπτει επειδή το μόριο του υαλουρονικού οξέος έχει συνδέσμους που συνδέονται στους υποδοχείς CD44 που είναι παρόντες στα περισσότερα κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπινων κερατοειδών κυττάρων. Με παρόμοιο τρόπο το CMC έχει φανεί ότι συνδέεται στους ίδιους υποδοχείς και επάγει της επανεπιθηλιοποίηση του κερατοειδούς. [80-82]

6. Συντηρητικά: Ορισμένα προϊόντα περιέχουν συντηρητικά για τη διατήρηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του προϊόντος κατά τη διάρκεια της χρήσης. Τα συντηρητικά που μπορεί να βρίσκονται στα τεχνητά δάκρυα χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση και την προστασία του προϊόντος από μικροβιακή μόλυνση κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης και της χρήσης. Ενώ η χρήση συντηρητικών μπορεί να είναι ωφέλιμη για τη διατήρηση της ασφάλειας του προϊόντος, μερικοί χρήστες με ευαισθησία στα συντηρητικά ενδέχεται να αντιδρούν δυσμενώς. Όλες οι οφθαλμικές σταγόνες συνήθως περιέχουν συντηρητικά που θα διατηρήσουν τη στείρωση και θα επιμηκύνουν το χρόνο ζωής τους ωστόσο πολλά από αυτά φαίνεται να δημιουργούν τοξικότητα. Το χλωριούχο βενζαλκόνιο μια συνήθης επιλογή μπορεί να παράγει τοξικές προφλεγμονώδεις παράγοντες που μπορούν ακόμη και να οδηγήσουν ή και να προκαλέσουν έξαρση του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. Για αυτό και υπάρχει μία τάση να δημιουργούμε πλέον επιλογές χωρίς συντηρητικά και να προσφεύγουμε σε μονοδοσικές φόρμουλες λόγω του κινδύνου τοξικών και αλλεργικών αντιδράσεων ειδικά όταν απαιτείται η συχνή εφαρμογή των σταγόνων. Τα καινούρια τεχνητά δάκρυα περιλαμβάνουν λιγότερο επιβλαβή συντηρητικά, όπως πολυκουαρτένιο, ή υπερβορικό νάτριο, ή ακόμα έχουν πιο απλή συσκευασία που αποτρέπει την είσοδο των μικροοργανισμών. Παρακάτω είναι μερικά από τα συντηρητικά που μπορεί να συναντήσετε σε τεχνητά δάκρυα ονομαστικά:

α. Χλωροβουτανόλη: Είναι ένα συντηρητικό που χρησιμοποιείται σε πολλά είδη τεχνητών δακρύων. Είναι αποτελεσματικό για την προστασία από βακτηρίδια και μύκητες.

β. Πολυξυδωνίο: Είναι ένα άλλο συντηρητικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της μικροβιακής μόλυνσης στα τεχνητά δάκρυα.

γ. Βενζαλκόνιο: Αυτό το συντηρητικό επίσης χρησιμοποιείται σε ορισμένα τεχνητά δάκρυα για την αποτροπή της μικροβιακής ανάπτυξης.

δ. Τιμεροζαλ: Είναι ένα συντηρητικό που χρησιμοποιείται σε ορισμένα προϊόντα για την διατήρηση της αποτελεσματικότητάς τους. [80-82]

7. Αρωματικές ουσίες: Ορισμένα δάκρυα περιέχουν αρωματικές ουσίες, αυτές μπορεί να προκαλέσουν ενοχλήσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις σε χρήστες φακών επαφής.

8. Ενυδατικά παράγωγα.

9. Παράγοντες που μειώνουν την ερυθρότητα του οφθαλμού.

10. Παράγοντες που προάγουν την επούλωση και μειώνουν τη φλεγμονή.

11. Υπεροξειδίο του υδρογόνου.

12. Ηλεκτρολύτες: φυσικά εκκρινόμενοι ηλεκτρολύτες είναι αυτοί που απαρτίζουν τη δακρυϊκή στιβάδα και σχετίζονται με την ωσμωτική ισορροπία, για αυτό το νάτριο, το χλώριο, το μαγνήσιο, το ασβέστιο χρησιμοποιούνται ευρέως στα υποκατάστατα δακρύων,

για να μιμηθούν ουσιαστικά το ηλεκτρολυτικό προφίλ της υγιούς δακρυϊκής στιβάδας. Επιπροσθέτως αξίζει να αναφέρουμε ότι ορισμένοι ηλεκτρολύτες, όπως το βορικό οξύ μπορούν επίσης να δρουν ως ενισχυτικοί παράγοντες στην ισοβαθμική του pH ή ακόμη και σαν συντηρητικοί παράγοντες όταν συνδυάζονται με σορβιτόλη ψευδάργυρο και προπυλενική γλυκόλη (SofZia preservative system).



Συνεπώς οι ηλεκτρολύτες παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της υγιούς ωσμωτικότητας του δακρυϊκού φιλμ αφού παρέχουν τα απαραίτητα ιόντα για τη διατήρηση των επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς. [80-82]

13. Παράγοντες που αυξάνουν το ιξώδες, προκειμένου να προσφέρουν ανακούφιση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα: Οι παράγοντες ενίσχυσης της πηκτικότητας αντικατοπτρίζουν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συστατικά που συνθέτουν τη βάση των τεχνητών δακρύων. Ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων αναγνωρίζει 6 κατηγορίες αυτών των παραγόντων που χρησιμοποιούνται κυρίως στις φόρμουλες που συμπεριλαμβάνουν παράγωγα σελλουλόζης, δεξτράνη, ζελατίνη, υγρά πολυόλια, πολυβινυλική αλκοόλη και ποβιδόνη. Αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να είναι ωφέλιμοι για ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού αυξάνοντας το πάχος της δακρυϊκής στιβάδας και φυσικά τη διάρκεια ζωής του τεχνητού δακρύου στην οφθαλμική επιφάνεια. Επιπλέον αυτά τα συστατικά δρουν σαν δεσμευτές νερού με υγροσκοπικές ιδιότητες επιτρέποντας την εφύγρυνση της οφθαλμικής επιφάνειας και αποτρέποντας την απώλεια του νερού. Ανάμεσα σε αυτούς τους παράγοντες που ενισχύουν την πρακτικότητα το sodium carboxymethylcellulose (CMC), μια σελλουλόζη που παράγεται από τα φυτά χρησιμοποιείται πολύ συχνά. Το CMC φαίνεται να είναι ωφέλιμο σε ασθενείς με ήπια έως και μέτρια σοβαρή ξηροφθαλμία αφού βελτιώνει την εφύγρυνση της κεντρικής στιβάδας και την σταθερότητα της δακρυϊκής στιβάδας. Άλλοι παράγοντες που ενισχύουν την πηκτικότητα περιλαμβάνουν την hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), την καρβομέρη, το υαλουρονικό οξύ (HA), την πολυβινυλική αλκοόλη, τη ποβιδόνη, τη δεξτράνη και το hydroxypropyl-guar (HP-guar). Αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να λειτουργούν προσκολλητικά για τη βλέννη και βλεννομιμητικά, λόγω

της δομής τους η οποία είναι παρόμοια με τη μυκίνη 1, μια μυκίνη που σχηματίζεται από τα κύτταρα goblet και παίζει σημαντικό ρόλο για την προστασία της οφθαλμικής επιφάνειας. Μια κλινική μελέτη έδειξε ότι HA ή tamarind seed polysaccharide, άλλος ένας παράγοντας ενίσχυσης της πρακτικότητας μπορεί να βελτιώσει το χρόνο ζωής των τεχνητών δακρύων στην οφθαλμική επιφάνεια και να μειώσει τα συμπτώματα του ξηρού οφθαλμού. Συνεπώς, οι εν λόγω παράγοντες είναι πάρα πολύ αποτελεσματικοί στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού που αιτιολογείται από την έλλειψη μυκίνης. Ορισμένοι παράγοντες ενίσχυσης της πηκτικότητας υφίστανται μετατροπή κατά την επαφή τους με την οφθαλμική επιφάνεια και όταν αναμιγνύονται με φυσικά δάκρυα, από την υγρή μορφή τους μετατρέπονται σε τζελ (sol-gel). Αποκαλούνται λοιπόν «in situ gelling systems» και πολλοί μηχανισμοί ενεργοποιούν την παραπάνω μετατροπή, για παράδειγμα η καρβομέρη αυξάνει την πηκτικότητα μέσω του pH της οφθαλμικής επιφάνειας. [80-82]

#### 14. Ωσμοπροστατευτικά:

Ωσμοπροστατευτικά: η βασική συνέπεια της υπερωσμωτικότητας κατά το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού είναι η απόπτωση των κερατοειδών και επιπεφυκοτικών κυττάρων. Για την πρόληψη της απόπτωσης χρησιμοποιείται η L- καρνιτίνη, η ερυθριτόλη, η βεταΐνη, η σορβιτόλη, η γλυκερίνη και η τρεχαλόζη. Η L- καρνιτίνη και η ερυθριτόλη έχει αποδειχθεί in vitro ότι προστατεύουν τα κερατοειδή κύτταρα από το υπερωσμωτικό στρες, ενώ πιο πρόσφατα ένας συνδυασμός βεταΐνης, L- καρνιτίνης και ταυρίνης επίσης φάνηκε in vitro ότι προστατεύει τα επιθηλιακά κύτταρα από το υπερωσμωτικό στρες.

Οι βασικές συνέπειες της υπερωσμωτικότητας του δακρυϊκού φιλμ στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού είναι η απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα. Με σκοπό να αποτρέψουν την απόπτωση, ωσμοπροστατευτικά έχουν χρησιμοποιηθεί τι δημιουργία των τεχνητών δακρύων όπως οι L-carnitine, erythritol, betaine, sorbitol, glycerin and trehalose. L-carnitine και erythritol έχει φανεί in vitro να προστατεύει τα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς από το υπερωσμωτικό στρες. Πιο πρόσφατα ένας συνδυασμός betaine, L-carnitine, taurine φάνηκε επίσης in vitro να προστατεύει τα επιθηλιακά κύτταρα από την έκθεση σε υπερωσμωτικό στρες. Η τρεχαλόζη, επίσης φάνηκε ότι προστατεύει τα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδή σε in vivo μοντέλα ποντικών όταν συγκρίθηκε με ορό και PBS.

Επίσης έχει φανεί ότι τα ωσμοπροστατευτικά μπορούν επίσης να μειώσουν τη σύνθεση της (MMP) και ένα ρυθμίσουν το οξειδωτικό στρες ρυθμίζοντας ουσιαστικά την αυτοφαγική διαδικασία. Ως αποτέλεσμα τα ωσμοπροστατευτικά φαίνονται αποτελεσματικά στο να αποτρέπουν την κυτταρική απόπτωση που επέρχεται λόγω του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού στην οφθαλμική επιφάνεια.

Συμπερασματικά, η σύνθεση αυτή του δακρυϊκού υγρού είναι σύνθετη και εξελίσσεται συνεχώς για να παρέχει την απαιτούμενη προστασία, ενυδάτωση και λειτουργικότητα στα μάτια. Αυτό το φυσικό υγρό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της υγείας των ματιών και στην προστασία τους από τις εξωτερικές επιδράσεις. Τα περισσότερα από τα τεχνητά δάκρυα έχουν σύσταση που βασίζεται στο νερό και περιλαμβάνουν παράγοντες που ενισχύουν το ιξώδες τους, όπως την καρβομέρη 940, τη καρβοξυμεθυλοσελλουλόζη (CMC), τη δεξτράνη, το υαλουρονικό οξύ, το υαλουρονικό νάτριο που έχει μικρότερο μοριακό βάρος, το υδροξυπροπυλ

γκουάρ (HP-guar), την υδροξυπροπυλ μεθυλσελλουλόζη, την πολυβινυλική αλκοόλη, την πολυβινυλπυρριλιδόνη, και την πολυαιθυλική γλυκόλη που συμβάλλει στην λίπανση και αυξάνει την επίδραση του κάθε προϊόντος. Άλλα συστατικά μπορεί να περιλαμβάνουν ωσμωτικούς παράγοντες, ωσμοπροστατευτικά, αντιοξειδωτικά, συντηρητικά και ανενεργούς παράγοντες όπως ενισχυτές pH, έκδοχα και ηλεκτρολύτες. Τα τεχνητά δάκρυα που είναι ενυδατικά έχει φανεί ότι βελτιώνουν τα συμπτώματα όλων των υποτύπων ξηρού οφθαλμού. [80-82]

### **Ιδανικές ιδιότητες**

Είναι σημαντικό ένα τεχνητό δάκρυ να συμπεριφέρεται παρόμοια με τα φυσικά μας δάκρυα. Μια πτυχή περιλαμβάνει τη ρευστότητα κι αυτό αναφέρεται στο πώς ρέουν φυσικά τα υγρά αλλά και τα μαλακά στερεά. Το ιξώδες των ανθρώπινων δακρύων είναι υψηλό μεταξύ των βλεφαρισμών, αλλά μειώνεται σε κάθε κύκλο βλεφαρισμού με σκοπό να προστατεύσει την οφθαλμική επιφάνεια από ενδεχόμενες βλάβες, λόγω στροβιλώδους ροής των υγρών. Με τον τρόπο αυτό τα δάκρυά μας φαίνεται να εμφανίζουν μη Νευτωνικές ιδιότητες. Το υαλουρονικό οξύ έχει υπάρξει αντικείμενο σημαντικής έρευνας και φαίνεται να εκθέτει αυτές τις ιδιότητες που αναφέρονται προηγουμένως. Το υαλουρονικό οξύ βασικό χαρακτηριστικό των τεχνητών δακρύων είναι μια γλυκοζαμινογλυκάνη, η οποία ανευρίσκεται στα περισσότερα ανθρώπινα κύτταρα και ιστούς και η χρήση της στην οφθαλμολογία προτάθηκε το 1960 από τον Andre Balazs με τους Polack και McNiece. Το υαλουρονικό οξύ είναι υδρόφιλη ουσία και μπορεί να συνδέεται με μεγάλες ποσότητες νερού σε σχέση με το δικό της βάρος αλλά οι φυσικές της ιδιότητες ποικίλουν ανάλογα με το μοριακό της βάρος. Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι το υαλουρονικό οξύ υψηλού μοριακού βάρους είναι κλινικά ανώτερο στη θεραπεία του ξηρού οφθαλμού σε σχέση με τον αντίπαλό του το υαλουρονικό οξύ χαμηλού μοριακού βάρους. Επιπλέον, το υαλουρονικό οξύ υψηλού μοριακού βάρους φαίνεται να είναι προστατευτικό απέναντι στην απόπτωση των κυττάρων κερατοειδούς που συμβαίνει με την τοξικότητα των συντηρητικών την υπέρυθρη ακτινοβολία και τα χημικά εγκαύματα. Επίσης, δρα ως αντιφλεγμονώδες και φαίνεται να μειώνει την αίσθηση του πόνου. [81,83]

## Διαφορετικοί υπότυποι

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία προϊόντων τεχνητών δακρύων στην αγορά, κάθε ένα με διαφορετικά χαρακτηριστικά και συστατικά για να καλύψει διάφορες ανάγκες.

Κάποια από τα διαθέσιμα προϊόντα περιλαμβάνουν:

1. Ενυδατικά τεχνητά δάκρυα: Αυτά τα προϊόντα βοηθούν στην ενυδάτωση των ματιών και τη δακρυϊκή στιβάδα. Περιλαμβάνουν συνήθως συστατικά όπως υαλουρονικό οξύ για μεγαλύτερη διάρκεια ενυδάτωσης.

2. Δάκρυα με λιπαρά οξέα: Τα προϊόντα αυτά περιέχουν λιπαρά οξέα που βοηθούν στη βελτίωση της δακρυϊκής στιβάδας, ενισχύοντας την προστατευτική λειτουργία των δακρύων.

3. Δάκρυα με ιόντα: Αυτά τα προϊόντα περιέχουν ιόντα όπως νάτριο, κάλιο, ασβέστιο και μαγνήσιο, τα οποία βοηθούν στη διατήρηση της ισορροπίας των ιόντων στα μάτια.

4. Δάκρυα με φυσικά εκχυλίσματα: Ορισμένα προϊόντα περιέχουν φυσικά εκχυλίσματα φυτών, όπως αλόη, που μπορούν να έχουν καταπραϋντικές ιδιότητες για τα μάτια.

5. Δάκρυα για χρήστες φακών επαφής: Υπάρχουν ειδικά δάκρυα που σχεδιάστηκαν για χρήστες φακών επαφής, προσφέροντας άνεση και ενυδάτωση κατά την φορά τους.

Οι χρήστες φακών επαφής πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν επιλέγουν τεχνητά δάκρυα, καθώς ορισμένα συντηρητικά, αρωματικές ουσίες και ενυδατικά παράγωγα μπορεί να επηρεάσουν την εφαρμογή και την άνεση των φακών.

Συγκεκριμένα, τα συντηρητικά που περιέχουν χλωροβουτανόλη και

πολυξυδώνιο μπορεί να είναι λιγότερο κατάλληλα για χρήστες φακών επαφής, καθώς αυτά τα συστατικά μπορεί να διαταράξουν την επιφάνεια των φακών και να προκαλέσουν ερεθισμούς ή ανεπιθύμητες αντιδράσεις, το υπεροξειδίο του υδρογόνου επίσης θεωρείται ακατάλληλο συστατικό για τους χρήστες φακών επαφής.

Εάν χρησιμοποιεί κανείς φακούς επαφής, είναι σημαντικό να επιλέξει τεχνητά δάκρυα που είναι ειδικά σχεδιασμένα για χρήση με φακούς επαφής. Αυτά τα προϊόντα συνήθως δεν περιέχουν συντηρητικά που μπορεί να διαταράξουν την επιφάνεια των φακών.

6. Δάκρυα με Συστατικά για Ειδικές Ανάγκες: Υπάρχουν επίσης προϊόντα που είναι ειδικά σχεδιασμένα για συγκεκριμένες ανάγκες, όπως τα δάκρυα που προορίζονται για χρήστες με συμβατικά φακούς επαφής ή με προβλήματα ευαισθησίας.

#### 7. Δάκρυα με υαλουρονικό οξύ

Τα τεχνητά δάκρυα διατίθενται για διάφορες ειδικές ανάγκες και προβλήματα των ματιών. Ορισμένες ειδικές ανάγκες για τις οποίες υπάρχουν τεχνητά δάκρυα περιλαμβάνουν:

1. Ξηροφθαλμία: Τα τεχνητά δάκρυα σχεδιάζονται για να παρέχουν ενυδάτωση σε περιπτώσεις ξηροφθαλμίας, όπου τα μάτια δεν παράγουν αρκετά δάκρυα.
2. Χρήστες φακών επαφής: Οι χρήστες φακών επαφής μπορεί να νιώθουν ξηρότητα, αίσθημα ενόχλησης ή στενοχώρια. Τα τεχνητά δάκρυα για φακούς επαφής βοηθούν στην ενυδάτωση και την άνεση.

3. Εργασία μπροστά σε υπολογιστή: Οι άνθρωποι που περνούν πολύ χρόνο μπροστά σε υπολογιστή μπορεί να αισθάνονται ξηρότητα στα μάτια τους λόγω της μειωμένης συχνότητας βλεφαρισμού. Τα τεχνητά δάκρυα μπορούν να βοηθήσουν στην ενυδάτωση.
4. Εργασία σε συνθήκες αέρα και κλιματισμού: Ο αέρας και ο κλιματισμός μπορεί να προκαλέσουν εξάτμιση της δακρυϊκής στιβάδας, καθιστώντας τα μάτια ξηρά. Τα τεχνητά δάκρυα μπορούν να βοηθήσουν σε αυτές τις περιπτώσεις.
5. Επίδραση της περιβαλλοντικής ρύπανσης: Οι ρύποι στο περιβάλλον μπορούν να επηρεάσουν τη δακρυϊκή στιβάδα και να προκαλέσουν ξηροφθαλμία. Τα τεχνητά δάκρυα μπορούν να βοηθήσουν να αντιμετωπιστεί αυτή η κατάσταση. [8,83,84]



## ΤΑ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ ΚΑΤΙΟΝΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΞΗΡΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

Τα τεχνητά δάκρυα που βασίζονται στα κατιονικά γαλακτώματα έχουν αναπτύξει λιπιδικά δάκρυα (Cationorm, Cationorm Pro, Santen) που εκτός από κατιονικοί φορείς φαρμάκων (Ikervis, Santen), έχουν σχεδιαστεί για τη διαχείριση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, όπως και για τη διαχείριση της ιικής κερατοεπιπεφυκίτιδας ειδικά σε παιδιά (Verkazia, Santen). [85] Το πολικό λιπίδιο που είναι παρόν στα κατιονικά γαλακτώματα παρουσιάζει επίσης θετική φόρτιση. Αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση της δακρυϊκής στιβάδας. Αυτό βοηθά στην τοποθέτηση του πολικού λιπιδίου στο ενδιάμεσο τμήμα της δακρυϊκής στιβάδας, με το θετικά φορτισμένο τμήμα να στρέφεται προς την υδατώδη φάση. Μέσα από ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις με θετικά φορτισμένες οντότητες εκτιθέμενες στο νερό, οι αρνητικά φορτισμένες διαλυτές πρωτεΐνες όπως οι μυκίνες και η λυσοζύμη που ήταν παρούσες στην υδατώδη φάση, ήταν απορροφήσιμες. Οι ίδιες φυσικές ιδιότητες έχουν οδηγήσει στη χρήση του πολικού λιπιδίου CKC και των υδροφιλικών παραγόντων, πολυξαμέρη και τυλοξαπόλη στα κατιονικά δάκρυα για μακροχρόνια σταθερότητα (3 χρόνια ζωής στα ράφια των χρηστών), αλλά και σταθερότητα της δακρυϊκής στιβάδας μετά την ενστάλαξη των δακρύων στα άτομα που πάσχουν από ξηρό οφθαλμό. Η υπερωσμωτικότητα είναι ένας επιπλέον λόγος για εμφάνιση ξηρού οφθαλμού και οι τυπικές τιμές ωσμωτικότητας σε ένα υγιές δακρυϊκό φιλμ είναι 290 έως 308 mOsm/L. Ωσμωτικότητα άνω του 308 mOsm/L. συχνά διαχωρίζει τους υγιείς από τα άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα ξηρού οφθαλμού. Υπερωσμωτικότητα και τιμές άνω των 380 mOsm/L. έως και 441 mOsm/L., ακόμα και

υποωσμωτικότητα ανευρίσκεται συνήθως σε άτομα με σοβαρό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Μια πρόσκαιρη διόρθωση και μείωση αυτής της υπερωσμωτικότητας επιτυγχάνεται με υπό η ισοωσμωτικές σταγόνες. Με αυτό τον τρόπο η ενστάλαξη του δακρύου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ωσμωτικότητας στη δακρυϊκή στιβάδα με την απλή διάλυση του που διαρκεί βέβαια μερικά λεπτά. Πράγματι όταν σε υγιείς ενήλικες διαρκεί για περισσότερο  $10.3 \pm 3.7\%$ /λεπτό η υδατώδης φάση στα δάκρυα, όλοι οι υδατοδιαλυτοί παράγοντες, πολυμερή όπως το υαλουρονικό οξύ και η καρβοξυμεθυλοσελλουλόζη εξαφανίζονται από τη δακρυϊκή στιβάδα μέσα σε 15 έως 20 λεπτά. Η υδατώδης φάση των κατιονικών σταγόνων που αντιπροσωπεύει το 90%–96% του όγκου τους, είναι υποωσμωτική (190 mOsm/L) στα κατιονικά τεχνητά δάκρυα, ελαφρώς υποωσμωτική έως ισοωσμωτική (270 mOsm/L) σε κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα ή και στα κατιονικά δάκρυα δεύτερης γενιάς. Προσθέτοντας ωσμοπροστατευτικά μικρού μοριακού βάρους στο υδατώδες τμήμα των οφθαλμικών σταγόνων που μπορούν κατά την ενστάλαξη να εισαχθούν στα επιθηλιακά κύτταρα και να σταθεροποιήσουν τον όγκο τους εγκλωβίζοντας τα μόρια του νερού, έχουμε ακόμα πιο προστατευτική δράση στην επιβίωση των κυττάρων και φυσικά στην αντίσταση του στο ωσμωτικό στρες. Συνεπώς, τα κατιονικά δάκρυα περιέχουν γλυκερόλη(1.6%–2.25%) ως ωσμοπροστατευτικό παράγοντα. Η χρήση των τεχνητών δακρύων φαίνεται να μείωσε τα CFS scores (προκύπτουν από χρώσεις της οφθαλμικής επιφάνειας) σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα και αυτό φάνηκε ιδιαίτερα στην κλινική δοκιμή Nosika που συνέκρινε κατιονικά δάκρυα με δάκρυα με υαλουρονικό οξύ. Μερική εφύγρυνση της οφθαλμικής επιφάνειας είναι αποδεκτή αλλά χρειάζεται επανοικοδόμηση

του υγιούς περιβάλλοντος του οφθαλμού για να μειωθεί η ιστική βλάβη. Είναι ενδιαφέρον ότι είχε ισχυρότερη επίδραση η δράση των κατιονικών δακρύων στη σταθεροποίηση του δακρυϊκού φιλμ και στην επούλωση του κερατοειδή σε σύγκριση με τα διαλύματα γέλης βασιζόμενων σε νερό με υαλουρονικό οξύ. Επίσης οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των κατιονικών δακρύων που έχουν παρατηρηθεί σε ζωικά μοντέλα επίσης συμβάλλει στη βελτίωση του CFS score. Ωστόσο, σε πιο σοβαρό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού με CFS score άνω του 4 τα κλασικά τεχνητά δάκρυα βασιζόμενα σε νερό δεν ήταν αρκετά για την αντιμετώπιση της βλάβης των ιστών. Αυτό παρατηρήθηκε και στη μεγάλη κλινική δοκιμή του Sansika όπου οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν τα τεχνητά δάκρυα 8 φορές ημερησίως και παρά όλα αυτά το CFS score παρέμεινε άνω του 4, δείχνοντας την αναποτελεσματικότητα της εν λόγω θεραπείας στην καταστροφή του κερατοειδούς. Ενδιαφέρον είχε ότι η προσθήκη μόνο μιας σταγόνας κατιονικού δακρύου στα κλασικά τεχνητά δάκρυα, έδειξε 2 βαθμούς μείωση στο CFS score στο 48,1% των ασθενών σε 6 μήνες, ενώ το 4,4% των ασθενών βίωσε πλήρη επούλωση του κερατοειδούς με CFS score 0. Το 20,5% των ασθενών δεν παρατήρησε καμία μεταβολή στα συμπτώματα σοβαρού ξηρού οφθαλμού με την προσθήκη της μίας σταγόνας κατιονικού δακρύου. Επιπλέον, η μείωση του φλεγμονώδους στρες μειώνει τις νευροαισθητήριες ανωμαλίες που παρατηρούνται σε ασθενείς με σοβαρό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού και έχει φανεί σε ζωικά μοντέλα αλλά και σε ανθρώπους ότι τα κατιονικά δάκρυα έχουν και ορισμένες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Δεν έχουμε επιβεβαιώσει άμεση δράση των κατιονικών δακρύων στα ίδια τα νεύρα αλλά η μείωση του πόνου και των συμπτωμάτων προκύπτει από την εξυγίανση της οφθαλμικής επιφάνειας. [85]

## Εφαρμογές των τεχνητών δακρύων

Τα ενυδατικά τεχνητά δάκρυα συμβάλλουν στη βελτίωση της ενυδάτωσης και της άνεσης των ματιών. Παρέχουν ανακούφιση σε άτομα που αντιμετωπίζουν προβλήματα ξηροφθαλμίας ή έχουν αίσθηση ξηρότητας, ερεθισμού, καύσου ή ευαισθησίας στα μάτια τους. Συγκεκριμένα, τα ενυδατικά τεχνητά δάκρυα:

1. Βοηθούν στη σταθεροποίηση του δακρυϊκού φιλμ: Βοηθούν στη διατήρηση ενός σταθερού και ομοιόμορφου δακρυϊκού φιλμ πάνω στην επιφάνεια του ματιού, προστατεύοντας το από την ξηρότητα και τον ερεθισμό.
2. Προσθέτουν ενυδάτωση: Οι ενυδατικές ουσίες που περιέχονται στα τεχνητά δάκρυα βελτιώνουν την ενυδάτωση της δακρυϊκής στιβάδας, βοηθώντας να διατηρηθεί η υγρασία στα μάτια.
3. Προστατεύουν από τον ερεθισμό: Μειώνουν τον ερεθισμό και την αίσθηση ξηρότητας, επαναφέροντας τη φυσιολογική κατάσταση της επιφάνειας του ματιού.
4. Προσφέρουν άνεση στη φορά φακών επαφής: Οι χρήστες φακών επαφής μπορούν να χρησιμοποιούν ειδικά ενυδατικά δάκρυα που προσφέρουν άνεση και ενυδάτωση κατά τη διάρκεια της ημέρας.
5. Βελτιώνουν την οπτική αίσθηση: Η ενυδάτωση των ματιών μπορεί να βελτιώσει την οπτική αίσθηση, εξασφαλίζοντας ότι η επιφάνεια του ματιού παραμένει καθαρή και ελεύθερη από ερεθισμούς.

Τα τεχνητά δάκρυα με υαλουρονικό οξύ (HA) έχουν κάποια πλεονεκτήματα σε σχέση με αυτά που δεν περιέχουν υαλουρονικό οξύ. Το υαλουρονικό οξύ είναι μια φυσική ουσία που βρίσκεται στα φυσικά δάκρυα και στις επιφανειακές

κυτταρικές δομές των οφθαλμών. Αυτά είναι μερικά από τα πλεονεκτήματα των τεχνητών δακρύων με υαλουρονικό οξύ:

1. Μακροχρόνια ενυδάτωση: Το υαλουρονικό οξύ διατηρεί την υγρασία και βοηθά στη μακροχρόνια ενυδάτωση των ματιών, προσφέροντας πιο μακρά διάρκεια ανακούφισης από τα συμπτώματα της ξηροφθαλμίας.
2. Βελτιωμένη επιφανειακή υγρασία: Το υαλουρονικό οξύ μπορεί να δημιουργήσει μια πιο ομαλή επιφάνεια στον κερατοειδή, το εξωτερικό κομμάτι του ματιού, βοηθώντας στη βελτίωση της υγρασίας και της άνεσης.
3. Βελτιωμένη προσκόλληση: Το υαλουρονικό οξύ μπορεί να βελτιώσει την προσκόλληση των δακρύων στην επιφάνεια του ματιού, προσφέροντας μεγαλύτερη προστασία και ενυδάτωση.

Ωστόσο, η επιλογή μεταξύ τεχνητών δακρύων με υαλουρονικό οξύ και αυτών χωρίς εξαρτάται από τις ανάγκες του κάθε ατόμου και τη σοβαρότητα της ξηροφθαλμίας. Πάντα συμβουλευθείτε τον επαγγελματία υγείας οφθαλμού σας για την καλύτερη επιλογή και χρήση τεχνητών δακρύων που ταιριάζουν στις ανάγκες σας. [8,80,81]

## Άλλες θεραπευτικές εφαρμογές των τεχνητών δακρύων

### 1. Βλάβες του κερατοειδούς και αντιμετώπιση τραύματος

Τα ελλείμματα και η φλεγμονή του κερατοειδούς μπορεί να προκληθούν από ξένα σώματα, από τραύμα, από τριχίαση και έχουν ως αποτέλεσμα πόνο, ερυθρότητα, δακρύρροια και φωτοφοβία. Τα τεχνητά δάκρυα βελτιώνουν την επούλωση του επιθηλίου και ιδανικά οι σταγόνες χωρίς συντηρητικά συνδέονται με βελτίωση της υγείας της οφθαλμικής επιφάνειας, συνεπώς δημιουργούν ανθεκτικότητα. Η πιο κοινή αγωγή ειδικά σε περιεγχειρητικά κερατοειδικά έλκη είναι τεχνητά δάκρυα και ακολουθείται από συνδυασμό τεχνητών δακρύων με αντιβιοτικές αλοιφές. Τα περισσότερα τεχνητά δάκρυα περιέχουν υδρογέλες οι οποίες είναι γνωστό ότι ενεργοποιούν τον επιδερμικό αναπτυξιακό παράγοντα (EGF) που προωθεί την επούλωση των κερατοειδών και επιθηλιακών τραυμάτων. [83-84]

### 2. Η διαχείριση του πόνου και της φλεγμονής

Τα τεχνητά δάκρυα πολύ συχνά χρησιμοποιούνται στη διαχείριση του οφθαλμικού πόνου και της φλεγμονής. Στην θεραπεία της επισκληρίτιδας, ο συνδυασμός τεχνητών δακρύων και των κρύων κομπρεσών προσφέρει συμπτωματική ανακούφιση. Επίσης μετά από φωτοδιαθλαστική κερατεκτομή (PRK) φαίνεται ότι η εφαρμογή τεχνητών δακρύων χωρίς συντηρητικά μειώνει την μετεγχειρητική δυσφορία και αυξάνει την ταχύτητα ανάρρωσης, με συνέπεια την πιο σύντομη ανάκτηση της οπτικής οξύτητας. Τα παγωμένα τεχνητά δάκρυα έχει φανεί ότι μειώνουν την δυσφορία από κερατοειδικές και επιπεφυκοτικές βλάβες, με τους 4°C να είναι η πιο κατάλληλη θερμοκρασία. [83-84]

### 3. Αλλεργική επιπεφυκίτιδα

Η αλλεργική επιπεφυκίτιδα περιλαμβάνει κνησμό, δακρύρροια, οίδημα των βλεφάρων, χύμωση του επιπεφυκότα. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ως θεραπεία τεχνητά δάκρυα και κρύες κομπρέσες βιώνουν συμπτωματική ανακούφιση. Ωστόσο εάν τα συμπτώματα επιμένουν, η χρήση των αντιισταμινικών και των σταθεροποιητικών των μαστικών κυττάρων συστήνεται ως συνήθως. Επιπλέον η ιογενής επιπεφυκίτιδα προκαλεί ερυθρότητα δυσφορία και δακρύρροια. Έχει φανεί ότι ακόμη και η έγχυση 0.5% τοπικού ketorolac 0.45% ketorolac tromethamine, και 1% prednisolone acetate, δεν εμφανίζει πλεονέκτημα σε σχέση με τα τεχνητά δάκρυα.

Η βακτηριακή επιπεφυκίτιδα προκαλεί ερυθρότητα δυσφορία και μια κολλώδη αίσθηση με σχηματισμό κρουστών στα βλέφαρα και έχει αποδειχθεί ότι η χρήση των τεχνητών δακρύων αλλά και η τήρηση των κανόνων της οφθαλμικής υγιεινής ανακουφίζει από τη δυσφορία και οδηγεί σε ταχύτερη ανάρρωση. Φυσικά εάν η βακτηριακή επιπεφυκίτιδα δεν υποχωρήσει μετά από 3 ή 4 ημέρες τότε συστήνεται η χορήγηση των τοπικών αντιβιοτικών.

Κερατίτιδα μια φλεγμονή του κερατοειδούς έχει πολλές αιτιολογίες όπως είναι ιογενείς ερπητικές, βακτηριακές, μυκητιασικές στις σχετιζόμενες με φακούς επαφής αλλά και η έκθεση σε υπέρυθρη ακτινοβολία. Στον ξηρό οφθαλμό και στην φωτοκερατίτιδα, η εφαρμογή των τεχνητών δακρύων έχει προταθεί σε συνδυασμό με τις λοιπές προτεινόμενες θεραπείες. [83-84]

#### 4. Στην εφύγρυνση και στην αφαίρεση των φακών επαφής

Τα άτομα που χρησιμοποιούν φακούς επαφής χρησιμοποιούν συχνά τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά για την εφύγρυνση και τη λίπανση της οφθαλμικής επιφάνειας και φυσικά την δική τους υγιεινή και άνεση. Όταν τελειώνει ο χρόνος χρήσης των φακών επαφής οι φακοί γίνονται πιο ξηρή και εφαρμόζουν πιο σφιχτά στον οφθαλμό. Με τη χορήγηση τεχνητού δακρύου μειώνεται η τάση απέναντι στον κερατοειδή και έτσι γίνεται πιο ασφαλής η αφαίρεση του κάθε φακού επαφής. [83-84]

#### 5. Στην αφαίρεση ξένων σωμάτων

Τα ξένα σώματα στον κερατοειδή μπορούν να προκαλέσουν ενόχληση, δακρύρροια και θόλωση της όρασης ακόμη και ερυθρότητα. Τα τεχνητά δάκρυα που δεν εφαρμόζουν σφιχτά μπορούν να απομακρυνθούν με τεχνητά δάκρυα και έπειτα να χορηγηθεί προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή και αναλγησία. [8, 83-84]



## Τρόπος χρήσης των τεχνητών δακρύων

Τα τεχνητά δάκρυα βελτιώνουν τα συμπτώματα από το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού μέσα σε ένα μήνα τακτικής χρήσης όταν εφαρμόζονται περίπου 4 φορές την ημέρα αλλά τα σημεία συνήθως χρειάζονται αρκετούς μήνες για να εμφανίσουν βελτίωση. Δεν ωφελούνται όλοι οι ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού από τα τεχνητά δάκρυα συνεπώς εάν δεν υπάρχει κανένα όφελος εντός ενός μηνός πρέπει να σκεφτεί κανείς εναλλακτική προσέγγιση ή ακόμα και συνδυασμό θεραπειών που φυσικά θα είναι πιο αποτελεσματικός από τα τεχνητά δάκρυα που περιέχουν έναν και μόνο δραστικό παράγοντα. Τα τεχνητά δάκρυα που περιέχουν πολυαιθυλική γλυκόλη είναι πιο αποτελεσματικά από εκείνα που περιέχουν καρβοξυμεθυλσελλουλόζη ή και υδροξυπροπυλική μεθυλσελλουλόζη. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σύνδρομο ξηρού οφθαλμού με το μηχανισμό της εξάτμισης φαίνεται να ωφελούνται κυρίως από τα τεχνητά δάκρυα που περιέχουν λιποσώματα ειδικά από αυτά με υψηλότερες συγκεντρώσεις. Δυστυχώς είναι δύσκολο να παρακολουθήσουμε και να έχουμε ακριβή δεδομένα όσον αφορά τη συμμόρφωση στη χρήση των τεχνητών δακρύων από τους ασθενείς.

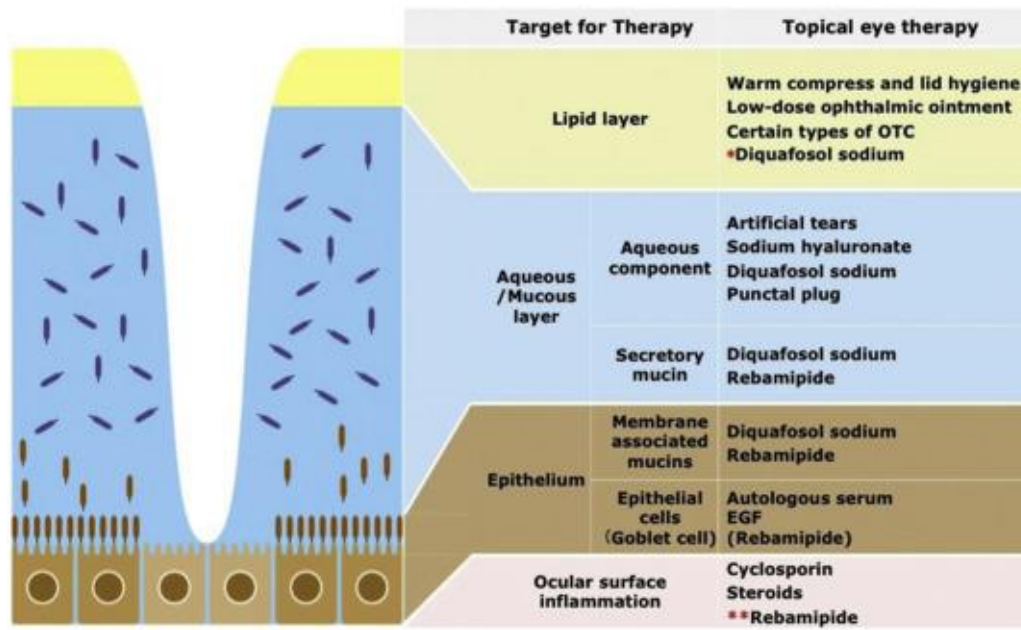
Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή των ιατρών και των ασθενών όσον αφορά τα τεχνητά δάκρυα περιλαμβάνουν τη φόρμουλα του εκάστοτε προϊόντος όπως τη συγκέντρωσή του, το μοριακό του βάρος, τα συντηρητικά που έχουν χρησιμοποιηθεί ακόμη και το σχέδιο του μπουκαλιού του. Μια πρόσφατη έρευνα απέδειξε ότι περισσότερα από τα μισά άτομα της κάθε χώρας έχουν ακούσει κάποια συμβουλή όσον αφορά τον ξηρό οφθαλμό και περίπου οι μισοί από αυτούς έχουν δοκιμάσει το συνδυασμό τεχνητών δακρύων και ζεστών κομπρεσών ως θεραπεία με θετικά αποτελέσματα. [8,83]

### Αντενδείξεις χρήσης τεχνητών δακρύων

Τα συμπτώματα του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες. Από τη μία έχουμε τον πόνο και τη δυσαισθησία, από την άλλη τα συμπτώματα που σχετίζονται με την όραση. Δυσαισθησίες που συσχετίζονται με τον ξηρό θερμό συνήθως περιγράφονται ως ξηρότητα αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν και καύσο, πόνο ακόμη και ευαισθησία. Τα προβλήματα όρασης από το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού μπορεί να είναι θολή όραση η και όραση που κυμαίνεται μέσα στην ημέρα. Όλα τα συμπτώματα μπορούν να συμβούν αυθόρμητα ή να προκληθούν από τον άνεμο και το φως. Επιπλέον συστηματικές ασθένειες όπως είναι το σύνδρομο Sjogren αλλά και το σύνδρομο μοσχεύματος έναντι ξενιστή συνδέονται άμεσα με το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού.[86]

Ανατομικές ανωμαλίες όπως η χάλαση του επιπεφυκότα ή ο νευροπαθητικός οφθαλμικός πόνος μπορεί επίσης να συνυπάρχουν και να συμβάλλουν σε ανωμαλίες της στιβάδας των δακρύων. Η φλεγμονή παίζει ρόλο σε όλες τις κατηγορίες με φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη 1β, ο TNFα και η MMP-9 (μεταλλοπρωτεϊνάση 9) εμπλέκονται στην ασθένεια και στον κύκλο της βλάβης. 60 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως φαίνεται να πλήττονται από την ασθένεια και περίπου 12% αυξάνεται ανά έτος η αγορά για τα τεχνητά δάκρυα. Συγκεκριμένα οι Αμερικανοί φαίνεται να ξοδεύουν περίπου 320 εκατομμύρια δολάρια ανά έτος στη χρήση των τεχνητών δακρύων. Τα τεχνητά δάκρυα έχουν διαφορετικά επίπεδα ιξώδους. Το ιξώδες αυξάνει το χρόνο ζωής των δακρύων και επομένως αυξάνει και το επίπεδο. Οι ασθενείς που έχουν προχωρημένο σύνδρομο ξηροφθαλμίας γενικά χρειάζονται τεχνητά δάκρυα με υψηλότερο ιξώδες προκειμένου να ελέγξουν τα συμπτώματα τους όμως τα

τεχνητά δάκρυα που έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα φαίνεται να θολώνουν την όραση και να προκαλούν κολλώδες αίσθημα και κρούστες στις βλεφαρίδες. [87] Τα συντηρητικά είναι άλλο ένα σημαντικό στοιχείο των τεχνητών δακρύων τα οποία παρέχουν αντιμικροβιακές ιδιότητες συνεπώς τα τεχνητά δάκρυα μπορούν να χρησιμοποιηθούν περισσότερο από μία φορά. Φυσικά υπάρχουν οφέλη στα συντηρητικά όπως είναι τα οικονομικά πλεονεκτήματα αλλά και η αυξημένη συμμόρφωση των ασθενών, ωστόσο μπορούν να δημιουργήσουν τοξικότητα στα μάτια. Για παράδειγμα το χλωρικό βενζαλκόνιο φάνηκε να αυξάνει την διαπερατότητα του επιθηλίου του κερατοειδούς κατά 3,1 φορές. Τα τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά συστήνεται να χρησιμοποιούνται ακόμη και περισσότερο από τέσσερις με έξι φορές την ημέρα. [82,86,87]



Εικόνα 16: ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΗΣ ΔΑΚΡΥΪΚΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΕΙ [88]

## Πότε δουλεύουν λοιπόν τα τεχνητά δάκρυα?

### A. Στο έλλειμμα του ύδατος

Μία μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα τριών ειδών τεχνητών δακρύων ανάμεσα σε 60 ασθενείς. Χρησιμοποιήθηκε το Cellufresh (CMC 0,5%), το Blink Intensive tears (SH 2,5%), και το Systane (HP guar 0,18%). [89]

Οι ασθενείς έπρεπε να εφαρμόσουν τα τεχνητά δάκρυα τέσσερις φορές την ημέρα για ένα διάστημα 30 ημερών. Σε όλα τα τρία γκρουπ εμφανίστηκε μία βελτίωση στο χρόνο διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας και στο Schirmer τεστ. Ωστόσο δεν εμφανίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών διαφορετικών τεχνητών δακρύων.

Άλλη μία μελέτη συνέκρινε διαφορετικές συγκεντρώσεις SH 0,1% 0,15% και 0,3% με κυκλοσπορίνη 0,05% σε ασθενείς με ξηροφθαλμία λόγω ελλείμματος νερού. [90] 176 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και χωρίστηκαν σε 4 ομάδες, με οδηγία να χρησιμοποιούν τις οφθαλμικές σταγόνες κάθε μέρα για 12 εβδομάδες. Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ενώ οι τιμές της διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας βελτιώθηκαν για όλες τις ομάδες στην εβδομάδα 12. Χαρακτηριστικά μόνο το γκρουπ που χρησιμοποίησε SH 0,15% φάνηκε να εμφανίζει βελτίωση στο Schirmer test σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες.

Επιπλέον μία μελέτη που συνέκρινε το SH με οφθαλμικό διάλυμα diquafosol, P2Y<sub>2</sub> αγωνιστή πουρινεργικού υποδοχέα που ενεργοποιεί την έκκριση ύδατος και βλέννης στην οφθαλμική επιφάνεια και πρόκειται για ένα προϊόν το οποίο είναι διαθέσιμο μόνο στην Ιαπωνία αλλά όχι ακόμη σε άλλες χώρες.[91] Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες και τους δόθηκαν οδηγίες να χρησιμοποιούν την κάθε ουσία έξι φορές τη μέρα για τέσσερις εβδομάδες. Τα

συμπτώματα του ξηρού οφθαλμού φαίνεται να βελτιώθηκαν σημαντικά περισσότερο στη δεύτερη ομάδα σε σύγκριση με την πρώτη που χρησιμοποίησε το SH δάκρυ αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο χρόνο διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας στα δύο γκρουπ στην εβδομάδα.

### B. Λιπιδική δυσλειτουργία

Περισσότερο από το 80% των ατόμων με σύνδρομο ξηροφθαλμίας εμφανίζουν υπερβολική εξάτμιση των δακρύων η οποία όμως συνυπάρχει με δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων. Σε μία τυχαιοποιημένη τυφλή κλινική δοκιμή συγκρίθηκε το Systane Balance με Saline σε 49 άτομα με συμπτώματα ξηροφθαλμίας. [92] Τα άτομα εφάρμοσαν το τεχνητό δάκρυ που τους είχε αποδοθεί τέσσερις φορές την ημέρα για τέσσερις εβδομάδες και τα άτομα που χρησιμοποίησαν το Systane Balance είχαν την μεγαλύτερη μείωση στην σήμανση του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα στην τέταρτη εβδομάδα καθώς και βελτιωμένη λειτουργία των μείβομιανών αδένων.

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι δεν έχουν όλα τα τεχνητά δάκρυα ισοδύναμη επίδραση στη φλεγμονή της οφθαλμικής επιφάνειας. Για παράδειγμα υπήρξε ένα μοντέλο κερατεκτομής που έγινε σε ποντίκια που μας έδειξε την επίδραση έξι ειδών τεχνητών δακρύων όσον αφορά την επίδραση τους στην ιντερλευκίνη 6 και 8. Η IL-6 είναι μία οξείας φάσης προφλεγμονώδης κυτοκίνη, ενώ η IL-8 επιδρά στην επιστράτευση των φλεγμονωδών κυττάρων. Τα τεχνητά δάκρυα χρησιμοποιήθηκαν δύο φορές τη μέρα για πέντε ημέρες και το Cationorm, ένα τεχνητό δάκρυ χωρίς συντηρητικά με υπερωσμωτικές ιδιότητες φάνηκε να μειώνει την έκκριση της ιντερλευκίνης 6 και 8 κατά 59 και 74% αντίστοιχα. Το Systane Balance, ΤΔ με ήπια συντηρητικά και ισοωσμωτικό επέδειξε μείωση κατά 40%. Στα υπόλοιπα τεχνητά δάκρυα δεν φάνηκε να

υπάρχει σημαντικά στατιστική μείωση στις κυτοκίνες της φλεγμονής παρέχοντας μία ένδειξη ότι τα τεχνητά δάκρυα που βασίζονται στην ενυδάτωση είναι πιθανώς καλύτερα στην αντιμετώπιση της έκκρισης των φλεγμονωδών κυτταροκινών. [83]

### Ποτέ όμως η θεραπεία πρέπει να επεκτείνεται πέραν από τα τεχνητά δάκρυα?

Ο Οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων υποδεικνύει ότι τα τεχνητά δάκρυα είναι μία προσωρινή ανακούφιση από το καύσο και την ενόχληση που προκαλείται από την ξηρότητα του οφθαλμού. Εάν τα τεχνητά δάκρυα δεν αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά τα συμπτώματα και τα σημεία μιας ασθένειας τότε πρέπει τα άτομα να αναλογιστούν επιπρόσθετες οι διαφορετικές επιλογές θεραπείας.

Μία μελέτη έκανε έρευνα σε 100 επαγγελματίες υγείας και βρήκε ότι το 81% χρησιμοποιούσε τεχνητά δάκρυα ως πρώτης γραμμής θεραπεία στο σύνδρομο ξηροφθαλμίας, ωστόσο το 86% των αποκτηθέντων έδειξε ότι το 20% οι περισσότεροι από τους ασθενείς του δεν κατάφερε να αντιμετωπίσει τα συμπτώματα του μόνο με τεχνητά δάκρυα. [93]

Ένας λόγος είναι ότι το σύνδρομο ξηροφθαλμίας συμβαίνει συχνά υπό το πρίσμα μιας συστημικής ασθένειας όπως είναι το σύνδρομο Sjögren ή το σύνδρομο μοσχεύματος έναντι του ξενιστή. Στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren πέραν από την αρχική εκτίμηση συνήθως γίνεται και μία βιοψία σιελογόνου αδένου.

Τα τεχνητά δάκρυα σε συνδυασμό με αντιφλεγμονώδεις παράγοντες συχνά είναι απαραίτητα στη διαχείριση του συνδρόμου ξηροφθαλμίας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Πέραν όμως από τις αντιφλεγμονώδεις παράγοντες άλλες τοπικές παρεμβάσεις αλλά και σε συστημικά φάρμακα έχουν μελετηθεί σε άτομα με σύνδρομο Sjögren. Για παράδειγμα έχουν χρησιμοποιηθεί βύσματα δακρυϊκού σημείου, τα οποία έχουν φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του ξηρού οφθαλμού, ωστόσο οφείλουν να χρησιμοποιούνται με προσοχή αφού μπορεί να προδιαθέτουν σε λοιμώξεις του ρινοδακρυϊκού συστήματος. [8,83]



Έχει ακόμα μελετηθεί και η πιλοκαρπίνη από στόματος, ένας χολινεργικός παρασυμπαθομιμητικός αγωνιστής που συνδέεται σε M3 υποδοχείς. Σε μελέτη που περιλάμβανε 85 ασθενείς που χρησιμοποίησαν πιλοκαρπίνη σε σύγκριση με τα τεχνητά δάκρυα, εκείνοι με την πιλοκαρπίνη εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση τόσο στα υποκειμενικά συμπτώματα όσο και στην όραση τους. Η πιλοκαρπίνη παρ'όλα αυτά συνδέεται με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι η ναυτία, οι έμετοι και η εφίδρωση που περιορίζουν τη χρήση της.[94]

Επιπλέον οι ασθενείς οι οποίοι υπάγονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών και εμφανίζουν νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή εμφανίζουν και σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες έχουν φανεί κ εδώ ιδιαίτερα αποτελεσματικοί, στη συγκεκριμένη περίπτωση όμως επιτάσσουμε και τη χρήση προϊόντων αίματος.

Χρησιμοποιούνται δάκρυα που παράγονται από αυτόλογο ορό, μετά από φυγοκέντριση του αίματος αλλά και PRP (για την παραγωγή του οποίου μεταφέρεται το αίμα σε στείρους

σωλήνες με κίτρινο νάτριο που δρα σαν αντιπηκτικό και φυγοκεντρείται και πάλι με σκοπό το διαχωρισμό του πλάσματος) συχνά το κλάσμα που εξάγουμε διαχωρίζεται σε κλάσματα πλούσια και φτωχά σε αιμοπετάλια ενώ τα αιμοπετάλια μπορούν να ενεργοποιηθούν περαιτέρω με τη χρήση χλωριούχου ασβεστίου και θρομβίνης που συμβάλλουν στην απελευθέρωση αναπτυξιακών παραγόντων και κυτοκινών.

Τα παραπάνω προϊόντα αίματος φαίνεται ότι είναι πιο αποτελεσματικά από τα τεχνητά δάκρυα γιατί μιμούνται τις βιολογικές και βιοτεχνολογικές ιδιότητες των φυσικών μας δακρύων. [83]

### Δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση τα συμπτώματα βελτιώνονται με τη χρήση των τεχνητών δακρύων, αλλά χρειάζεται επιπλέον αντιβιοτική θεραπεία, πχ με δοξυκυκλίνη και αζιθρομυκίνη. [95]

### Νευροπαθητικός οφθαλμικός πόνος

Η οφθαλμική επιφάνεια είναι γεμάτη από νευρικές ίνες. Οξύς τραυματισμός, χειρουργείο, χρόνιες βλάβες της επιφάνειας οδηγούν σε διέγερση των απολήξεων των περιφερικών νευρικών ινών του κερατοειδούς με συνέπεια μόνιμες αλλαγές στα περιφερικά αλλά και στα κεντρικά νεύρα. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζουν επίπονα συμπτώματα ξηρού οφθαλμού όπως καύσο, διαρκή πόνο και φωτοφοβία. Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με τα ανωτέρω συμπτώματα χρειάζονται κλιμάκωση της θεραπείας πέραν των τεχνητών δακρύων. Χρησιμοποιείται για παράδειγμα ακόμα και κάποιο τοπικό αναισθητικό ή και γκαμαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη όταν ο νευροπαθητικός πόνος επεκτείνεται πέραν του οφθαλμού. [96-97]

## Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των τεχνητών δακρύων

Οι παρενέργειες από τη χρήση τεχνητών δακρύων είναι συνήθως ελαφρές και προσωρινές. Ορισμένα από τα κοινά συμπτώματα που μπορεί να παρατηρηθούν και οι τρόποι αντιμετώπισής τους είναι:

1. Κνησμός ή ερεθισμός: Κάποιοι χρήστες μπορεί να αισθάνονται ερεθισμό, κνησμό στα μάτια, να παρατηρείται ερυθρότητα, ακόμα και οίδημα περιοφθαλμικά μετά τη χρήση τεχνητών δακρύων. Εάν αισθάνεστε κνησμό, ερεθισμό ή επίπονη αίσθηση μετά τη χρήση των τεχνητών δακρύων, μπορείτε να δοκιμάσετε να μειώσετε τη συχνότητα της εφαρμογής ή να επιλέξετε προϊόντα με υποαλλεργικές συνθέσεις

2. Μείωση της όρασης: Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα τεχνητά δάκρυα μπορεί να προκαλέσουν προσωρινή μείωση της όρασης. Η θόλωση της όρασης παρατηρείται κατά βάση κατά την ενστάλαξη των τεχνητών δακρύων και συνήθως υποχωρεί άμεσα, εντός λεπτών. Αυτό, ωστόσο, μπορεί να αποδειχθεί επικίνδυνο κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων. Προτού εκτελέσετε τέτοιες δραστηριότητες, ελέγξτε πώς ανταποκρίνεστε στα τεχνητά δάκρυα.

3. Αλλεργικές Αντιδράσεις: Εάν υποπτεύεστε αλλεργική αντίδραση στα τεχνητά δάκρυα, διακόψτε τη χρήση άμεσα. Συνήθως παρουσιάζεται κνησμός, ερυθρότητα και δυσφορία. Είναι σημαντικό να ελέγχουμε τη σύνθεση των προϊόντων για να αποφύγουμε συστατικά που μπορεί να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση και να καταφεύγουμε σε υποαλλεργικές συνθέσεις.

4. Δυσφορία: Σε ορισμένες περιπτώσεις, χρήστες μπορεί να αισθάνονται γενική δυσφορία μετά τη χρήση των τεχνητών δακρύων, ακόμα και αίσθημα ξένου

σώματος, καθώς ο κερατοειδής μας στερείται κατά την ενστάλαξη των σταγόνων την καμπυλότητα του.

5. Κατάχρηση: Η υπερβολική χρήση των τεχνητών δακρύων μπορεί να οδηγήσει στη διάλυση των φυσικών μας δακρύων και πιθανά να απομακρύνει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά που υπάρχουν φυσιολογικά στα μάτια μας, οδηγώντας σε εξάρτηση από τις σταγόνες τεχνητών δακρύων.

6. Ευαισθησία στα συντηρητικά: Κάποιοι άνθρωποι φαίνεται ότι παρουσιάζουν υπερευαισθησία στα συντηρητικά ορισμένων συγκεκριμένων τεχνητών δακρύων που εμφανίζεται με συμπτώματα ερεθισμού, ενόχλησης και γενικότερης δυσφορίας.

7. Αλληλεπίδραση με φακούς επαφής: Ορισμένοι τύποι τεχνητών δακρύων είναι ακατάλληλοι για χρήστες φακών επαφής, διότι τα συντηρητικά ή άλλα περιεχόμενα τους αλληλοεπιδρούν και καταστρέφουν το υλικό των φακών επαφής, με αποτέλεσμα θόλωση της όρασης.

8. Κίνδυνος λοιμώξεων: Μολυσμένα φιαλίδια ή ακαταλλήλως αποθηκευμένα φιαλίδια διαλυμάτων τεχνητών δακρύων μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης οφθαλμικών λοιμώξεων.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι παρενέργειες αυτές είναι συνήθως προσωρινές και μπορεί να εξαφανιστούν μετά από λίγο χρόνο ή με την επιλογή και προσαρμογή κατάλληλου τεχνητού δακρυϊκού προϊόντος. Εάν αντιμετωπίζεται δυσανεξία ή ανεπιθύμητες ενέργειες με τη χρήση τεχνητών δακρύων, είναι σημαντικό να αναζητηθούν οι κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις.

[8,17]

## Βιομηχανική παραγωγή

Η βιομηχανική παραγωγή των τεχνητών δακρύων εμπλέκει πολλά βήματα και τεχνολογίες για τη δημιουργία ενός προϊόντος που μιμείται τη φυσική δακρυϊκή υγρασία. Παρακάτω είναι μία γενική επισκόπηση της διαδικασίας βιομηχανικής παραγωγής των τεχνητών δακρύων:

1. Σύνθεση του δακρυϊκού υγρού: Το πρώτο βήμα είναι να δημιουργηθεί μια σύνθεση που να μιμείται τα φυσικά δακρυϊκά υγρά. Αυτή η σύνθεση συνήθως περιλαμβάνει νερό, ιονικά συστατικά, λιπίδια, πρωτεΐνες και άλλες ενεργές ουσίες που βρίσκονται στα φυσικά δάκρυα.

2. Επεξεργασία και φίλτραυση: Η σύνθεση υπόκειται σε επεξεργασία και φιλτράρισμα για να απομακρυνθούν ανεπιθύμητες ουσίες και για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος.

3. Διαμόρφωση της υγρασίας: Τα τεχνητά δάκρυα μπορεί να παρασκευαστούν σε διάφορες μορφές, όπως κρέμες, γέλες ή υγρά. Η διαμόρφωση αυτή εξαρτάται από την προοριζόμενη χρήση του προϊόντος.

4. Συσκευασία: Τα τεχνητά δάκρυα συσκευάζονται σε κατάλληλα δοχεία, όπως σωληνάρια ή φιαλίδια, για να διατηρήσουν τη φρεσκάδα και την αποτελεσματικότητά τους.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η βιομηχανική παραγωγή των τεχνητών δακρύων απαιτεί συμμόρφωση με τα κατάλληλα πρότυπα και κανονισμούς για τα καλλυντικά και τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, ανάλογα με τον σκοπό και την κατηγορία χρήσης τους. Επίσης, πριν χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε τεχνητό δάκρυ, είναι σημαντικό να συμβουλευτείτε τον οφθαλμίατρό σας για την κατάλληλη χρήση και τον τρόπο εφαρμογής.

Η επεξεργασία και το φιλτράρισμα του δακρυϊκού υγρού είναι σημαντικά βήματα στη διαδικασία παραγωγής τεχνητών δακρύων. Αυτά τα βήματα βοηθούν να διατηρηθεί η καθαρότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος. Παρακάτω είναι μια γενική επισκόπηση του πώς γίνεται η επεξεργασία και το φιλτράρισμα του δακρυϊκού υγρού:

1. Συλλογή του δακρυϊκού υγρού: Η διαδικασία αρχίζει με τη συλλογή του φυσικού δακρυϊκού υγρού. Αυτό μπορεί να γίνει με τη χρήση ειδικών εργαλείων, όπως κενού ή απορροφητικών μαντηλιών.

2. Διαχωρισμός και επεξεργασία: Το δακρυϊκό υγρό που συλλέγεται μπορεί να υποστεί διαχωρισμό για να απομακρυνθούν ανεπιθύμητα σωματίδια ή ρύπου από το υγρό. Στη συνέχεια, το υγρό μπορεί να υποβληθεί σε επεξεργασία για να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητά και η ασφάλειά του.

3. Φιλτράρισμα: Το φιλτράρισμα είναι ένα σημαντικό βήμα για να απομακρυνθούν μικροσωματίδια, βακτήρια και άλλες ανεπιθύμητες ουσίες από το δακρυϊκό υγρό. Αυτό μπορεί να γίνει με τη χρήση φίλτρων ή μεμβρανών που επιτρέπουν τη διέλευση του υγρού αλλά κρατούν τα ανεπιθύμητα στοιχεία.

4. Προσθήκη ενεργών ουσιών: Σε αυτό το στάδιο, μπορεί να προστεθούν ενεργές ουσίες όπως πρωτεΐνες, λιπίδια, υαλουρονικό οξύ και άλλα, για να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητά και την ανακούφιση από την ξηροφθαλμία.

5. Έλεγχος ποιότητας: Κατά τη διάρκεια όλης της διαδικασίας, πραγματοποιούνται έλεγχοι ποιότητας για να διασφαλιστεί ότι το τελικό προϊόν είναι ασφαλές, αποτελεσματικό και κατάλληλο για τη χρήση στα μάτια.

Η διαδικασία επεξεργασίας και φιλτραρίσματος του δακρυϊκού υγρού είναι πολύ σημαντική για τη δημιουργία υψηλής ποιότητας τεχνητών δακρύων που μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της ξηροφθαλμίας και της ανακούφισης από τα συμπτώματά της.

Η συσκευασία των τεχνητών δακρύων γίνεται με σκοπό τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της υγιεινής του προϊόντος κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης, της διανομής και της χρήσης. Οι συσκευασίες των τεχνητών δακρύων μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τη μάρκα και τον τύπο του προϊόντος, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν τα εξής στοιχεία:

1. Μπουκαλάκι ή σωληνάριο: Τα τεχνητά δάκρυα συχνά πωλούνται σε μπουκαλάκια ή σωληνάρια που περιέχουν το υγρό προϊόν. Αυτά τα μπουκαλάκια είναι συνήθως σχεδιασμένα με δοσομετρητή, που επιτρέπει στον χρήστη να απλώνει το ακριβές ποσό που χρειάζεται.
2. Δοσομετρητής: Ο δοσομετρητής μπορεί να είναι σχεδιασμένος για την εκπομπή ενός συγκεκριμένου ποσού του προϊόντος με κάθε πίεση. Αυτό εξασφαλίζει τη σωστή δόση και μειώνει τον κίνδυνο περιττής σπατάλης.
3. Στείρα περιβλήματα: Πολλές συσκευασίες περιλαμβάνουν στείρα περιβλήματα που πρέπει να τοποθετηθούν στην άκρη του μπουκαλιού για να εφαρμοστεί το προϊόν.
4. Σφραγίδα ασφαλείας: Πολλά προϊόντα έχουν μια σφραγίδα ασφαλείας πάνω στο καπάκι του μπουκαλιού ή στο άνοιγμα του σωληναρίου, για να διασφαλίσουν ότι το προϊόν δεν έχει ανοιχτεί προηγουμένως.

5. Ετικέτες και οδηγίες: Στις συσκευασίες περιλαμβάνονται συνήθως ετικέτες που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το προϊόν, τις οδηγίες χρήσης, τις προειδοποιήσεις και τις πληροφορίες επικοινωνίας της εταιρείας.

Ο σκοπός αυτών των στοιχείων είναι να διατηρηθεί η καθαρότητα, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του προϊόντος κατά την αποθήκευση και τη χρήση, ενώ παράλληλα παρέχεται στον χρήστη η δυνατότητα να δοσομετρεί και να εφαρμόζει το προϊόν εύκολα. [98]

Η κοστολόγηση των τεχνητών δακρύων είναι ένα πολύπλοκο διαδικαστικό θέμα που λαμβάνει υπόψη πολλούς παράγοντες. Οι εταιρείες που παράγουν τα τεχνητά δάκρυα λαμβάνουν υπόψη την έρευνα, την ανάπτυξη, την παραγωγή, τη συσκευασία, τη διανομή και άλλους παράγοντες για να καθορίσουν την τιμή του προϊόντος. Εδώ είναι ορισμένοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν την κοστολόγηση των τεχνητών δακρύων:

1. Έρευνα και ανάπτυξη: Η δαπάνη για την έρευνα και την ανάπτυξη νέων προϊόντων και τεχνολογιών παίζει σημαντικό ρόλο στην κοστολόγηση. Τα προϊόντα που βασίζονται σε νέες επιστημονικές ανακαλύψεις μπορεί να έχουν υψηλότερο κόστος ανάπτυξης.

2. Παραγωγή και υλικά: Η δαπάνη για την παραγωγή των δακρυϊκών υγρών, συμπεριλαμβανομένης της αγοράς υλικών και συστατικών, των διαδικασιών παραγωγής και των υποδομών, επηρεάζει το κόστος.

3. Συσκευασία και διανομή: Η συσκευασία των προϊόντων και οι δαπάνες για την διανομή σε διάφορες αγορές μπορούν να επηρεάσουν την κοστολόγηση.



4. Έρευνα αγοράς: Οι εταιρείες πρέπει να κατανοήσουν την ανταγωνιστική αγορά και την τιμολόγηση των ανταγωνιστών τους για να καθορίσουν μια ανάλογη τιμή.

5. Διαφήμιση και προώθηση: Οι δαπάνες για τη διαφήμιση, το μάρκετινγκ και την προώθηση των προϊόντων μπορούν επίσης να επηρεάσουν την κοστολόγηση.

6. Κερδοσκοπικό περιθώριο: Οι εταιρείες λαμβάνουν υπόψη το κερδοσκοπικό περιθώριο που θέλουν να επιτύχουν, το οποίο μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την κατηγορία του προϊόντος και τις στρατηγικές της εταιρείας.

Η κοστολόγηση είναι συνήθως ένα σύνθετο θέμα που απαιτεί πολλούς παράγοντες και σκέψη για να εξασφαλιστεί ότι οι τιμές αντανακλούν την αξία του προϊόντος και τα κόστη παραγωγής και ανάπτυξης. Το κόστος ανάπτυξης ενός προϊόντος τεχνητών δακρύων μπορεί να διαφέρει ανάλογα με διάφορους παράγοντες, όπως η έρευνα, η ανάπτυξη της συνταγής, η κλινική δοκιμή, η παραγωγή, η συσκευασία, η διανομή και άλλοι. Ορισμένοι από τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το κόστος ανάπτυξης περιλαμβάνουν:

1. Έρευνα και ανάπτυξη: Η διαδικασία εύρεσης κατάλληλων συστατικών, συνταγών και δοκιμών μπορεί να απαιτεί σημαντικές επενδύσεις.

2. Κλινικές δοκιμές: Οι κλινικές δοκιμές για την επαλήθευση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του προϊόντος επίσης είναι δαπανηρές.

3. Παραγωγή και συσκευασία: Η δημιουργία του προϊόντος σε μεγάλη κλίμακα, η απόκτηση υλικών, η παραγωγή και η συσκευασία μπορεί να αυξήσουν το κόστος.

4. Εμπορικοί παράγοντες: Διαφημιστικές εκστρατείες, διανομή, προώθηση και άλλες εμπορικές δραστηριότητες μπορεί να συμβάλλουν στο κόστος.

Είναι δύσκολο να παράσχουμε ένα συγκεκριμένο νούμερο για το κόστος ανάπτυξης ενός προϊόντος τεχνητών δακρύων, καθώς αυτό εξαρτάται από την εταιρεία, τη διαδικασία και τους παράγοντες που παίζουν ρόλο στη δημιουργία του προϊόντος.

Επίσης, πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την κοστολόγηση, όπως οι τιμές της ανταγωνιστικής αγοράς, οι διακυμάνσεις στη ζήτηση, οι νομικοί κανονισμοί, και άλλοι παράγοντες. Η τελική τιμή πώλησης του προϊόντος περιλαμβάνει επίσης τα κέρδη της εταιρείας.

Η διανομή των προϊόντων τεχνητών δακρύων γίνεται μέσω διαφόρων καναλιών και διανομέων, προκειμένου να φθάσουν στους καταναλωτές. Οι κύριες μέθοδοι διανομής περιλαμβάνουν:

1. Φαρμακεία: Οι περισσότεροι καταναλωτές αγοράζουν τεχνητά δάκρυα από φαρμακεία. Οι φαρμακοποιοί μπορούν να συμβουλευσουν τους πελάτες για το προϊόν που ταιριάζει στις ανάγκες τους.

2. Ηλεκτρονικό εμπόριο: Πολλά προϊόντα τεχνητών δακρύων είναι διαθέσιμα για αγορά μέσω διαδικτυακών καταστημάτων, ιστοσελίδων φαρμακείων και άλλων ηλεκτρονικών πλατφορμών.

3. Γιατροί και ειδικοί: Οι ειδικοί οφθαλμίατροι μπορούν να συνιστούν και να γράφουν συνταγές για συγκεκριμένα προϊόντα τεχνητών δακρύων που θα ανταποκριθούν στις ανάγκες των ασθενών.

4. Κλινικές και νοσοκομεία: Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα τεχνητά δάκρυα μπορούν να παρέχονται απευθείας από ιατρικά κέντρα σε ασθενείς που χρειάζονται εξειδικευμένη φροντίδα.

5. Συνταγογράφηση: Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ειδικοί μπορούν να συνταγογραφήσουν τεχνητά δάκρυα για ασθενείς με σοβαρά προβλήματα ξηροφθαλμίας.

Οι φαρμακευτικές εταιρείες, παραγωγοί και διανομείς συνεργάζονται για να διασφαλίσουν ότι τα προϊόντα τεχνητών δακρύων είναι ευρέως διαθέσιμα και φθάνουν σε όσους τα χρειάζονται. [8,82,98]

## Προϊόντα

Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία ενυδατικών τεχνητών δακρύων στην αγορά, με διάφορα συστατικά και χαρακτηριστικά για να καλύψουν διάφορες ανάγκες. Αν και η λίστα είναι εκτενής, παρακάτω παραθέτω μερικά ενδεικτικά ενυδατικά τεχνητά δάκρυα που είναι διαθέσιμα: Systane Ultra, Refresh Optive Advanced, Blink Tears, Thera Tears Dry Eye Therapy, Bausch + Lomb Soothe XP, Rohto Dry-Aid, GenTeal Tears, Hycosan Extra, Thealoz Duo, Optrex ActiMist 2in1 Eye Spray, Wet Tears, Artelac Tears κ.α.

Δάκρυα με λιπαρά οξέα συνήθως περιέχουν λιπαρά οξέα όπως το εικοσαπενταένιο οξύ (EPA) και το ντοκοζαεξαενικό οξύ (DHA), τα οποία είναι ουσίες που συχνά συνδέονται με την υγεία του οφθαλμού. Αυτά τα λιπαρά οξέα βοηθούν στη βελτίωση της λιπιδικής στρώσης της δακρυϊκής στιβάδας, βοηθώντας στη σταθερότητα της και στην προστασία του δακρυϊκού φιλμ. Ορισμένα διαθέσιμα προϊόντα τεχνητών δακρύων που περιέχουν λιπαρά οξέα περιλαμβάνουν: TheraTears Nutrition, Omega-3 Supplement: πρόκειται για συμπλήρωμα διατροφής σε μορφή καψουλών, που περιέχει EPA και DHA για την υγεία των ματιών, ενώ το HydroEye: περιέχει εικοσαπενταένιο οξύ και άλλα συστατικά που στοχεύουν στη βελτίωση της λιπιδικής στρώσης της δακρυϊκής στιβάδας.

Δάκρυα με ιόντα συνήθως περιλαμβάνουν ιόντα όπως νάτριο ( $\text{Na}^+$ ), κάλιο ( $\text{K}^+$ ), ασβέστιο ( $\text{Ca}^{2+}$ ), και μαγνήσιο ( $\text{Mg}^{2+}$ ), τα οποία είναι σημαντικά για τη διατήρηση της ισορροπίας του ηλεκτρολυτικού περιβάλλοντος στη δακρυϊκή στιβάδα. Τα ιόντα αυτά μπορούν να βοηθήσουν στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των κυττάρων και της επιφανειακής ισορροπίας.

Ορισμένα διαθέσιμα προϊόντα τεχνητών δακρύων που περιέχουν ιόντα περιλαμβάνουν: Refresh Optive Advanced: περιέχει ιόντα νατρίου και καλίου για βελτιωμένη ενυδάτωση των ματιών, Systane Balance Lubricant Eye Drops: περιέχει ιόντα ασβεστίου και καλίου για να βοηθήσει στη σταθεροποίηση της δακρυϊκής στιβάδας.

Δάκρυα με φυσικά εκχυλίσματα συνήθως περιλαμβάνουν φυτικά εκχυλίσματα και συστατικά που προέρχονται από φυσικές πηγές. Αυτά τα εκχυλίσματα μπορούν να προσθέσουν επιπλέον ωφέλειες στη διατήρηση της υγείας των ματιών, όπως την καταπραϋντική δράση και την ενίσχυση της φυσικής προστασίας τους. Ορισμένα διαθέσιμα προϊόντα τεχνητών δακρύων που περιέχουν φυσικά εκχυλίσματα περιλαμβάνουν: Similasan Dry Eye Relief: περιέχει φυσικά εκχυλίσματα από φυτά όπως το Euphrasia (γνωστό και ως μάτι της Γαλής), το άνθος του αγριολούλουδου και το ζειθοβερίδιο για ανακούφιση από την ξηροφθαλμία. Έπειτα το Refresh Optive Mega-3: περιέχει φυσικά εκχυλίσματα από φυτικά έλαια όπως το λιναρόσπορο, το φασόλι, και το πεπόνι, τα οποία παρέχουν λιπαρά οξέα για βελτιωμένη ενυδάτωση.

Υπάρχουν πολλά τεχνητά δάκρυα που είναι κατάλληλα για χρήστες φακών επαφής. Αυτά τα δάκρυα σχεδιάζονται έτσι ώστε να προσφέρουν ενυδάτωση και άνεση, ενώ φροντίζουν ταυτόχρονα για τη σταθερότητα των φακών επαφής. Ορισμένα από αυτά τα προϊόντα περιλαμβάνουν: Blink Contacts Lubricant Eye Drops: προσφέρει ενυδάτωση για φακούς επαφής, ενώ βοηθάει στην πρόληψη του επικίνδυνου σχηματισμού βακτηριδίων. Opti-Free PureMoist Rewetting Drops: αυτές οι σταγόνες χρησιμοποιούνται για επανενυδάτωση των φακών επαφής κατά τη διάρκεια της ημέρας. Refresh Contacts Comfort Drops: προσφέρει άνεση και ενυδάτωση για τους φακούς επαφής, μειώνοντας το

αίσθημα ξηρότητας. Bausch + Lomb ReNu MultiPlus Lubricating & Rewetting Drops: χρησιμοποιούνται για την επανενυδάτωση των φακών επαφής και την ανακούφιση από την ξηρότητα.

Κάθε τύπος τεχνητών δακρύων σχεδιάζεται με βάση τις συγκεκριμένες ανάγκες των ματιών και τις διάφορες παθολογίες, για αυτό είναι σημαντικό να συμβουλευόμαστε ειδικό υγείας για το κατάλληλο προϊόν. Στην αγορά υπάρχει μεγάλη ποικιλία τεχνητών δακρύων από διάφορες εταιρείες. Αν και η λίστα είναι ενδεικτική, ορισμένα δημοφιλή, λοιπόν, τεχνητά δάκρυα που είναι διαθέσιμα στην αγορά περιλαμβάνουν: Systane Ultra: ένα δημοφιλές ενυδατικό δάκρυ με μακρά διάρκεια δράσης, σχεδιασμένο για άνεση και ανακούφιση από την ξηρότητα, Refresh Tears: ένα απλό ενυδατικό δάκρυ που παρέχει ενυδάτωση σε ευαίσθητα μάτια, Blink Tears: ένα δάκρυ με φυσικά εκχυλίσματα, σχεδιασμένο για ενυδάτωση και καταπραΰνση, TheraTears: ένα δάκρυ με ισορροπημένη σύνθεση που προσομοιάζει τη φυσική σύνθεση των δακρύων, Hylo-Forte: ένα ενυδατικό δάκρυ με υψηλή περιεκτικότητα σε υαλουρονικό οξύ για εντατική ενυδάτωση, Ocusoft Retaine: ένα ενυδατικό δάκρυ που συνδυάζει υαλουρονικό οξύ με λιπαρά οξέα για βελτιωμένη ενυδάτωση, Optive: ένα ενυδατικό δάκρυ που προσφέρει μακρά διάρκεια ενυδάτωσης και άνεση, Bausch + Lomb Soothe XP: ένα δάκρυ με λιπαρά οξέα για εντατική ενυδάτωση και ανακούφιση από την ξηρότητα, GenTeal Tears: μια σειρά δακρύων που προσφέρουν διάφορες επιλογές για ενυδάτωση και άνεση, Similasan Dry Eye Relief: ένα δάκρυ με φυσικά εκχυλίσματα που προσφέρει ανακούφιση από την ξηρότητα και τον ερεθισμό, Rohto Dry-Aid: ενυδατικό δάκρυ που προσφέρει ενυδάτωση και ανακούφιση από την ξηρότητα, Clear Eyes Pure Relief Multi-Symptom: δάκρυ που ανακουφίζει από την ξηρότητα, τον ερεθισμό και τον

κνησμό, Refresh Optive Mega-3: ένα ενυδατικό δάκρυ που περιέχει λιπαρά οξέα και υαλουρονικό οξύ για βελτιωμένη ενυδάτωση, Alcon Systane Balance: ένα ενυδατικό δάκρυ για τη διατήρηση της φυσιολογικής επιφανειακής τάσης, Hylo Comod (Ursapharm): δάκρυ που προσφέρει μακράς διάρκειας ενυδάτωση.

Υπάρχουν πολλές φαρμακευτικές εταιρείες που ασχολούνται με την ανάπτυξη και την παραγωγή τεχνητών δακρύων. Ορισμένες από αυτές περιλαμβάνουν: Alcon (Προσφέρει τη σειρά Systane με διάφορες επιλογές τεχνητών δακρύων για διάφορες ανάγκες), Allergan (Η Refresh είναι μια από τις σειρές τεχνητών δακρύων που προσφέρει), Bausch + Lomb (Η σειρά Soothe είναι ένα από τα προϊόντα που αναπτύσσει), Johnson & Johnson (Η Acuvue είναι γνωστή για τους φακούς επαφής, αλλά έχει επίσης προϊόντα τεχνητών δακρύων), Novartis (Η Systane Ultra είναι ένα από τα προϊόντα της), Santen (Η Tears Naturale είναι μια σειρά τεχνητών δακρύων που αναπτύσσει), Rohto (Η σειρά Hydra είναι μια από τις πολλές επιλογές που προσφέρει), Prestige Consumer Healthcare, Akorn Pharmaceuticals, Scope Ophthalmics, Visine (Johnson & Johnson), Oasis Medical, Similasan, Ocusoft, Santen, CooperVision, Ursapharm, Thea Pharmaceuticals, Hoya, Ophthalmic International, Avizor, Ciba Vision, Hylo Eye Care, Rapharm, Laboratoires Thea, Optrex, Pharma Swiss, Scope Ophthalmics κ.α. [82,84,86]

## Κλινικές μελέτες

Η αιτιολογία του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού σε μελέτες που έχουν αναλυθεί περιλαμβάνει τους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως υγρασία και ρύπανση και τους υποκειμενικούς όπως διάβασμα, παρατεταμένη συγκέντρωση, τη χρήση φακών επαφής, το χειρουργείο LASIK, αυτοάνοσα σύνδρομα, διατροφικά ελλείμματα, βιταμίνη Α, σύνδρομο Stevens–Johnson και έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες. Υποομάδες ασθενών δεν πρέπει να αποκλείονται αλλά πρέπει να ταυτοποιούνται στην θεραπεία του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού και αυτό είναι ένα θέμα το οποίο πρέπει να αξιολογηθεί στις επόμενες μελέτες.

## **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

Ένα σύνολο 18 άρθρων που συνέκρινε υποκειμενικές και αντικειμενικές απόψεις από εταιρείες- μάρκες τεχνητών δακρύων έχει χρησιμοποιηθεί σε συστηματική ανασκόπηση. [84] Η πρώτη μελέτη συνέκρινε τα Systane (Alcon) με Refresh tears (Allergan) σε 87 ασθενείς με ξηρό οφθαλμό σε διάστημα 6 εβδομάδων. [99] Η μελέτη ήταν τυφλή, για τους ερευνητές και για τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε η σήμανση του επιπεφυκότα και του κερατοειδούς, αλλά και ένα ερωτηματολόγιο στις ημέρες 7, 14, 28 και 42. Η μελέτη της πρώτης ομάδας έδειξε σημαντικότερη βελτίωση στη σήμανση του επιπεφυκότα σε σύγκριση με της δεύτερης ομάδας, ενώ και τα υποκειμενικά συμπτώματα της βελτίωσης ήταν σημαντικότερα για τους πρώτους ασθενείς.

Άλλη μια αντίστοιχη μελέτη που συνέκρινε τα ίδια προϊόντα χρησιμοποίησε 2 προϊόντα της δεύτερης εταιρείας τα Refresh tears και τα Refresh Endura. [100] Συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με ιστορικό ξηρού οφθαλμού ή συμπτώματα. 50



ασθενείς έλαβαν μέρος και αξιολογήθηκαν με βάση το χρόνο διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας. Οι μετρήσεις έγιναν στα 5, 10, 15, 20, 30, 45 και 60 λεπτά μετά την εφαρμογή του κάθε δακρύου. Τα Systane φάνηκε να εμφανίζουν πλεονέκτημα σε σύγκριση με τα άλλα 2 δάκρυα. Μια τρίτη μελέτη ανέλυσε Systane και Refresh liquigel και φάνηκε ότι μια μείωση της σήμανσης του κερατοειδούς παρατηρήθηκε μόνο στο δεύτερο γκρουπ. [101] Επίσης, σημειώθηκε και η προτίμηση του κάθε ασθενούς. Αν και η μελέτη δεν ήταν τυφλή, το 36% των ασθενών προτίμησε τα δεύτερα δάκρυα και μόνο το 24% το πρώτο.

Η μεγαλύτερη μελέτη που αφορούσε τα τεχνητά δάκρυα πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία. [102] Η μελέτη ήταν πολυκεντρική με βάση την παρατήρηση και συμπεριέλαβε ασθενείς από 835 οφθαλμιάτρους. Δεδομένα από 5277 ασθενείς που ζήτησαν αλλαγή στη φόρμουλα τεχνητού δακρύου τους ή δεν ήταν συνεπείς με τη θεραπεία τεχνητών δακρύων αναλύθηκαν για 2-4 εβδομάδες θεραπείας με Refresh Optive. Οι ασθενείς αυτοί προηγουμένως χρησιμοποιούσαν Systane, Hylo Comod, Iacophthal. Περίπου το 85% των ασθενών σημείωσε βελτίωση στην άνεση που βίωνε με τα καινούρια δάκρυα και περίπου το 75% ένιωσε βελτίωση στα συμπτώματα αφού άλλαξε το είδος των τεχνητών δακρύων. Επίσης, ο χρόνος διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας από 7,7 δευτερόλεπτα βελτιώθηκε στα 10 δευτερόλεπτα.

Η εταιρεία Alcon επίσης έτρεξε μια κλινική δοκιμή στην οποία συνέκρινε την οπτική οξύτητα μετά την εφαρμογή του Systane Ultra και του Refresh Optive. [103] Η μελέτη περιέλαβε 48 ασθενείς με ιστορικό ξηρού οφθαλμού και κάθε ασθενής υπέστη ουσιαστικά αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας αφού συμπλήρωσε εργασία σε υπολογιστή 15, 45 και 90 λεπτά μετά από την

ενστάλαξη τεχνητών δακρύων. Στα 90 λεπτά η καλύτερη οπτική οξύτητα θα μπορούσε να διατηρηθεί για 9 ακόμα 17 δευτερόλεπτα με τα πρώτα δάκρυα και για 6,84 δευτερόλεπτα με τα δεύτερα δάκρυα αλλά αυτά τα δεδομένα δεν αναλύθηκαν στατιστικά.

Άλλη μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ανέλυσε τα υποκατάστατα δακρύων που βασίζονται σε λιπίδια και έλεγξε ουσιαστικά το αποτέλεσμα που είχε στο χρόνο διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας, στο ύψος του δακρυϊκού μηνίσκου αλλά και στα υποκειμενικά συμπτώματα. [104] Η δοκιμή αυτή συνέκρινε τα Tears Again με λιποϊκό σε 74 ασθενείς με ιστορικό ξηρού οφθαλμού μέσα σε 2 ξεχωριστές περιόδους 6 εβδομάδων. Το 62,5% των ασθενών προτίμησε τα πρώτα και το 25% προτίμησε τα δεύτερα ενώ το 12,5% φάνηκε να μην έχει κάποια ιδιαίτερη προτίμηση.

Τα GenTeal Tears με συντηρητικά, GenAqua, τα χωρίς συντηρητικά Free Tears Naturale συγκρίθηκαν σε μια μελέτη 2 περιόδων. [105] Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με το χρόνο διάσπασης δακρυϊκής στιβάδας, το τεστ Schirmer και τη σήμανση του κερατοειδούς. 37 ασθενείς φαίνεται να ολοκλήρωσαν τη δοκιμή και στο πρώτο γκρουπ φάνηκε να υπάρχει σημαντική βελτίωση και στο χρόνο διάσπασης δακρυϊκής στιβάδας αλλά και στο τεστ Schirmer, στο δεύτερο όμως δεν είχαμε σημαντικά αποτελέσματα. Τα 2 τεχνητά δάκρυα αμφότερα αξιολογήθηκαν άριστα όσον αφορά την ανεκτικότητα και την άνεση της χρήσης τους, αλλά τα υποκειμενικά συμπτώματα δεν φάνηκε να είναι διαφορετικά μεταξύ των 2 θεραπειών.

Έχει πραγματοποιηθεί, επίσης, κλινική μελέτη για να καθορίσει το συνδυασμένο αποτέλεσμα των οφθαλμικών λιπαντικών σταγόνων TheraTears

Lubricant Eye Drops, με τα TheraTears SteriLid Eyelid Cleanser και τα TheraTears Nutrition στα συμπτώματα και σημεία ξηρού οφθαλμού. [106] Η συγκεκριμένη προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε 28 συμμετέχοντες με ξηρό οφθαλμό. Οι συμμετέχοντες πήραν οδηγίες να χρησιμοποιούν τις λιπαντικές σταγόνες 2-4 φορές την ημέρα, τα μαντηλάκια 1-2 φορές την ημέρα και τις κάψουλες μια φορά την ημέρα. Η παρακολούθηση έγινε σε ένα μήνα και 3 μήνες και για την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης OSDI, το NIBUT, η ωσμωτικότητα, ο αριθμός των αποφραγμένων μείβομιανών αδένων, η ποιότητα των μείβομιανών αδένων, τα χαρακτηριστικά των βλεφάρων, το ύψος του δακρυϊκού μηνίσκου, οι χρώσεις του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα, το Schirmer test, το πάχος της λιπιδικής στιβάδας καθώς και ερωτηματολόγια. 20 συμμετέχοντες με μέση ηλικία 43 έτη ολοκλήρωσαν τη μελέτη και οι συμμετέχοντες ανέφεραν ότι χρησιμοποίησαν κατά μέσο όρο τις σταγόνες 2,4 φορές την ημέρα, τα μαντηλάκια μία φορά την ημέρα και τις κάψουλες μία φορά την ημέρα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης υπήρχε σημαντική αλλαγή ( $p < 0.05$ ) για το OSDI (-21.2 βαθμοί), SANDE (-32.4 βαθμοί), NIBUT (+0.43 s), χαρακτηριστικά βλεφάρων (-1.1 βαθμός), ποιότητα μείβομιανών αδένων (-1.0 βαθμός), και αριθμός αποφραγμένων μείβομιανών αδένων (-4.0 αδένες). Συνεπώς ο συνδυασμός των παραπάνω προϊόντων μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των σημείων. [106-108]

## **ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΠΟ LEONARDI ΤΟ 2016**

Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με 50 κέντρα που χρησιμοποίησε παράλληλες ομάδες παρατήρησης. [109]

Συμμετείχαν 261 ασθενείς. Στο τέλος εξαιρέθηκαν 15 άτομα λόγω μη έγκυρων δεδομένων, 1 δεν έλαβε θεραπεία, 29 έλαβαν επείγουσα θεραπεία για ανεπιθύμητες ενέργειες και 7 για άλλους λόγους. 245 ασθενείς συνολικά, 154 ήταν στην ομάδα που έλαβε κυκλοσπορίνη Α με κατιονικό γαλάκτωμα, ενώ οι 91 ανήκαν στη ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς που δε συνέχισαν τη θεραπεία πριν τους 6 μήνες θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, έλλειψης ανοχής ή αλλαγής θεραπείας. Οι ασθενείς που δε συνέχισαν τη θεραπεία μετά τον ένα μήνα, μετά τον τρίτο, καθώς και οι αξιολογήσεις που έλειπαν θεωρήθηκαν επίσης άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν. Εάν ένας ασθενής δε συνέχισε τη θεραπεία πριν τον έκτο μήνα για διαφορετικό από τους παραπάνω λόγους, χρησιμοποιήθηκε διαδικασία με τα κατάλοιπα της τελευταίας παρατήρησης. Οι χώρες καταγωγής των συμμετεχόντων ήταν η Αυστρία, το Βέλγιο, η Τσεχία, η Γαλλία, η Γερμανία, η Ιταλία, η Ισπανία, η Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Η ηλικία ήταν μέσος όρος  $61.3 \pm 12.9$  συνολικά,  $60.8 \pm 13.5$  στην ομάδα της κυκλοσπορίνης,  $62.1 \pm 11.8$  στην ομάδα ελέγχου. Επίσης ήταν 209 γυναίκες και 36 άνδρες, 126 γυναίκες και 28 άνδρες στην πρώτη ομάδα και 83 γυναίκες και 8 άνδρες στην ομάδα ελέγχου. Κριτήρια συμμετοχής ήταν άνδρες ή γυναίκες άνω των 18 ετών, άτομα με επίμονο σοβαρό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού στον τακτικό έλεγχο στις επισκέψεις τους. Τα άτομα παρείχαν γραπτή συγκατάθεση, έπρεπε να είναι πρόθυμοι και ικανοί να συμμετέχουν και να προσέρχονται στις προγραμματισμένες επισκέψεις. Έπρεπε σε όλους τους συμμετέχοντες το ίδιο μάτι να τηρεί όλα τα παραπάνω κριτήρια. Λόγοι αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν ο ξηρός οφθαλμός που προέκυψε από καταστροφή των κυττάρων goblet ή από τραυματισμό, κερατίτιδα μετά από ακτινοβολία, σύνδρομο Stevens-

Johnson, ιστορικό με έλκος κερατοειδούς, ανώμαλη ανατομία βλεφάρων και διαταραχές του ρινοδακρυϊκού συστήματος και διαταραχές στη δυνατότητα βλεφαρισμού του οφθαλμού. Η χρήση των βυσμάτων σιλκόνης ήταν επιτρεπτή κατά τη διάρκεια της μελέτης, αρκεί τα βύσματα να παρέμεναν στη θέση τους καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Αποτρεπτική ήταν η παρουσία ενεργού ή παρελθοντικού οφθαλμικού έρπητος, όπως και η λοίμωξη από ιό, βακτήριο, μύκητα ή πρωτόζωο τις τελευταίες 90 μέρες από την τελευταία επίσκεψη. Άλλη μη λοιμώδης φλεγμονή μη συσχετιζόμενη με ξηρό οφθαλμό καθώς και κάθε άλλη οφθαλμική ασθένεια που απαιτούσε θεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν λόγοι αποκλεισμού, ωστόσο ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης άνευ χλωριούχου βενζαλκονίου έγιναν δεκτοί. Αποκλείστηκαν επιπλέον ασθενείς με σοβαρή βλεφαρίτιδα ή δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων, εκείνοι με ροζάκια, προοδευτικό πτερύγιο ή και τα 2, αλλεργίες ή χρόνια επιπεφυκίτιδα πλην του ξηρού οφθαλμού. Κριτήριο μη συμμετοχής ήταν επίσης η χρήση φακών επαφής κατά τη διάρκεια της μελέτης, διαθλαστικό χειρουργείο από το παρελθόν, χειρουργείο laser 90 μέρες πριν τη διεξαγωγή της μελέτης αλλά και βέλτιστη οπτική οξύτητα μικρότερη από 20/200 κατά Snellen σε κάθε οφθαλμό. Η παρέμβαση στην πρώτη ομάδα είναι τοπική με κυκλοσπορίνη 0,1% χωρίς συντηρητικά, μονής δόσης κατιονικό γαλάκτωμα (Ikervis, Santen SAS) μία φορά την ημέρα πριν τον ύπνο για 6 μήνες, η παρέμβαση στη δεύτερη ομάδα είναι μια σταγόνα ελέγχου μια φορά ημερησίως πριν τον ύπνο για 6 μήνες. Πρόκειται για μια μελέτη φάσης III που διήρκησε 6 μήνες ως παρακολούθηση της ασφάλειας του φαρμάκου. Πριν την έναρξη της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν για 2 εβδομάδες τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά για να γίνει απόπλυση

κάθε άλλης χρησιμοποιούμενης οφθαλμικής θεραπείας σε αυτό το διάστημα. Τα αποτελέσματα της έρευνας: η χρώση της οφθαλμικής επιφάνειας με φλουροσεΐνη βελτιώνεται, η υδατώδης παραγωγή των δακρύων όπως μετράται με το Schirmer τεστ κατά την παρακολούθηση του 6 μηνου αυξάνεται, η σταθερότητα της δακρυϊκής στιβάδας όπως φαίνεται από τη μέση αλλαγή του TBUT σε δευτερόλεπτα, η αλλαγή στη χρώση της οφθαλμικής επιφάνειας με το πράσινο της λισαμίνης βελτιώνεται χρησιμοποιώντας την κλίμακα του van Bijsterveld, η αλλαγή στην ωσμωτικότητα των δακρύων, η αλλαγή στην έκφραση του αντιγόνου HLA-DR στην επιφάνεια των επιπεφυκοτικών κυττάρων, η αλλαγή στα υποκειμενικά συμπτώματα επίσης παρουσιάζουν καλύτερευση, αφού οι συμμετέχοντες έδειξαν βελτίωση  $\geq 30\%$  στους 6 μήνες παρακολούθησης, μεταβολή και μείωση της οφθαλμικής δυσφορίας και πολλοί συμμετέχοντες άλλαξαν εν τέλει τα τεχνητά δάκρυα της επιλογής τους. Ανεπιθύμητες ενέργειες: υπήρχαν άτομα που ανέφεραν συμπτώματα που χρειάζονταν άμεση αντιμετώπιση, με οφθαλμική δυσφορία, κάποιοι από εκείνους δε συνέχισαν τη θεραπεία. Η χρηματοδότηση της έρευνας έγινε από τη Santen SAS, Envy, ενώ οι ερευνητές είναι και σύμβουλοι ορισμένων εταιρειών (Allergan, Alcon, Santen κ.α.). [109]

## **ΔΑΚΡΥΑ ΜΕ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΑΝΕΥ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΩΝ**

Μερικά από τα καινούργια συντηρητικά φαίνεται να έχουν πιο ασφαλές προφίλ από τα παλαιότερα αλλά δεν είναι σίγουρο ότι αποτρέπουν εντελώς την βλάβη του επιθηλίου του κερατοειδούς. Παρ όλα αυτά οι αλλαγές στο επιθήλιο του κερατοειδούς συμβαίνουν όταν τα συντηρητικά φτάνουν υψηλές συγκεντρώσεις. Εάν κανείς αποφασίσει να αντικαταστήσει ένα δάκρυ με

συντηρητικά, τότε η χρήση του υποκατάστατου άνευ συντηρητικών πρέπει να είναι 4-6 φορές την ημέρα. Λόγω του κινδύνου λοίμωξης, όταν επιλέγεται ένα τεχνητό δάκρυ χωρίς συντηρητικά τότε προτείνεται να χρησιμοποιούνται μπουκάλια μονής δόσης αντί για μπουκαλάκια που διευκολύνουν τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Αυξημένο κόστος αντικατοπτρίζεται όσον αφορά τα τεχνητά δάκρυα χωρίς συντηρητικά σε σχέση με αυτά με συντηρητικά για αυτό και πρέπει να γίνεται συζήτηση μεταξύ ασθενούς και ιατρού όταν γίνεται μια επιλογή για ένα δάκρυ με ή χωρίς συντηρητικά. [81,84]

### **ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΛΙΠΙΔΙΚΩΝ ΔΑΚΡΥΩΝ**

Έχουν γίνει μελέτες 3 προϊόντων λιπιδικών δακρύων, ενώ τα φιλμ που επηρεάζονται από το φαινόμενο Langmuir στην ενδιάμεση επιφάνεια αέρα και υγρού προσομοιάζει την οφθαλμική επιφάνεια. Δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές στα εν λόγω προϊόντα που έχουν εμπορευματοποιηθεί με διαφορετικές ενδείξεις. Η αλληλεπίδραση πολλών συστατικών, του υδροχλωρικού νατρίου, της γλυκόζης, της αλβουμίνης και της λυσοζύμης με τα λιπιδικά φιλμ εκτιμήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ έχει εκτιμηθεί και η θερμοκρασία του φυσικού ανθρώπινου δακρύου χρησιμοποιώντας ισόθερμα επιφανειακής πίεσης και συντελεστές ελαστικότητας. Υπάρχει σημαντική επιρροή του νατριούχου χλωρίου και των πρωτεϊνών αλβουμίνη και λυσοζύμη στα ισόθερμα επιφανειακής πίεσης των λιπιδικών φιλμ. Η αλβουμίνη άλλαξε το ισόθερμο στις πιο χαμηλές περιοχές ενώ την αντίθετη επίδραση είχε η λυσοζύμη. Αυτές οι έρευνες μπορούν να είναι χρήσιμες για το σχεδιασμό καινούργιων λιπιδικών τεχνητών δακρύων και για να αυξήσουν την εμπιστοσύνη των πελατών στο σχεδιασμό καινούριων εμπορικών προϊόντων.

Τα περισσότερα από τα τεχνητά δάκρυα περιλαμβάνουν εκτός από το ισοτονικό αλατούχο διάλυμα που αυξάνει τον όγκο των δακρύων και άλλα συστατικά όπως παράγοντες που μετατρέπουν το ιξώδες ή αυξάνουν την ενυδάτωση με σκοπό να αυξήσουν τη διάρκεια δράσης των τεχνητών δακρύων προσφέροντας ευκολία στη χρήση τους. Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με το εν λόγω θέμα. Διαφορετικά εμπορικά προϊόντα λιπιδικών δακρύων Optrex που έχουν παρόμοια σύσταση έδειξε ότι έχουν αντίστοιχη συμπεριφορά φαινομένου Langmuir. Η ρευστότητα των φιλμ αυτών που χτίζονται από λιπιδικά δάκρυα είναι υψηλή με χαμηλή αξία όμως των ελαστικών συντελεστών.

Η σύνθεση των συστατικών και η θερμοκρασία επηρεάζουν τη συμπεριφορά των λιπιδικών δακρύων Optrex. Πρωτεΐνες όπως η λυσοζύμη έχουν ακόμη ισχυρότερη και επιρροή επάνω στο ισόθερμο του δακρύου Optrex από τη λυσοζύμη. Η λυσοζύμη υγροποιεί το φιλμ σε υψηλότερες πιέσεις. Με βάση την παρόμοια συμπεριφορά των δακρύων Optrex χρησιμοποιώντας την τεχνική Langmuir θα είχε ένα ενδιαφέρον να πραγματοποιηθεί μία κλινική μελέτη που θα μας δείξει αν τα 3 προϊόντα έχουν διαφορετικά αποτελέσματα in vivo. [108]

## **ΔΑΚΡΥΑ ΜΕ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ**

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να βρούμε αν τελικά η κυκλοσπορίνη Α είναι επιβοηθητική για τη θεραπεία του ξηρού οφθαλμού και για αυτό το λόγο ερευνητές Cochrane έχουν συλλέξει και αναλύσει 30 μελέτες που ασχολούνται με το εν λόγω ζήτημα. [110] Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν οι οφθαλμικές σταγόνες κυκλοσπορίνης μειώνουν τα συμπτώματα και τα σημεία του ξηρού οφθαλμού ενώ οι άνθρωποι οι οποίοι χρησιμοποιούν τις εν λόγω σταγόνες



μπορεί να βιώνουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καύσο και αίσθηση νυγμών. Η κυκλοσπορίνη A (Restasis ή Cequa) στοχεύει στο να βελτιώσει την παραγωγή των δακρύων μειώνοντας τη φλεγμονή. Οι ερευνητές Cochrane βρήκαν 30 σχετικές μελέτες που έλαβαν χώρα σε πολλά διάφορα μέρη του κόσμου όπως για το Βέλγιο, τη Βραζιλία, την Κίνα, την Τσεχία, τη Γαλλία, τη Γερμανία, τη Νότια Κορέα, την Ισπανία, τη Σουηδία, την Ταϊλάνδη, την Τουρκία, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι 12 από αυτές τις μελέτες χρηματοδοτήθηκαν από τους κατασκευαστές, μια χρηματοδοτήθηκε από την κυβέρνηση και οι υπόλοιπες μελέτες δεν ανέφεραν τη χρηματοδότησή τους. Οι 18 από τις μελέτες συνέκριναν την κυκλοσπορίνη συνδυασμένη με τεχνητά δάκρυα απέναντι σε τεχνητά δάκρυα μόνα τους. Σε 6 μήνες: Υπήρχαν στοιχεία χαμηλής βεβαιότητας για το αν η κυκλοσπορίνη A σε συνδυασμό με τα τεχνητά δάκρυα βοηθούσε στη μείωση σημείων και συμπτωμάτων συγκρινόμενη με τα τεχνητά δάκρυα *per se*. Ήταν επίσης ασυνεπή τα στοιχεία όσον αφορά τη βελτίωση στην παραγωγή και τη σταθερότητα των δακρύων λόγω της κυκλοσπορίνης. Οι άνθρωποι που χρησιμοποιούσαν κυκλοσπορίνη A είχαν περισσότερα επιπεφυκοτικά κύτταρα Goblet, τα οποία ίσως παίζουν κάποιο ρόλο στην προστασία του οφθαλμού εκκρίνοντας βλέννη, βίωσαν όμως και περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως τσούξιμο και καύσο. Οι υπολειπόμενες μελέτες έκαναν αρκετές άλλες συγκρίσεις της κυκλοσπορίνης A σε διαφορετικές συγκεντρώσεις με placebo ή και με τεχνητά δάκρυα, ωστόσο οι αναφορές αυτών των μελετών δεν μας επιτρέπουν να καταλάβουμε ακριβώς το μέγεθος της επίδρασης της κυκλοσπορίνης στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού.

## ΔΑΚΡΥΑ ΜΕ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟ ΕΝΑΝΤΙ ΧΩΡΙΣ

Το υαλουρονικό νάτριο είναι ένα βιοπολυμερές, γραμμική δισακχαριδική γλυκοζαμινογλυκάνη, το οποίο αποτελείται από επαναλαμβανόμενες διαφορετικές αλληλουχίες N-ακετυλο-γλυκοζαμίνης και γλυκονικού. Η τοπική εφαρμογή υαλουρονικού οξέος έχει χρησιμοποιηθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 για να αυξήσει την έκκριση του νερού και των μυκίνων στην οφθαλμική επιφάνεια. Οι ωφέλιμες χρήσεις ποικίλων συγκεντρώσεων σταγόνων υαλουρονικού οξέος στην οφθαλμική επιφάνεια όσον αφορά τη δακρυϊκή στοιβάδα και το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού έχουν αναφερθεί σε άτομα αλλά και σε ζωικά μοντέλα. Παρόλα αυτά ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι και άλλα είδη σταγόνων των δακρύων έχουν βελτιώσει τα συμπτώματα και τα σημεία του ξηρού οφθαλμού αντίστοιχα με τις σταγόνες με υαλουρονικό οξύ.

[111] Γενικώς, η εφαρμογή τεχνητών δακρύων σε συνδυασμό με το υαλουρονικό οξύ φαίνεται να έχει βελτιώσει τα υποκειμενικά και αντικειμενικά αποτελέσματα στη διαχείριση του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού αλλά ακόμη η εφαρμογή μονοθεραπείας με υαλουρονικό οξύ είναι προϊόν αντιπαράθεσης. Ποικίλες συστηματικές αναλύσεις και μετα αναλύσεις έκαναν μια ανάλυση σε μεγάλο όγκο πληθυσμού με πληθώρα δεδομένων για να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των δακρύων που βασίζονται σε υαλουρονικό οξύ και σε αυτά που δεν περιέχουν υαλουρονικό οξύ. [111] Όσον αφορά τους αντικειμενικούς δείκτες που συμπεριλάμβαναν για παράδειγμα το TBUT δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Σε μια άλλη μελέτη η σημαντική διαφορά μεταξύ της κατάστασης πριν τη θεραπεία και μετά τη θεραπεία ως προς το TBUT ήταν 0.566 s και το Schirmer test ήταν 0.238 mm. Οι συγγραφείς της μελέτης ωστόσο υποστήριζαν ότι αυτές οι διαφορές δεν ήταν αρκετές για να

αντικατοπτρίζουν και ουσιαστική κλινική σημασία. Επομένως υπάρχει μια ανάγκη για πιο αξιόπιστα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των σταγόνων με υαλουρονικό οξύ όσον αφορά την ανακούφιση από σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Άλλη μία μελέτη πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των σταγόνων με υαλουρονικό οξύ σε σχέση με εκείνα χωρίς, χρησιμοποιώντας αντικειμενικά και υποκειμενικά κριτήρια. [112] Τα δάκρυα χωρίς υαλουρονικό οξύ ταξινομήθηκαν στα αλατούχα διαλύματα και σε τεχνητά δάκρυα. Αυτή η ταξινόμηση έγινε γιατί πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τα αλατούχα διαλύματα σαν μέτρο σύγκρισης στη θεραπεία του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού αλλά δεν έχουν χρησιμοποιήσει καθόλου λιπαντικές ουσίες. Τα αντικειμενικά αποτελέσματα προήλθαν από το σκορ του τεστ Schirmer, από το TBUT και από τη χρώση του κερατοειδούς με τη χρώση φλουροσεΐνης και το αποτέλεσμα που μετρήθηκε ήταν στην κλίμακα OSDI. Η θεραπεία με δάκρυα μόνο με υαλουρονικό οξύ συγκρινόμενη με άλλα οφθαλμικά διαλύματα χωρίς υαλουρονικό οξύ μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα και τα σημεία στους ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού ενώ η ετερογένεια αποκλείστηκε ουσιαστικά στην ανάλυση της κάθε υποομάδας. Συνεπώς τα κλινικά αποτελέσματα έχουν ουσιαστική σημασία στην καθημερινή κλινική πρακτική. Στις μέρες μας σε πολλές χώρες η συνιστώμενη θεραπεία για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού είναι τα τεχνητά δάκρυα ως λιπαντικές ουσίες ή συμπληρώματα για το έλλειμμα των δακρύων ωστόσο η ανακούφιση από τα τεχνητά δάκρυα διαρκεί μόνο για 30-40 λεπτά και η συχνή χρήση είναι απαραίτητη συνεπώς απαιτείται μια αποτελεσματική μέθοδος για τη συγκεκριμένη ασθένεια γενικότερα.

## ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΕΧΝΗΤΩΝ ΔΑΚΡΥΩΝ

Η θεραπεία με βελονισμό έχει χρησιμοποιηθεί για χιλιάδες χρόνια στην Κίνα και η αποτελεσματικότητά της παρέχεται για ορισμένες ασθένειες. Η αποτελεσματικότητα του βελονισμού στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού έχει επίσης ερευνηθεί και πρόσφατες μελέτες έχουν υποδείξει ότι η βελονισμός μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός και επιβοηθητικός στην ξηροφθαλμία, άλλες βέβαια μελέτες έχουν αποτύχει να συναινέσουν στο μέγεθος αυτής της αποτελεσματικότητας. [113-115] Ορισμένες συστηματικές αναλύσεις που έχουν συμπεριλάβει πολλές δημοσιεύσεις συμπέραναν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του βελονισμού ειδικά σε σχέση με τα τεχνητά δάκρυα. Παρόλα αυτά ο συνολικός αριθμός τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, η ακρίβεια των δεδομένων και η ποιότητα της μεθόδου σε αυτές τις αναλύσεις ήταν υπερβολικά χαμηλή για να έχουμε και οριστικά αποτελέσματα. Σύμφωνα με τους προβληματισμούς που εκφράζονται παραπάνω για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα του βελονισμού σε σχέση με τα τεχνητά δάκρυα για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού πραγματοποιήσαμε μεταανάλυση βασισόμενη σε πιο αυστηρά κριτήρια αλλά θέσαμε και αυστηρά κριτήρια εξαιρέσεων για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές υψηλής ποιότητας. [113] Φυσικά χρησιμοποιήθηκαν παράμετροι όπως το BUT και SIT πριν και μετά τη θεραπεία για να αποφευχθούν πιθανές προκαταλήψεις. Η θεραπεία του ξηρού οφθαλμού παραδοσιακά περιλαμβάνει εφύγραση και λίπανση της οφθαλμικής επιφάνειας η οποία φυσικά προσφέρει προσωρινή ανακούφιση από τα συμπτώματα αλλά φυσικά δεν μπορεί να απευθύνεται στην φλεγμονή που είναι η υποβόσκουσα αιτία του ξηρού οφθαλμού. Με τον βελονισμό να είναι μια από

τις πιο παλιές παρεμβάσεις ο μηχανισμός της αντιμετώπισης του ξηρού οφθαλμού είναι άγνωστος. Οι περισσότερες μελέτες θεωρούν ότι η θεραπευτική επίδραση του βελονισμού στον ξηρό οφθαλμό προέρχεται έμμεσα από το νευρολογικό και ορμονικό σύστημα που επηρεάζουν στενά την ξηρότητα του οφθαλμού. Φυσικά σαν δραστική θεραπεία του ξηρού οφθαλμού τα τεχνητά δάκρυα γενικά προτείνονται σαν πρώτης γραμμής θεραπεία αλλά βάζοντας μέσα αυτή την παράμετρο το να συγκρίνουμε το βελονισμό με τα τεχνητά δάκρυα είναι ένα βασικό κομμάτι στο να εγκαθιδρύσουμε την αποτελεσματικότητα του βελονισμού σαν μια πιθανή γραμμή θεραπείας στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δε συμμετείχαν άτομα με σύνδρομο Sjogren, ή και μελέτες που χρησιμοποιούσαν σε συνδυασμό με το βελονισμό και άλλες τεχνικές, όπως το βελονισμό που παρέχει θερμότητα, τη μοχα (μια αρχαία Κινεζική τεχνική στην οποία καίγεται ένα μίγμα βοτάνων κοντά στο δέρμα της πάσχουσας περιοχής) ή και πόσιμα Κινέζικα βότανα για να μειώσουμε την προκατάληψη της εν λόγω μελέτης. [113]

Η θεραπεία με βελονισμό είναι πράγματι αποτελεσματική στους ασθενείς με σύνδρομο οφθαλμού μερικώς ακόμη καλύτερη από τεχνητά δάκρυα. Ωστόσο ακόμη και η συγκεκριμένη μελέτη είχε μικρό όγκο ασθενών πολλές κλινικές δοκιμές χαμηλής ποιότητας και διάρκεια θεραπείας βραχυπρόθεσμη. Σε άλλη μετα ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν 8 βάσεις δεδομένων που έφταναν μέχρι και τον Ιούνιο του 2018 και επιλέχθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν τις θεραπείες του βελονισμού με τα τεχνητά δάκρυα. [115]

Χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια Cochrane, και ένα μοντέλο που περιλάμβανε το BUT, το Schirmer test, τη χρώση με φλουροσεΐνη του κερατοειδούς, το δείκτη νόσησης της οφθαλμικής επιφάνειας, σκάλα οπτικής οξύτητας και φυσικά

κλίμακα συμπτωμάτων, οι υποομάδες και οι αναλύσεις ευαισθησίας, εξερεύνησαν την ετερογένεια και η προκατάληψη εξαλείφθηκε με την επιστράτευση του Egger's test. Με τον τρόπο αυτό 21 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές μέσα σε 19 άλλες μελέτες έφτασαν να τηρούν τα κατάλληλα κριτήρια. Τα αποτελέσματα έδειξαν τον βελονισμό να υπερτερεί σε σχέση με τα τεχνητά δάκρυα μόνο τους όσον αφορά τα αντικειμενικά κριτήρια, βέβαια ειδικά δείκτες όπως το BUT και το Schirmer test φάνηκαν ακόμα πιο βελτιωμένοι στο συνδυασμό του βελονισμού με τη χρήση των τεχνητών δακρύων. Επιπλέον αναλύσεις υποομάδων πρότειναν ότι ο βελονισμός που εφαρμόζεται για 2-3 φορές την εβδομάδα για 21-30 ημέρες μπορεί να είναι ιδανικός για την θεραπεία του τυπικού συνδρόμου ξηρού οφθαλμού και αυτό μας παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την καθοδήγηση του βελονισμού στις επερχόμενες κλινικές δοκιμές. Σίγουρα για τις υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές χρειάζονται μεγάλα δείγματα, μεγάλος χρόνος αξιολόγησης, διπλά τυφλοποιημένος σχεδιασμός και αντικειμενικά αποτελέσματα, για να βγάλουμε ένα ασφαλές συμπέρασμα. Επιπλέον τα πολλά διαφορετικά σημεία βελονισμού και οι μέθοδοι, ο περιορισμένος χρόνος της αποτελεσματικότητας του βελονισμού αλλά και η συσχέτιση του αποτελέσματος του βελονισμού με τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ληφθούν υπόψη. [113-115]

## **ΔΑΚΡΥΑ ΜΕ ΑΥΤΟΛΟΓΟ ΟΡΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΕΧΝΗΤΩΝ ΔΑΚΡΥΩΝ**

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση Cochrane, για να βρεθεί εάν ο αυτόλογος όρος μπορεί να είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία του ξηρού οφθαλμού και οι ερευνητές έψαξαν για όλες τις πιθανές μελέτες, για να βρουν μια απάντηση στο συγκεκριμένο ερώτημα. [116] Το βασικό είναι ότι οι οφθαλμικές σταγόνες που

περιέχουν αυτόλογο ορό μπορεί να είναι καλύτερες στη βελτίωση του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού σε σχέση με τα τεχνητά δάκρυα βραχυπρόθεσμα, δηλαδή σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων, αλλά βρέθηκαν λίγα ουσιαστικά αντικειμενικά στοιχεία για το αν ο αυτόλογος ορός μπορεί να είναι αποτελεσματικός μακροπρόθεσμα ως βασικό κλινικό μέσο διαχείρισης του οφθαλμού. Γενικότερα ο αυτόλογος ορός προκύπτει όταν διαχωριστεί το υγρό και το κυτταρικό τμήμα του αίματος του ασθενούς και σε συνδυασμό με ένα διάλυμα τεχνητού δακρύου προκύπτουν οι οφθαλμικές σταγόνες αυτόλογου ορού. Για αυτό το λόγο θεωρούνται και καλύτερο υποκατάστατο δακρύων και έχουν προταθεί σαν θεραπεία για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Εν τέλει χρησιμοποιήθηκαν 5 μελέτες από την Αυστραλία, τη Χιλή, την Ιαπωνία και την Τουρκία. [116] Οι εν λόγω μελέτες συνέκριναν τον αυτόλογο ορό απέναντι στα παραδοσιακά τεχνητά δάκρυα ή στα αλατούχα διαλύματα για τη θεραπεία του ξηρού οφθαλμού. Πιο συγκεκριμένα οι 5 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είχαν 92 συμμετέχοντες και τα άτομα ήταν διαφόρων εθνικοτήτων είτε με ξηροφθαλμία συσχετιζόμενη με σύνδρομο Sjögren είτε με ξηροφθαλμία άνευ συνδρόμου Sjögren ή και μετεγχειρητικό ξηρό οφθαλμό που προέκυψε μετά από κερατοσμίλευση με τη χρήση λέιζερ. Εκτιμήθηκε χαμηλή η βεβαιότητα των άλλων στοιχείων λόγω της έλλειψης αναφερόμενων ποσοτικών δεδομένων για τα περισσότερα αποτελέσματα και υψηλό το ρίσκο προκατάληψης μεταξύ των κλινικών δοκιμών, αφού το αποτέλεσμα και η περίληψη της μεταανάλυσης δεν περιλάμβανε την ετερογένεια των συμμετεχόντων και φυσικά την περίοδο παρακολούθησης. Οι 3 από τις δοκιμές συνέκριναν τις σταγόνες αυτόλογου ορού με τα τεχνητά δάκρυα ωστόσο μόνο η μία συμπεριλάμβανε αντικειμενικά δεδομένα για την ανάλυση. Ουσιαστικά δεδομένα χαμηλής βεβαιότητας από τη

μια δοκιμή έδειχναν ότι τα δάκρυα με αυτόλογο ορό μπορεί να παρέχουν ορισμένη βελτίωση στα συμπτώματα που αναφέρονται από τους ασθενείς συγκρινόμενα με τα τεχνητά δάκρυα μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας αλλά η μέση διαφορά στις μέσες αλλαγές των συμπτωμάτων που μετρήθηκε με σκάλα οπτικού αναλόγου ήταν -12. Η ίδια δοκιμή βρήκε ανάμεικτα αποτελέσματα όσον αφορά τα αποτελέσματα στην οφθαλμική επιφάνεια όσον αφορά τη χρώση με φλουροσεΐνη και με χρώση με ροζ της Βεγγάλης (οι 2 κλίμακες χρώσης ποίκιλλαν με βαθμούς από μηδέν έως 9). Από την άλλη πλευρά όσον αφορά τη μέση αλλαγή στο χρόνο διάσπασης δακρυϊκής στιβάδας είχαμε 2 δευτερόλεπτα αύξηση του χρόνου αυτού στην ομάδα με τα δάκρυα αυτόλογου ορού σε σχέση με τα τεχνητά δάκρυα, από την άλλη όμως οι ερευνητές ανέφεραν μη κλινικά σημαντικές διαφορές στα σκορ Schirmer μεταξύ των 2 ομάδων. Επιπλέον καμία από αυτές τις 3 δοκιμές δεν ανέφερε υπερωσμωτικότητα δακρύων και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι 2 δοκιμές συνέκριναν από την άλλη σταγόνες αυτόλογου ορού απέναντι στα αλατούχα διαλύματα, ωστόσο μόνο η μία κλινική δοκιμή ανέφερε ποσοτικά δεδομένα για την ανάλυση και μάλιστα μόνο όσον αφορά την χρώση με ροζ της Βεγγάλης. [116] Οι ερευνητές των κλινικών δοκιμών των 2 μελετών δεν ανέφεραν καθόλου διαφορές στις κλίμακες των συμπτωμάτων στη χρώση με φλουροσεΐνη, αλλά και στη διάσπαση της δακρυϊκής στιβάδας, στο test Schirmer ανάμεσα στα γκρουπ στην παρακολούθηση των 2 και των 4 εβδομάδων. Στοιχεία πολύ χαμηλής αξίας από τη μια κλινική δοκιμή υπέδειξαν ότι τα δάκρυα με αυτόλογο ορό μπορεί να παρέχουν ορισμένη βελτίωση στις χρώσης του κερατοειδούς σε σύγκριση με τα αλατούχα διαλύματα μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας αλλά η μέση διαφορά ήταν μείον 0,6. Καμία από τις



δοκιμές επίσης δεν συμπεριλάμβανε αποτελέσματα υπερωσμωτικότητας και η μία μόνο κλινική δοκιμή περιλάμβανε τις ανεπιθύμητες ενέργειες αφού οι 2 από τους 12 συμμετέχοντες είχαν σημεία επιπεφυκίτιδας με αρνητικές καλλιέργειες που όμως λύθηκε μόνη της.

Σε γενικές γραμμές, λοιπόν, οι ερευνητές ανέφεραν έλλειψη συνέπειας στα πιθανά οφέλη του αυτόλογου ορού στη βελτίωση των συμπτωμάτων που εκφράζονται από τους συμμετέχοντες και ότι χρειάζονται και άλλα κλινικά μέτρα. Υπάρχει φυσικά κάποιο όφελος στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων στα δάκρυα με αυτόλογο ορό συγκρινόμενα με τα τεχνητά δάκρυα βραχυπρόθεσμα, αλλά δεν υπάρχουν σημαντικά στοιχεία μετά από τις 2 εβδομάδες θεραπείας. Οι καλοσχεδιασμένες μεγάλου όγκου, υψηλής ποιότητας, τυχαίες κλινικές δοκιμές μπορούν να είναι πιο αποτελεσματικές στο να εξετάσουν συμμετέχοντες χρησιμοποιώντας επικαιροποιημένα και τυποποιημένα ερωτηματολόγια που θα μετρήσουν τα αποτελέσματα τα υποκειμενικά, ενώ τα αντικειμενικά κλινικά τεστ και οι βιοδείκτες θα αξιολογήσουν το όφελος της θεραπείας αυτόλογου ορού σε σύγκριση τις υπόλοιπες θεραπείες για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού.

Σε άλλη συστηματική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε συμπεριλήφθηκαν 6 τυχαιοποιημένες μελέτες με 116 συμμετέχοντες. [117] Οι 4 από αυτές τις δοκιμές συνέκριναν τον αυτόλογο ορό με τα τεχνητά δάκρυα και βρήκαν και πάλι χαμηλής βεβαιότητας στοιχεία ότι ο αυτόλογος ορός μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα. Τα αποτελέσματα από την οφθαλμική επιφάνεια ήταν επίσης ελλιπή στο να μπορέσουν να οδηγήσουν σε ένα ασφαλές συμπέρασμα. Οι 2 από τις δοκιμές πάλι συνέκριναν τον αυτόλογο ορό με αλατούχα διαλύματα και

χαμηλής εδώ τα στοιχεία πάλι υποδεικνυαν ότι χρώση με ροζ της Βεγγάλης μπορεί να βελτιώνεται ελαφρώς στις 4 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με τα αλατούχα διαλύματα. Επιπλέον, καμία από τις παραπάνω κλινικές δοκιμές δεν ανέφερε αποτελέσματα τοπογραφίας κερατοειδούς, βιοψίες από τον επιπεφυκότα, δεδομένα όσον αφορά την ποιότητα της ζωής των ανθρώπων, τα οικονομικά αποτελέσματα ή ακόμα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, επίσης η αποτελεσματικότητα των δακρύων με αυτόλογο ορό παραμένει αβέβαιη με βάση τα σύγχρονα δεδομένα αλλά και πάλι τα συμπτώματα βελτιώνονται ελαφρώς στη θεραπεία των 2 εβδομάδων.

[116-117]

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ Ω3 ΚΑΙ Ω6 ΛΙΠΑΡΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΔ**

Συμπληρώματα διατροφής με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που συμπεριλαμβάνουν τα ωμέγα 3 ή ακόμη και τα ωμέγα 6 συστατικά έχουν προταθεί σαν μία επιπλέον θεραπεία για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Τα ωμέγα 3 πολυακόρεστα λιπαρά υπάρχουν και σε βραχείας (άλφα- λινολενικό οξύ) και μακράς αλυσίδας (EPA και DHA μορφές), τα οποία προέρχονται από συγκεκριμένα φυτικά και θαλάσσια βρώσιμα προϊόντα. Τα ωμέγα 6 πολυακόρεστα λιπαρά είναι παρόντα σε έλαια λαχανικών κρεάτων αλλά και άλλων ζωικών προϊόντων. Για να αξιολογήσουμε την επίδραση των ωμέγα 3 και ωμέγα 6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα σημεία και στα συμπτώματα του ξηρού οφθαλμού έχουν πραγματοποιηθεί ποικίλες μελέτες και αυτές υποδεικνύουν έναν πιθανό ρόλο, ειδικά για τα συμπληρώματα διατροφής με μακράς αλυσίδας ωμέγα 3 λιπαρά, στη διαχείριση του ξηρού οφθαλμού παρόλο που τα στοιχεία είναι ακόμα αβέβαια και ασυνεπή. Η ανάλυση Cochrane έχει

συγκεντρώσει την καλύτερη υπαρκτή έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί. [118]

Γενικώς αναλύθηκε η βελτίωση των συμπτωμάτων του ξηρού οφθαλμού που μετρήθηκε τουλάχιστον σε ένα μήνα παρακολούθησης και τα δευτερεύοντα αποτελέσματα θεωρήθηκαν ένα εύρος κλινικών μέτρων και ανεπιθύμητων ενεργειών. Συμπεριλήφθηκαν 34 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που περιλάμβαναν περισσότερους από 4314 ενήλικους συμμετέχοντες από 13 χώρες. Παρ'όλο που τα περισσότερα από τα στοιχεία ήταν αβέβαια, τα ωμέγα 3 συμπληρώματα διατροφής είχαν λίγο έως και κανένα όφελος σε σχέση με το placebo στα συμπτώματα του ξηρού οφθαλμού αλλά βελτίωσαν ορισμένα κλινικά σημεία. Υπήρχε μια ωφέλιμη επίδραση των ωμέγα 3 συμπληρωμάτων όταν συνδυάστηκαν με τις συνηθισμένες θεραπείες ξηρού οφθαλμού όπως τα τεχνητά δάκρυα, οι ζεστές κομπρέσες στα βλέφαρα αλλά και οι οφθαλμικές σταγόνες κορτικοστεροειδών, σε σύγκριση με την συνηθισμένη θεραπεία μόνη της, αλλά και όταν συγκρίθηκαν τα συμπληρώματα ωμέγα 3 με τα ωμέγα 6. Η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν οι προσωρινές γαστρεντερικές διαταραχές. Για τον συνδυασμό των ωμέγα 3 και ωμέγα 6 συμπληρωμάτων σε σχέση με τα placebo δεν υπήρχε όφελος της παραγωγής των δακρύων και παρατηρήθηκε μικρή ποσότητα βελτίωσης σταθερότητα της συνολικής οφθαλμικής επιφάνειας. Επίδρασεις σε άλλα κλινικά στοιχεία συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων και των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορούσε να καθοριζεται ξεκάθαρα, ενώ ήταν επίσης αβέβαιο αν άλλοι τύποι και συνδυασμοί συμπληρωμάτων θα ήταν εξίσου αποτελεσματικοί στη θεραπεία του ξηρού οφθαλμού. Θα λέγαμε, λοιπόν, ότι έχουμε χαμηλή έως μέτρια βεβαιότητα όσον αφορά τα αποτελέσματα και τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι τα ωμέγα 3 έχουν έναν περιορισμένο ρόλο στη διαχείριση του

ξηρού οφθαλμού και απαιτείται επέκταση της συγκεκριμένης έρευνας. Υπάρχει ανάγκη για να έχουμε περισσότερες πληροφορίες το πώς τα χαρακτηριστικά των συμπληρωμάτων αυτών για παράδειγμα είδος η μορφή και η σύνθεση επηρεάζουν τα κλινικά αποτελέσματα. [118]

## **ΜΕΛΙ ΕΝΑΝΤΙ ΤΕΧΝΗΤΩΝ ΔΑΚΡΥΩΝ**

Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση ερεύνησε πως θεραπευτικές στρατηγικές που σχετίζονταν με το μέλι μπορούσαν να βελτιώσουν τα σημεία και τα συμπτώματα στους ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. [119] Τον Μάρτιο του 2023 οι επακόλουθες βάσεις δεδομένων αξιολογήθηκαν για κλινικές δοκιμές που ερευνούσαν την αποτελεσματικότητα των θεραπειών που περιλάμβαναν μέλι: PubMed, Web of Science, Google Scholar, και EMBASE. Τα παρακάτω δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν στην βασική γραμμή παρακολούθησης αλλά και στο τελευταίο στάδιο της παρακολούθησης: δείκτης νόσησης της οφθαλμικής επιφάνειας χρόνος διάσπασης οφθαλμικής στιβάδας, Schirmer test και χρώση φυσικά του κερατοειδούς. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 323 ασθενείς εκ των οποίων το 53,3% θηλυκά, και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν  $40,6 \pm 18,1$  έτη. Η μέση παρακολούθηση ήταν στις  $7 \pm 4,2$  εβδομάδες. Όλα τα σημεία ενδιαφέροντος φαίνεται να βελτιώθηκαν από την πρώτη έως την τελευταία επίσκεψη για παρακολούθηση: ο δείκτης νόσησης της οφθαλμικής επιφάνειας ( $p < 0.0001$ ), ο χρόνος διάσπασης οφθαλμικής στιβάδας ( $p = 0.01$ ), Schirmer test ( $p = 0.0001$ ) και χρώση φυσικά του κερατοειδούς ( $p < 0.0001$ ). Δεν βρέθηκε βέβαια καμία διαφορά δείκτης νόσησης της οφθαλμικής επιφάνειας ( $p = 0.4$ ) χρόνος διάσπασης οφθαλμικής στιβάδας ( $p = 0.3$ ), Schirmer test ( $p = 0.3$ ) και χρώση φυσικά του κερατοειδούς

( $p = 0.3$ ) μεταξύ των θεραπευτικών στρατηγικών που σχετίζονταν με μέλι σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Σύμφωνα λοιπόν με τα κύρια αποτελέσματα αυτές οι θεραπευτικές στρατηγικές που περιλαμβάνουν μέλι φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικές στη βελτίωση των συμπτωμάτων και σημείων του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού, χρήζουν φυσικά περαιτέρω διερεύνησης. [119]

## **ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΔ**

Στην κλινική πρακτική η κυμαινόμενη ή η μειωμένη ποιότητα της όρασης είναι ένα κοινό παράπονο των ασθενών με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού και η συγκεκριμένη μελέτη σχεδιάστηκε για να ερευνησει τις αλλαγές στη δυναμική της ποιότητας της όρασης στους συγκεκριμένους ασθενείς μετά τη χρήση των τεχνητών δακρύων. [120] 99, λοιπόν, ασθενείς με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού και 31 άτομα που χρησιμοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την μελέτη ασθενούς- μάρτυρα. Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στην ηλικία και στο φύλο μεταξύ των 2 ομάδων και η κλινική αξιολόγηση της οφθαλμικής επιφάνειας συμπεριλάμβανε το δείκτη νόσησης της οφθαλμικής επιφάνειας, το χρόνο διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας, το πάχος της λιπιδικής στιβάδας και φυσικά το Schirmer τεστ. Οι ασθενείς με σύνδρομο ξηρότητας διαχωρίστηκαν σε 2 υποομάδες σε αυτούς με ήπιο (31 ασθενείς) και σε σοβαρό σύνδρομο (28 ασθενείς). Η οπτική ποιότητα του δακρυϊκού φιλμ με το σύστημα ανάλυσης οπτικής ποιότητας χρησιμοποιώντας τον μέσο αντικειμενικό δείκτη διασκορπισμού, την κανονική απόκλιση τον συγκεκριμένο δείκτη αλλά και δείκτες διαμόρφωσης και αποκλεισμού δεδομένων. Μετά τις βασικές λοιπόν εξετάσεις με μια σταγόνα τεχνητών δακρύων και πιο συγκεκριμένα ένα τεχνητό δάκρυ που περιλάμβανε διάλυμα

καρβοξυμεθυλσελλουλόζης 0,5%, έγινε ενστάλλαξη και στα δύο μάτια και οι παράμετροι οπτικής ποιότητας μετρήθηκαν και πάλι στα 5 και στα 30 λεπτά μετά την εφαρμογή των σταγόνων. Στη βασική γραμμή παρακολούθησης λοιπόν ο μέσος όρος OSI ήταν υψηλότερος στην ομάδα με σύνδρομο ξηρού οφθαλμού ( $0.95 \pm 0.54$ ) σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ( $0.54 \pm 0.23$ ,  $P < 0.001$ ). Ο δείκτης SD-OSI ήταν επίσης αυξημένος στην πρώτη ομάδα ( $0.44 \pm 0.71$ ) σε σχέση με τη δεύτερη ( $0.12 \pm 0.06$ ,  $P = 0.003$ ). Επομένως, 5 λεπτά μετά την ενστάλλαξη τεχνητών δακρύων είχαμε σημαντική μείωση των δεικτών στα άτομα με σοβαρό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, ενώ παρέμεινε αμετάβλητη σε άτομα με ήπιο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού και αυξήθηκε στην ομάδα ελέγχου. 30 λεπτά μετά την ενστάλλαξη των τεχνητών δακρύων δεν βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά στην ποιότητα των οπτικών παραμέτρων ανάμεσα στις 3 ομάδες. [121]

## **ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ-ΞΕΝΙΣΤΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΔ**

Άλλη μια ενδιαφέρουσα κλινική μελέτη έχει πραγματοποιηθεί για να αξιολογήσει διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία όσον αφορά τα κλινικά μοτίβα της οφθαλμικής ασθένειας μοσχεύματος εναντίον ξενιστή. [122] Σε αυτήν την μελέτη την τμηματική, ασθενείς που διαγνώστηκαν με οφθαλμική νόσο μοσχεύματος εναντίον ξενιστή χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιλάμβανε τα άτομα που ήταν 18 ετών και νεότερα και η δεύτερη συμπεριέλαβε άτομα άνω των 18 ετών. Τα δημογραφικά στοιχεία και οι κλινικές πληροφορίες επίσης καταγράφηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων. 40 μάτια λοιπόν 20 ασθενών συμπεριλήφθηκαν (οι 11 ασθενείς ήταν στο πρώτο

γκρουπ και οι 9 στο δεύτερο) και η παρακολούθηση έγινε τουλάχιστον στο εξάμηνο. Όλοι οι ασθενείς αισθανόντουσαν καύσο, ξηρότητα και αίσθηση ξένου σώματος. Η υπεραιμία του επιπεφυκότα, η επιπεφυκίτιδα και η ασθένεια των αναγεννητικών κυττάρων παρατηρήθηκαν κατά βάση στη δεύτερη ομάδα. Προστιθέμενη στα μη συντηρητικά τεχνητά δάκρυα ήταν η κυκλοσπορίνη Α 0,05% (65%) αλλά και ο αυτόλογος ή ο αλλογενής ορός που χορηγήθηκε, βύσματα σιλικόνης που εισάχθηκαν (28%). Στην ομάδα Ι παρατηρήθηκε βελτίωση της κλιμάκωσης της ασθένειας μοσχεύματος- ξενιστή και καλύτερη οπτική οξύτητα μετά από 6 μήνες θεραπείας ( $p < 0.0005$ ). Στη οφθαλμική νόσο μοσχεύματος ξενιστή, η επιπεφυκίτιδα και η έλλειψη των αναγεννητικών κυττάρων κυρίως παρατηρείται στους ενήλικες, ενώ η τοπική κυκλοσπορίνη, οι σταγόνες αυτόλογου ή αλλογενούς ορού και τα βύσματα σιλικόνης είναι πιο επιβοηθητικά σε μέσης βαρύτητας ή πιο σοβαρές περιπτώσεις. Με την πρόωρη διάγνωση και θεραπεία, η βελτίωση των κλινικών σημείων και της οπτικής οξύτητας θα παρατηρηθεί ειδικά στους νεότερους ασθενείς. [122]

## ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ

### Ιστορική αναδρομή

Τα τεχνητά δάκρυα αποτελούν μια εξέλιξη στην τεχνολογία που αποσκοπεί στη βελτίωση της οφθαλμικής υγείας. Από την αρχαιότητα έως τις σύγχρονες εποχές, η ανάπτυξη και η χρήση των τεχνητών δακρύων έχουν αντικατοπτρίσει την εξέλιξη της ιατρικής, της τεχνολογίας και της κατανόησης της οφθαλμικής φυσιολογίας. Αξίζει, λοιπόν, να τονίσουμε τα αρχαία πειράματα και τις προσπάθειες που εκπονήθηκαν για να ενυδατωθούν οι ανθρώπινοι οφθαλμοί και στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα κάνουμε ένα ταξίδι από τις αρχαίες αλοιφές που χρησιμοποιήθηκαν μέχρι τις πολύπλοκες φαρμακευτικές φόρμουλες του σήμερα που θεωρούμε δεδομένες.

Οι πρώτες αναφορές στη χρήση τεχνητών δακρύων χρονολογούνται αιώνες πριν. Ο αρχαίος Έλληνας φιλόσοφος Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.) αναφέρεται ως ένας από τους πρώτους που πειραματίστηκε με την χρήση αγουρίδων για να προκαλέσει ροή δακρύων. Σύμφωνα με αρχαίες πηγές, ο Αριστοτέλης παρατήρησε ότι οι αγουρίδες προκαλούσαν ροή υγρασίας από τα μάτια των κοτόπουλων και αποφάσισε να δοκιμάσει το ίδιο στον εαυτό του.

Κατά την αρχαιότητα, επίσης, χρησιμοποιήθηκαν φυσικά υλικά όπως εκχυλίσματα φυτών για να βοηθήσουν στην ανακούφιση από την ξηροφθαλμία. Αν και η επιστημονική κατανόηση της οφθαλμικής φυσιολογίας σε εκείνη την εποχή ήταν περιορισμένη, οι παρατηρήσεις έδειξαν ότι ορισμένα φυτά μπορούσαν να προσφέρουν ανακούφιση από τα συμπτώματα της ξηροφθαλμίας. Μερικά από τα φυτικά εκχυλίσματα που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν:



1. Αλόη: η γέλη από τα φύλλα της αλόης χρησιμοποιήθηκε για την ανακούφιση από την ξηροφθαλμία και την ερεθισμένη επιφάνεια του οφθαλμού.
2. Χαμομήλι: Οι ανθοί του χαμομηλιού είχαν χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή φυτικών εκχυλισμάτων που θεωρούνταν ευεργετικά για τα μάτια και την οφθαλμική υγεία.
3. Φύλλα βασιλικού: Τα φύλλα του βασιλικού χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργήσουν φυτικά εκχυλίσματα που πίστευαν ότι μπορούν να βοηθήσουν στη διατήρηση της υγείας των ματιών.
4. Ροδοπέταλα: Τα εκχυλίσματα από τα πέταλα του τριαντάφυλλου χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργήσουν οφθαλμικά διαλύματα που πίστευαν ότι μπορούν να βοηθήσουν στην ενυδάτωση των ματιών.

Οι Αρχαίοι Αιγύπτιοι φαίνεται ότι χρησιμοποιούσαν το ζωικό λίπος και εκχυλίσματα φυτών για να δημιουργήσουν αλοιφές και να ανακουφίσουν κάθε αίσθημα δυσφορίας από τους οφθαλμούς. Αντιμόνιο, χαλκός και μαγγάνιο χρησιμοποιούνταν σε μίγματα- πάστες, σύμφωνα με αρχαίες γραφές, για τις αντιφλεγμονώδεις τους ιδιότητες, ως αντιηλιακά και κοσμητικά μέσα. Για τους Σουμέριους και τους Βαβυλώνιους, το βασικότερο βήμα ήταν η εκπόνηση ενός τελετουργικού για να απαλλαγούν από το δαίμονα που προκαλούσε την κάθε οφθαλμική πάθηση. Όσον αφορά τις θεραπείες που χρησιμοποιούσαν, όμως, για να καταπολεμήσουν την ξήρωση συνήθως έτριβαν ένα κρεμμύδι, έπιναν μπύρα και έβαζαν ελαιόλαδο στα μάτια τους. Μία άλλη ενδιαφέρουσα τεχνική περιλάμβανε την εξεντέρωση των σπλάχνων ενός κίτρινου βατράχου, την ανάμειξη της χολής του με γιαούρτι και την τοποθέτηση του μίγματος στα μάτια

τους. Από την άλλη ο αρχαίος Έλληνας Γαληνός έχει καταγράψει το ασπράδι του αυγού ως θεραπευτικό μέσο. [123]

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η αποτελεσματικότητα αυτών των φυτικών εκχυλισμάτων δεν βασιζόταν σε επιστημονικές αναλύσεις, αλλά στην εμπειρική γνώση και την παράδοση. Η ανάπτυξη της σύγχρονης τεχνολογίας και της ιατρικής έχει επιτρέψει την ανάπτυξη πιο εξειδικευμένων και αποτελεσματικών τεχνητών δακρύων για την ανακούφιση από την ξηροφθαλμία και τα εν λόγω φυτικά εκχυλίσματα θεωρούνται ξένα σώματα για τον οφθαλμό μας, συνεπώς δεν ενθαρρύνεται η χρήση τους.

Ο 19<sup>ος</sup> αιώνας αποτέλεσε σταθμό στην ανάπτυξη τεχνητών δακρύων, με την εξέλιξη στη μικροσκόπηση, την κατανόηση της οφθαλμικής ανατομίας που έθεσαν τη βάση για μια συστηματική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του ξηρού οφθαλμού. Οι άνθρωποι ξεκίνησαν ουσιαστικά να πειραματίζονται με διαλύματα που μιμούνταν τη σύσταση των δακρύων μας. Χαρακτηριστικό ρόλο έπαιξε εκείνη την εποχή ο Friedrich Wilhelm Sözler, Γερμανός ιατρός που δημιούργησε μία από τις πιο πρώιμες μορφές τεχνητών δακρύων το 1880. Το προϊόν του γνωστό ως διάλυμα Sözler ήταν αλατούχο διάλυμα που στόχευε στην προσωρινή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ξηρού οφθαλμού.

Η αληθινή επανάσταση στην ανάπτυξη των τεχνητών δακρύων έλαβε χώρα στον 20<sup>ό</sup> αιώνα. Ο Β' Παγκόσμιος Πόλεμος έπαιξε αναπάντεχο ρόλο στην ανάπτυξη των τεχνητών δακρύων, αφού τότε αναπτύχθηκαν λιπαντικές οφθαλμικές σταγόνες για να ανακουφίσουν τη δυσφορία που αντιμετώπιζαν οι στρατιώτες με τα μάτια τους να εκτίθενται σε δυσμενείς συνθήκες και συχνά τοξικές χημικές ουσίες. Οι φόρμουλες που δημιουργήθηκαν θεωρούνται

υπερβολικά απλές, ωστόσο έθεσαν τις βάσεις της μελλοντικής έρευνας και ανάπτυξης.

Η μεταπολεμική περίοδος χαρακτηρίστηκε από τρομερή πρόοδο στον εν λόγω κλάδο, αφού οι ερευνητές ασχολήθηκαν με τον να βελτιστοποιήσουν τη ρευστότητα και το χρόνο ζωής των τεχνητών δακρύων, συντηρητικά συνέβαλαν στη διεργασία αυτή. Παράλληλα, πρωτοπορία στον τρόπο συσκευασίας και αποστειρωμένες αμπούλες, συχνά για μία και μόνη χρήση, διασφάλισαν την ποιότητα και την ασφάλεια για τους ασθενείς.

Οι προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην ανάπτυξη προϊόντων που μπορούν να μιμηθούν την φυσιολογία των φυσικών δακρύων, αλλά το δεύτερο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα υπήρξε καθοριστικό, διότι με τις έρευνες και τις κλινικές δοκιμές αποκτήσαμε βαθιά γνώση των αιτιών του ξηρού οφθαλμού αλλά και της σύστασης της δακρυϊκής στιβάδας. Το 1979, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε τη χρήση των πρώτων τεχνητών δακρύων. Αυτά τα προϊόντα αποτέλεσαν μια καταλυτική στιγμή για την ανάπτυξη της βιομηχανικής παραγωγής τεχνητών δακρύων.

Η εξέλιξη των τεχνητών δακρύων συνεχίζεται με την χρήση προηγμένων τεχνολογιών. Σήμερα, υπάρχουν διάφορα είδη τεχνητών δακρύων, συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών σταγόνων, των εμφυτευμάτων και των υδροδιαλυτών φορμών. Επιπλέον, η καινοτομία στη βιοτεχνολογία οδηγεί σε νέα προϊόντα που προσφέρουν μεγαλύτερη διάρκεια και φυσιολογία στην επιφάνεια του οφθαλμού.

Η ανάπτυξη και η χρήση των τεχνητών δακρύων αποτελούν μια αφήγηση για την εξέλιξη της ιατρικής και της τεχνολογίας. Από τις πρώτες προσπάθειες των

αρχαίων προς την καινοτομία της σύγχρονης εποχής, τα τεχνητά δάκρυα έχουν προσφέρει ανακούφιση και βελτίωση της ποιότητας ζωής σε εκατομμύρια ανθρώπους που πάσχουν από ξηροφθαλμία. Καθώς η τεχνολογία συνεχίζει να προχωρά, αναμένεται να δούμε ακόμη περισσότερες καινοτομίες που θα βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα και τη φυσιολογία των τεχνητών δακρύων.

#### 21<sup>ος</sup> αιώνας: αναδυόμενες τεχνολογίες

Ο 21<sup>ος</sup> αιώνας έφερε αξιοσημείωτη καινοτομία. Η νανοτεχνολογία και τα βιοτεχνολογικά προϊόντα έφεραν τη δυνατότητα προηγμένων και στοχευμένων θεραπειών. Δίνεται σταδιακά έμφαση στην προσωποποιημένη φροντίδα, ενώ η ψηφιακή υγεία και η τηλεϊατρική συμβάλλουν στη διαχείριση του ξηρού οφθαλμού επιτρέποντας πιο ακριβή και βασισμένα σε δεδομένα σχέδια θεραπείας. Παρά την εντυπωσιακή πρόοδο, παραμένουν προκλήσεις. Το να πετύχουμε μακροπρόθεσμη ανακούφιση ενώ ελαχιστοποιούμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ένα διαρκές κυνήγι. Οι ερευνητές ψάχνουν ακόμα τις αναγεννητικές και τις γονιδιακές θεραπείες, αλλά ακόμα και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να είναι καθοριστικές.

#### Συμπερασματικά,

Η ιστορία των τεχνητών δακρύων είναι μια ακόμα ένδειξη της επιμονής του ανθρώπου να βρει την άνεση και να φτάσει στο ευ ζην. Από τις αρχαίες αλοιφές μέχρι τις εκλεπτυσμένες φαρμακευτικές θεραπείες πρόκειται για μία διαρκή εξέλιξη. Ενώ πλοηγούμαστε στην περιπλοκότητα της οφθαλμικής υγείας μέσα από τις μοντέρνες μεθόδους, είναι ενθαρρυντικό να μνημονεύουμε το θρύλο των

ανθρώπων που έχτισαν αυτό το μονοπάτι βρίσκοντας ανακούφιση για τα συμπτώματά τους.

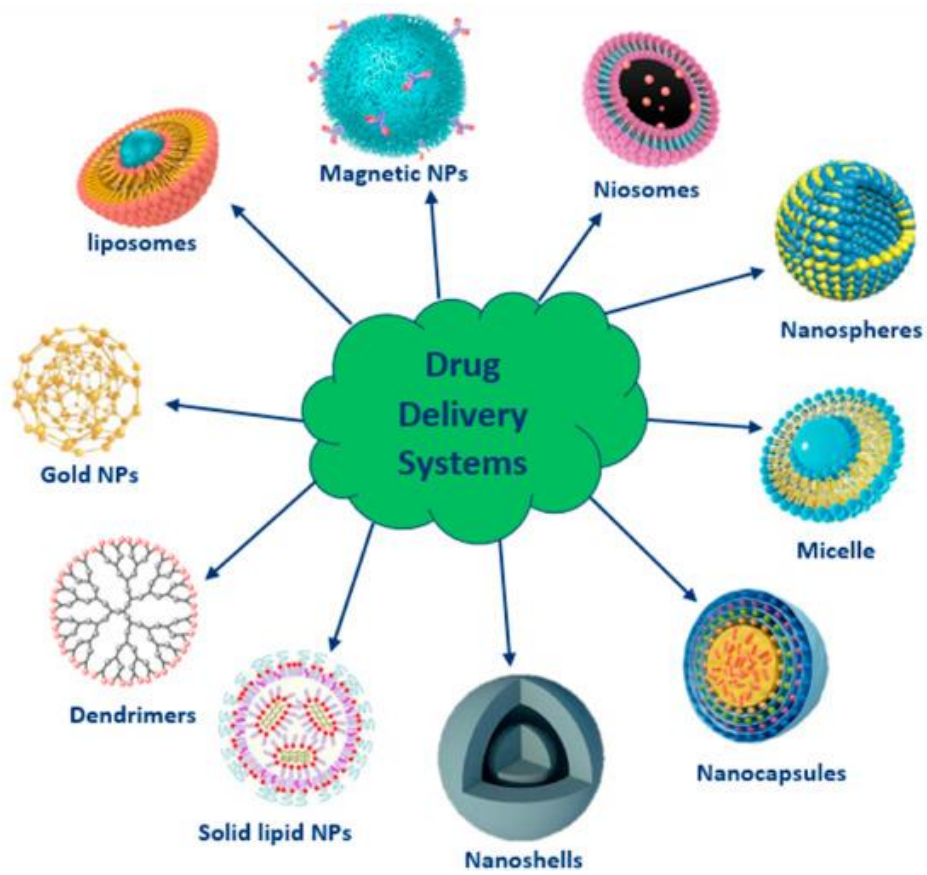
## Καινοτομίες

Η ανάπτυξη τεχνητών δακρύων έχει σημειώσει σημαντικές καινοτομίες με την πάροδο του χρόνου, με στόχο τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της άνεσης για τους χρήστες. Ορισμένες από τις καινοτομίες περιλαμβάνουν:

1. Σύνθεση και χημεία: Η βελτίωση της σύνθεσης των τεχνητών δακρύων με συστατικά που μιμούνται τα φυσικά δάκρυα και βελτιώνουν την πρόσφυση τους στην επιφάνεια του ματιού έχει οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικά προϊόντα.
2. Κατασκευή συσκευασίας: Καινοτομίες στη σχεδίαση των συσκευασιών, όπως η χρήση δοσομετρητών που απελευθερώνουν ακριβή ποσότητα προϊόντος με κάθε πίεση, κάνουν την εφαρμογή πιο εύκολη και ακριβή.
3. Υποδοχείς φυσικών στοιχείων: Ορισμένα τεχνητά δάκρυα περιλαμβάνουν συστατικά που βοηθούν στη διατήρηση των φυσικών στοιχείων των δακρύων, όπως λιπαρά οξέα και πρωτεΐνες.
4. Εξατομικευμένη θεραπεία: Ορισμένες εταιρείες προσφέρουν τεστ εξατομικευμένης θεραπείας για να βρουν το καλύτερο προϊόν για κάθε άτομο βάσει των ατομικών τους αναγκών.
5. Φυσική προστασία: Καινοτομίες στην προστασία του ματιού από εξωτερικούς παράγοντες, όπως το φως του ηλίου και τον αέρα, μπορεί να βελτιώσουν την άνεση των χρηστών.
6. Υβριδικά προϊόντα: Υβριδικά προϊόντα που συνδυάζουν τεχνητά δάκρυα με άλλες θεραπείες, όπως μηχανικές συσκευές ενυδάτωσης ή φαρμακευτικές επεμβάσεις, μπορεί να προσφέρουν πιο ολοκληρωμένες λύσεις.

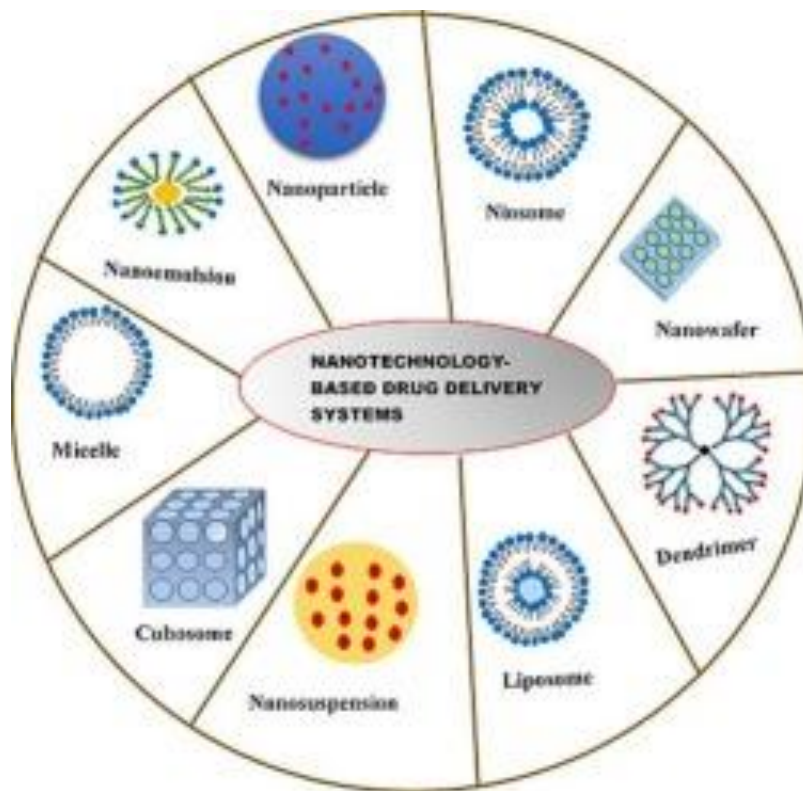
7. Χρήση τεχνολογίας: Κάποιες εταιρείες χρησιμοποιούν την τεχνολογία για την ανάπτυξη προηγμένων προϊόντων, όπως προϊόντα με υψηλή ακρίβεια δόση και προσαρμογή στις ατομικές ανάγκες. [8,16,17]

Η οφθαλμική μεταφορά φαρμάκων έχει συστηματικά αποτελέσει μια πρόκληση για τους οφθαλμιάτρους, αλλά και για τους υπόλοιπους επιστήμονες λόγω των ποικίλων ανατομικών και φυσιολογικών φραγμών. Στρατηγικοί και νομικοί φραγμοί αποτρέπουν τη χρήση εξωγενών ουσιών και αποκλείουν τη θεραπευτική δράση και απορρόφηση ενεργών παραγόντων. Η ανάπτυξη στα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων ειδικά σε εκείνα που βασίζονται στη νανοτεχνολογία, συστήνονται και η έρευνα πάνω στο ζήτημα αυτό τονίζεται. Υπάρχει γενικότερα η τάση να εστιάζει η μελλοντική έρευνα στη βελτίωση του σχεδιασμού των οφθαλμικών διαλυμάτων. Η τοπική εφαρμογή των φαρμάκων παραμένει η κύρια γραμμή θεραπείας, αλλά περιορίζεται λόγω της άμεσης κάθαρσης του φαρμάκου από την οφθαλμική επιφάνεια . Απευθυνόμενοι σε αυτό το πρόβλημα έχουν σχεδιαστεί υλικά με βάση υδρογέλες για να ανιχνεύουν βιοδείκτες ή να δρουν σαν συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, εκμεταλλευόμενες κατά κάποιο τρόπο την καλή βιοσυμβατότητα, τις φυσικές και μηχανικές ιδιότητες που διαθέτουν, αλλά την μακροχρόνια σταθερότητα της εμφύτευσης τους. Οι βιοαισθητήρες σχεδιάζονται χρησιμοποιώντας βιοσυμβατές υδρογέλες και έτσι είναι ευαίσθητες στη διάγνωση του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού, ενώ βελτιώνεται τόσο η βιοδιαθεσιμότητα όσο και ο χρόνος συγκράτησης στον οφθαλμό για πιο αποτελεσματική και μακροχρόνια θεραπεία. [124-126]



Εικόνα 17: ΣΧΗΜΑΤΙΚΑ ΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ [127]





*Εικόνα 18: ΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ [125]*

## **Συστήματα μεταφοράς φαρμάκων για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού.**

A) **Εναιωρήματα:** Το εναιώρημα αναφέρεται στην υγρή μορφοποίηση που σχηματίζεται από τη διασπορά των σωματιδίων του αδιάλυτου φαρμάκου σε υγρό μέσο. Κοινές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συμπεριλαμβάνουν την άμεση υγροποίηση, την χημική κατακρήμνιση, αλλά και την σφαιροποίηση ή δημιουργία σβόλων. Τα σωματίδια του φαρμάκου καθιζάνουν αργά σε ρυθμό που δεν παρεμβαίνει στη δοσολογία του φαρμάκου. Επιπλέον δεν συσσωρεύονται, επομένως κατανέμονται ισομερώς μετά το κούνημα της συσκευασίας ακόμα και μετά από μακροπρόθεσμη αποθήκευση του φαρμάκου. Μετά την τοπική εφαρμογή τα σωματίδια του φαρμάκου του εναιωρήματος στη συσκευασία δεν πρέπει να έχουν σημείο εξόδου με άμεση συνέπεια να έχουμε επιμήκυνση της δραστηριότητας του φαρμάκου. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το σύνδρομο ξηροφθαλμίας συνήθως χορηγούνται με το συγκεκριμένο τρόπο. Παρόλο που το εναιώρημα της ρεβαπαμίδης φέρει πολλά πλεονεκτήματα στη θεραπεία του συνδρόμου ξηρό οφθαλμού είναι ένα γαλακτώδες διάλυμα το οποίο ουσιαστικά προκαλεί πρόσκαιρη θόλωση στην όραση των ασθενών. [128-129] Επιπλέον πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έδειξε ότι τα συγκεκριμένα εναιωρήματα είναι ασφαλή για τη χρήση 2 έως 4 εβδομάδων αλλά η μακροπρόθεσμη ασφάλειά τους πρέπει ακόμη να αποφασισθεί και γίνονται ακόμα κλινικές μελέτες όσον αφορά το συγκεκριμένο ζήτημα. [130]

B) **Γαλακτώματα:** τα γαλακτώματα αναφέρονται σε υγρά δύο φάσεων στα οποία οι δύο φάσεις δεν είναι δυνατό να αναμειχθούν μεταξύ τους. Γενικά αποτελούνται από ένα υδατώδες τμήμα, ένα ελαιώδες τμήμα και ένα γαλακτωματοποιητή. Το ένα τμήμα διανέμεται στο άλλο με τη μορφή μικρών

σταγονιδίων γεγονός που οδηγεί σε ετερογενή διασπορά. Το συγκεκριμένο σύστημα μεταφοράς φαρμάκων ελαίου σε νερό αποτελεί ένα καλό όχημα για υδρόφοβα οφθαλμικά φάρμακα στην περίπτωση, εφόσον μιλάμε για μόρια που είναι δύσκολο να διαλυθούν σε νερό. Ως αποτέλεσμα επιτυγχάνεται βελτιωμένη οφθαλμική βιοδιαθεσιμότητα. [131]

Γ) Λιποσώματα: Τα λιποσώματα είναι μικροσκοπικά οχήματα 10-1000 nm που αποτελούνται από συνθετικά φωσφολιπίδια 2 στιβάδων. Μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως μικρές αμφιφυλλιδωτές κύστες, μεγάλες και γιγαντιαίες, ολιγοφυλλιδωτές, πολυφυλλιδωτές και πολυκυστικές κύστες. Η εφύγραση του φιλμ, η αναστροφή της εξάτμισης, η έγχυση διαλυτών, η απομάκρυνση των αποβλήτων και η μέθοδος της θέρμανσης χρησιμοποιούνται συμβατικά για την δημιουργία των λιποσωμάτων. Στο μεταξύ όμως νέες τεχνολογίες που χρησιμοποιούν τη μηχανική των ρευστών σε μικροσκοπικό επίπεδο αλλά και σε υπερκρίσιμο σημείο κερδίζουν ολοένα και περισσότερο την προσοχή. Τα λιποσώματα βελτιώνουν τη χορήγηση των οφθαλμικών φαρμάκων ενσωματώνοντας τα υδροφοβικά φάρμακα σε φωσφολιπιδικές διπλοστιβάδες ή ενσωματώνοντας τα υδρόφιλα στον υδάτινο πυρήνα. Με παρόμοια δομή και σύνθεση με την κυτταρική μεμβράνη, τα λιποσώματα είναι γενικά βιοαποικοδομήσιμα και καλώς ανεκτά. [132]

Δ) Νανοσωματίδια: Τα νανοσωματίδια για την ενσωμάτωση των φαρμάκων είναι νανοποιημένες κύστες μεταφοράς με μέγεθος σωματιδίων με εύρος 1 έως 1000 nm. Η πλειοψηφία από τις οφθαλμικές εφαρμογές τους δομείται από φυσικά ή συνθετικά πολυμερή (ζελατίνη, φιμπροΐνη μεταξιού, χιτοζάνη, PLGA, PLA, PCL, κ.α.). Ποικίλες μέθοδοι, όπως η νανοκατακρήμιση, η αυτοσύνθεση, η ιονική γελοποίηση έχουν χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία τους. Ανώτερες

θεραπευτικές ιδιότητες εναντίον οφθαλμικών ασθενειών επιτυγχάνονται με διαφορετικούς μηχανισμούς, περιλαμβάνοντας αύξηση της διάλυσης των φτωχά υδατοδιαλυτών φαρμάκων, έχοντας τη δυνατότητα ελεγχόμενης απελευθέρωσης, ενισχύοντας τη διείσδυση των φαρμάκων και τη μεταφορά σε στοχευμένους ιστούς και κύτταρα. [126,129]

Ε) Μικροσφαιρίδια Τα μικροσφαιρίδια είναι μικρού μεγέθους, πολυμερή ή ανόργανα σωματίδια, με σφαιρική γεωμετρία, τα οποία μπορούν και μεταφέρουν θεραπευτικό φορτίο, επειδή το απορροφούν στην επιφάνεια ή το ενσωματώνουν στη μεσοκυττάρια ουσία. Έχουν κατασκευαστεί με πάρα πολλές τεχνικές όπως με εξάτμιση διαλυτού γαλακτώματος, με ξήρανση των spray, με διαχωρισμό φάσης, με ιονική γελοποίηση, αλλά η πρώτη είναι η πιο συχνή μέθοδος. Η βιομηχανική παραγωγή των μικροσφαιριδίων είναι απλή και αποτελεσματική από άποψη κόστους. Επιπλέον η μακροπρόθεσμη ελεγχόμενη απελευθέρωση και η μεταφορά πολλαπλών φαρμάκων για συνδυαστική θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί μέσω των μικροσφαιριδίων. Σε μέτριας βαρύτητας και σοβαρό σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, η αποτελεσματικότητα των συμβατικών φορμουλών δοσολογίας των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων είναι συνήθως ανεπαρκής. Επομένως η μακροχρόνια συχνή δοσολογία υψηλών συγκεντρώσεων απαιτείται, καταστρέφει όμως και την ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος και έχει ως αποτέλεσμα πολυάριθμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Για να λύσουμε αυτά τα προβλήματα ο Ratay et al σχεδίασε πολυμερή μικροσφαιρίδια που αποδομούμενα μεταφέρουν φάρμακα που επάγον την ενδογενή παραγωγή και τη δράση των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων. [133] Ο σχηματισμός των μικροσφαιριδίων έχει φανεί αποτελεσματικός στη διαχείριση της απώλειας των δακρύων και στη διατήρηση

της πυκνότητας των κυττάρων goblet. Επιπροσθέτως, παρατηρείται μείωση της σήμανσης στη χρώση με φλουροσεΐνη. Ωστόσο η σύνθεση γίνεται με 3 διαφορετικά είδη μικροσφαιριδίων που φέρουν διαφορετικούς φαρμακευτικούς παράγοντες γεγονός που καθιστά την παραγωγή και την αποθήκευση κοστοβόρα για να προβούμε σε πρακτική εφαρμογή. Μέχρι στιγμής σουλφονυλικά φορτωμένα με υδροξαμικό οξύ PLGA μικροσφαιρίδια έχουν παρασκευαστεί και έχουν παρόμοια λειτουργία όσον αφορά τα Τ λεμφοκύτταρα. Δεδομένου ότι τα Τ λεμφοκύτταρα είναι ενδογενές χαρακτηριστικό του ανοσοποιητικού μας, θεωρείται ότι έτσι οι συμβατικές αντιφλεγμονώδεις θεραπείες θα πάψουν να επηρεάζουν την ομοιόσταση. Βέβαια, αν και τα μικροσφαιρίδια αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό σύστημα, τα μειονεκτήματα της μειωμένης ενσωμάτωσης, της φτωχής σταθερότητας και της ξαφνικής απελευθέρωσης των φαρμάκων παραμένουν άλυτα ζητήματα. [126,134]

ΣΤ) Μικκύλια: Τα μικκύλια αντιπροσωπεύουν μια τάξη οχημάτων μεταφοράς φαρμάκων, τα οποία σχηματίζονται από επιφανειοδραστικούς παράγοντες ή αμφιφιλικά πολυμερή, η δομή των οποίων χαρακτηρίζεται από ένα υδρόφιλο κέλυφος και έναν υδρόφοβο πυρήνα. Συνεπώς, τα υδρόφοβα φάρμακα μπορούν να ενσωματωθούν στους πυρήνες για βελτιωμένες θεραπευτικές ιδιότητες. Όσον αφορά την οφθαλμική μεταφορά φαρμάκων, οι προσκολλητικές ιδιότητες των πολυμερών μικκυλίων μπορεί να επιμηκύνει το χρόνο παραμονής των φαρμάκων στη οφθαλμική επιφάνεια, αφού το μικρό τους μέγεθος ενισχύει την διείσδυση στους ιστούς και επομένως βελτιώνει την αποτελεσματικότητα του κάθε φαρμάκου. Χαρακτηριστικά το υδατώδες διάλυμα των μικκυλίων είναι γενικά διαφανές, με αποτέλεσμα να μην επηρεάζει την όραση του ασθενούς

μετά την εφαρμογή του. Κοινές τεχνικές για την κατασκευή των μικκυλίων περιλαμβάνουν την ενυδάτωση του λεπτού φιλμ, τη διάλυση, τη λυοφιλοποίηση και τη γαλακτωματοποίηση. Τα μικκύλια με ομοιόμορφα μεγέθη σωματιδίων μπορούν να αποκτηθούν όταν οι συγκεντρώσεις των παραγόντων ή των πολυμερών φτάνουν στις κριτικές τους συγκεντρώσεις τους. Η υψηλή αποτελεσματικότητα φόρτωσης και η διευκόλυνση δράσης τους στην οφθαλμική επιφάνεια κάνει τα μικκύλια ιδιαίτερα χαρισματικά στη μεταφορά των οφθαλμικών φαρμάκων. [126, 135]

Z) Βιοπροσκολλητικά πολυμερή: Η βιοπροσκόλληση σε φαρμακευτικό περιεχόμενο αναφέρεται στην κατάσταση στην οποία ορισμένα πολυμερή υψηλού μοριακού βάρους προσκολλώνται στις βλεννώδεις μεμβράνες του στόματος, της μύτης, του οφθαλμού, του κόλπου, ακόμη και του γαστρεντερικού σωλήνα. Η υγρή ατμόσφαιρα των βλεννωδών μεμβρανών έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση οιδήματος στα βιοπροσκολλητικά πολυμερή, τα οποία διεισδύουν με αυτόν τον τρόπο στη βλέννη, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη προσκόλληση των ιστών. Αυτό το φαινόμενο έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για να επιμηκύνει την παραμονή των φαρμάκων *in vivo*. Τα περισσότερα από τα χρησιμοποιούμενα βιοπροσκολλητικά πολυμερή είναι βιοαποικοδομήσιμα και βιοσυμβατά. Επιπλέον, πολλά από αυτά έχουν λιπαντικές και υγροσκοπικές ιδιότητες και βοηθούν στο να μειώσουν την ξηρότητα στο σύνδρομο ενδιαφέροντος μας. Τα βιοπροσκολλητικά πολυμερή δεν χρησιμοποιούνται μόνο στις μονοθεραπείες για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, αλλά και ως πρόσθετα στοιχεία σε συνδυαστικές θεραπείες. Επιπλέον έχουν χρησιμοποιηθεί ως υλικά μεσοκυττάριας ουσίας για να σχηματίσουν άλλα

οχήματα μεταφοράς φαρμάκων όπως είναι τα νανοσωματίδια, οι υδρογέλες και τα λιποσώματα. [126,136,137]

Η) Υδρογέλες: Οι υδρογέλες είναι μια τάξη δομών που αποτελείται από ένα δίκτυο νερού που εξαπλώνεται, με υψηλό περιεχόμενο σε νερό και μηχανική που μιμείται την εξωκυτάρια ουσία και τους μαλακούς ιστούς. Επομένως έχουν λάβει ιδιαίτερη προσοχή στη μεταφορά των φαρμάκων και στη μηχανική των ιστών και παραδοσιακά σχηματίζονται από φυσικές ή ομοιοπολικές σταυρωτές συνδέσεις υδρόφιλων πολυμερών. Στις μέρες μας υπάρχουν επίσης σε αυξανόμενες περιπτώσεις, υδρογέλες που δημιουργούνται από την αυτοσύνθεση μικρών μορίων. Όσον αφορά το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, οι γέλες που δρουν τοπικά και τα φάρμακα εμφυτεύματα είναι ανάμεσα στους πιο κοινούς υποτύπους υδρογελών που χρησιμοποιούνται για μεταφορά φαρμάκων. Οι ιξωδοελαστικές ιδιότητες των τοπικών γελών καλλιεργούνται περαιτέρω για να επιμηκύνουν την παραμονή των φαρμάκων στον οφθαλμό, από την άλλη όμως τα εμφυτεύματα, όπως και οι φακοί επαφής δρουν ως αντλίες για να παρέχουν σταθερή απελευθέρωση. [138]

#### In Situ γέλες

In situ γέλες είναι μία τάξη υδρογελών που υφίστανται sol-gel μετάβαση μετά την εφαρμογή τους in vivo. Είναι επίσης γνωστές ως έξυπνες υδρογέλες των οποίων η μετάβαση πυροδοτείται από διάφορα φυσιολογικά σήματα όπως είναι η θερμοκρασία, το pH, ή και ιόντα στο δακρυϊκό υγρό. Η sol-gel μετάβαση οδηγεί σε ένα βιοπροσκολλητικό δίκτυο που εγκαθιδρύει τα φάρμακα στην οφθαλμική επιφάνεια, επιμηκύνει την παραμονή τους και ενορχηστρώνει την απελευθέρωση. Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η λεβοκαρνιτίνη που μεταφέρεται με τοπικές γέλες έχει ανώτερες θεραπευτικές ιδιότητες στην αντιμετώπιση της

ξηροφθαλμίας. Ο Han Y et al ενσωμάτωσε FK506 σε θερμοανταποκρινόμενη τοπική γέλη που σχηματίστηκε με POSS, PEG, και PPG. [139] Το αποτέλεσμα ήταν μια βιοσυμβατή φόρμουλα. Σε μοντέλο ποντικίου έχει επίσης παρουσιαστεί η ενισχυμένη αποτελεσματικότητα. Ο Eldesouky et al από την άλλη ανέπτυξε ένα θερμοευαίσθητο σύστημα τοπικής γέλης που περιλάμβανε λιπιδικές νανοκάψουλες φορτωμένες με κυκλοσπορίνη. [140] Αυτή η μορφή δόσης δεν μπορεί απλώς να επιμηκύνει το χρόνο δράσης της κυκλοσπορίνης, ενισχύει και την ικανότητα διείσδυσης της στους ιστούς. Μια περαιτέρω φαρμακοδυναμική μελέτη αποκάλυψε πως το νανογαλάκτωμα ξεπέρασε κατά κράτος τη δράση της εμπορικής κυκλοσπορίνης στην αποκατάσταση της παραγωγής δακρύων σε μοντέλο λαγών με ξηρό οφθαλμό. Το έργο του Eldesouky et al παρέχει μια υποσχόμενη εναλλακτική θεραπεία, ωστόσο, η χρήση παραγόντων και οργανικών διαλυτών κατά το σχεδιασμό υδρογελών μπορεί να προκαλέσει δυσφορία στους ασθενείς. [139] Ως αποτέλεσμα, η βιοσυμβατότητα της μορφής της δόσολογίας πρέπει να αξιολογηθεί ενδελεχώς σε μια πιθανή κλινική εφαρμογή.

#### Εμφυτεύματα υδρογελών

Οι υδρογέλες έχουν για πολύ καιρό χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή οφθαλμικών εμφυτευμάτων όπως είναι τα βύσματα σιλικόνης για τους πόρους και οι φακοί επαφής που επίσης εξυπηρετούν ως προσαρμοστικά οχήματα μεταφοράς φαρμάκων που βελτιώνουν την άνεση και την αποτελεσματικότητα στις θεραπείες για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού.

Ο Gupta et al ανέπτυξε ένα βύσμα σιλικόνης που απελευθερώνει κυκλοσπορίνη με έναν κυλινδρικό αιθυλικό μεθυλακρυλικό πυρήνα. [141] Αυτό το σύστημα μεταφοράς φαρμάκων αντιμετωπίζει το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού



με 2 μηχανισμούς (αντιφλεγμονώδη και αποκλείοντας την κάθαρση των δακρύων) προσφέροντας ένα απλό και αποτελεσματικό σύστημα για τους ασθενείς. Παρ' όλα αυτά το φάρμακο στο βύσμα καταστρέφεται ταχύτατα και παρουσιάζει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα. Για να αντιμετωπιστεί αυτό, απαιτούνται προσπάθειες για ενσωμάτωση των φαρμάκων σε νανοκάψουλες ή νανομικκύλια πριν την τοποθέτηση τους σε βύσματα σιλικόνης. Δεδομένου του γεγονότος ότι η ανατομία των δακρυϊκών πόρων ποικίλλει στον κάθε άνθρωπο, τα προσχεδιασμένα βύσματα σιλικόνης έχουν μειονεκτήματα στο επίπεδο της ιατρικής ακριβείας και εξατομίκευσης. Πράγματι έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όταν τα βύσματα δεν εφαρμόζουν σωστά στον κάθε ασθενή. Από την άλλη ο Xie et al ανακάλυψε ένα τοπικό βύσμα που βασίζεται στην απελευθέρωση υαλουρονικού οξέος και περιλαμβάνει μικροκάψουλες γεμάτες με φαρμακευτικό προϊόν. [142] Το βύσμα αυτό σχεδιάστηκε μετά από την ένθεση του *in vivo*, επομένως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επάγονταν από τη διαφορετική ανατομία των πόρων συσχετίστηκαν με τις επιπλοκές που προκύπτουν από τα συνηθισμένα βύσματα. Οι φακοί επαφής είναι άλλη μία προσέγγιση στη μεταφορά των οφθαλμικών φαρμάκων για την ξηροφθαλμία. Για να πετύχουν την ενσωμάτωση των φαρμάκων, συνήθως οι φακοί επαφής βυθίζονται στο αντίστοιχο φαρμακευτικό διάλυμα, βέβαια αυτό συνδέεται με υπερβολικά γρήγορη απελευθέρωση του φαρμάκου. Επιπλέον, τα ενσωματωμένα φάρμακα καθιστούν συχνά τους φακούς επαφής αδιαφανείς, με αποτέλεσμα να μειώνουν την οπτική οξύτητα των ασθενών. Για να αντιμετωπιστούν αυτά τα μειονεκτήματα, έχουν σχεδιαστεί φακοί επαφής με δακτυλιοειδές σχήμα που ενσωματώνουν το κάθε φάρμακο σε νανοσωματίδια και το απελευθερώνουν στις οριακές περιοχές του δακτυλίου τους. Για

παράδειγμα, αυξημένη παραμονή και ελεγχόμενη απελευθέρωση του υαλουρονικού οξέος έχει επιτευχθεί με αυτή την τεχνική. Αναμένεται ότι οι φακοί επαφής που ενσωματώνουν νανοσωματίδια θα οδηγήσουν σε ιδιαίτερα πρωτοποριακές θεραπείες για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού.

Θ) Άλλα: η άνυδρη τεχνολογία μεταφοράς φαρμάκων (Eyesol™) που αναπτύχθηκε από το Novaliq στο Baden-Württemberg της Γερμανίας είναι μια ιδιόκτητη ακόμα τεχνολογία που αποκλείει τη χρήση νερού, ελαίων, παραγόντων και συντηρητικών. [143] Τα υδροφοβικά φάρμακα μπορούν εύκολα να διαλυθούν σε έναν άνυδρο διαλύτη για να αποκτήσουμε ένα φαρμακευτικό διάλυμα που εξαπλώνεται ταχέως στην οφθαλμική επιφάνεια για να ελαχιστοποιήσει τις οπτικές διαταραχές. Τα NOV 03 και CyclASol, δύο προϊόντα που σχηματίζονται από αυτή την τεχνολογία, έχουν ενταχθεί σε κλινικές δοκιμές. Το NOV 03 είναι μια οφθαλμική σταγόνα μονού συστατικού με περφθοροεξυλοκτάνη. Μπορεί να διεισδύσει στους μείβομιανούς αδένες και να διαλύσει τα εκκρίματα, σταθεροποιώντας με αυτό τον τρόπο τη λιπιδική στιβάδα της δακρυϊκής στιβάδας. Το CyclASol έχει αναπτυχθεί για σύνδρομο ξηρού οφθαλμού με έλλειμμα ύδατος διαλύοντας κυκλοσπορίνη σε Eyesol™. Ο Wirta et al πραγματοποίησε μια κλινική μελέτη φάσης 2 για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του CyclASol σε δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις (0.1% και 0.05% κυκλοσπορίνη), που αποκάλυψε ότι το CyclASol ανακούφισε τα συμπτώματα της ξηροφθαλμίας πιο άμεσα από το Restasis και συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα. [144] Με βάση τα παραπάνω δεδομένα είναι πιθανό το προϊόν να πάρει σύντομα και τη ρυθμιστική έγκριση χορήγησης.

Συμπερασματικά, ποικίλα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων ειδικά τα γαλακτώματα, τα εναιωρήματα, τα λιποσώματα νανοσωματίδια, τα μικροσφαιρίδια, υδρογέλες, τα βιοπροσθετικά πολυμερή έχουν κατασκευαστεί για να βελτιώσουν τις θεραπευτικές ιδιότητες των φαρμάκων για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. Πραγματικά πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα έχουν κατοχυρωθεί, τα οποία έχουν το δυναμικό να οδηγήσουν σε πρωτοποριακές θεραπείες. Λαμβάνοντας υπόψη και τα μειονεκτήματα του κάθε συστήματος μεταφοράς φαρμάκων, ο συνδυασμός 2 ή περισσότερων αξίζει περαιτέρω διερεύνηση. Σήμερα η κάθε γνωστή θεραπείες γενικότερα στοχεύει μόνο σε μία πλευρά της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού και είναι μαγευτικό να ανακαλύψουμε πως θα έχουμε ανώτερα αποτελέσματα όταν στοχεύσουμε ταυτόχρονα πολλαπλές αιτιολογίες της παθοφυσιολογίας. Υπάρχει επίσης μια έλλειψη στη βιοαποικοδόμηση και στις πληροφορίες για την in vivo ασφάλεια που αφορά τα παραπάνω συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, αφού οι περισσότερες από τις μελέτες πραγματοποιούνται σε βραχυπρόθεσμες προδιαγραφές. Μια άμεση σύγκριση μεταξύ των παραπάνω οχημάτων, κύστεων που αναφέρονται παραπάνω μπορεί να αντιπροσωπεύει άλλο ένα θέμα που πρέπει να απευθυνθούμε για να αποφανθούμε αν υπάρχει τελικά καλύτερο σύστημα μεταφοράς και ποιο είναι το καταλληλότερο στην κάθε περίπτωση. Η εύρεση απαντήσεων στα παραπάνω ζητήματα είναι τα σημεία κλειδιά της μελλοντικής έρευνας που θα βελτιώσει τη μεταφορά φαρμάκων για το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού. [125-126]

Ενσωμάτωση της διαχείρισης του περιβάλλοντος στην αντιμετώπιση του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού: Στοχεύοντας στην περιβαλλοντική έκθεση που οδηγεί σε σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, χρειάζεται μια πολυμερής προσέγγιση με συγκεκριμένες λύσεις. Έρευνα που θα ταυτοποιήσει τι πυροδοτεί επακριβώς το σύνδρομο, επικοινωνία της έρευνας αυτής στο ευρύ κοινό και ειδικά στους επαγγελματίες υγείας για να προβούν σε ενημερωμένη λήψη αποφάσεων, ακόμα και η ιατρική εκπαίδευση στη περιβαλλοντική υγεία είναι απαιτούμενη. Επίσης, η πρόσβαση σε επίκαιρα δεδομένα για τις συνθήκες εντός ενός σπιτιού αλλά και τις κλιματικές συνθήκες, πρέπει να είναι διαθέσιμη και τα συσχετιζόμενα ρίσκα να γίνονται γνωστά σε ιατρούς και ασθενείς ώστε να επιστρατεύονται οι σωστές εξατομικευμένες θεραπείες. [145]

## ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΝ ΛΟΓΩ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Η αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των τεχνητών δακρύων αποτελεί ένα σημαντικό στόχο ερευνητικής εργασίας στον τομέα της οφθαλμολογίας. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας, πολλαπλές μέθοδοι και υλικά έχουν εισαχθεί για να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα και τη δυσφορία που επάγεται από το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, καθώς και άλλων διαταραχών των δακρύων. Μια αφηγηματική ανασκόπηση επιτρέπει τη συλλογή, αξιολόγηση και σύνοψη των διαθέσιμων επιστημονικών ενδείξεων σχετικά με τα τεχνητά δάκρυα.

Κατά τη διεξαγωγή μιας αφηγηματικής ανασκόπησης, ο ερευνητής εξετάζει διάφορες πηγές, όπως επιστημονικά άρθρα, κλινικές μελέτες και λοιπές εκθέσεις για να συγκεντρώσει τις πλέον σημαντικές πληροφορίες. Εξετάζει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διάφορων τεχνητών δακρύων, καθώς και την αποτελεσματικότητά τους στην θεραπεία της ξηροφθαλμίας.

Η ανασκόπηση παρέχει μια καλύτερη κατανόηση των τεχνικών και των υλικών που χρησιμοποιούνται στην ανάπτυξη τεχνητών δακρύων, καθώς και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των διάφορων μεθόδων. Αυτή η έρευνα προσφέρει στους κλινικούς επαγγελματίες σημαντικές πληροφορίες για την καλύτερη επιλογή και χρήση τεχνητών δακρύων στην καθημερινή πρακτική. Επιπλέον, μπορεί να προσφέρει κατευθυντήριες γραμμές για μελλοντικές έρευνες και βελτιώσεις στον τομέα των τεχνητών δακρύων.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Himal Chitara, Raksha K Patel, Tejas V Bhatt, International Journal of Recent Technology and Engineering, March 2020 Diabetic Retinopathy Diagnosing using Fuzzy Image Processing.
2. Snell RS, Lemp MA. Clinical Anatomy of the Eye.
3. Snell, R. S. Clinical Anatomy. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
4. "Orbital Cavity." BrainKart. [https://www.brainkart.com/article/Orbital-Cavity\\_26118/](https://www.brainkart.com/article/Orbital-Cavity_26118/)
5. Eyelid Anatomy - Lagophthalmos Facial Nerve Bell's Palsy Seventh Nerve Inability to Close Eyelids. <https://www.eyeplastics.com/eyelid-anatomy-lagophthalms-facial-nerve-bells-palsy-seventh-nerve-inability-to-close-eyelids.html>
6. Eye diagram. [https://eyecancer.com/eye-cancer/about-the-eye/about-the-eye/attachment/eye\\_diagram-full/](https://eyecancer.com/eye-cancer/about-the-eye/about-the-eye/attachment/eye_diagram-full/).
7. Dr. Lee's Blog. Why do I taste my eye drops? <https://drleesb.wordpress.com/2012/04/12/why-do-i-taste-my-eye-drops/>.
8. Salmon JF. Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach.
9. Insight Eye Care Texas. What is a Dry Eye Workup? <https://www.insighteyecaretexas.com/2017/09/what-is-a-dry-eye-workup/>.
10. McCann P, Abraham AG, Mukhopadhyay A, Panagiotopoulou K, Chen H, Rittiphairoj T, Gregory DG. Prevalence and Incidence of Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction in the United States. A Systematic Review

- and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2022 Dec 1;140(12):1181-1192. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.4394.
11. Bin Helayel H, Al Abdulhadi HA, Aloqab A, Althubaity AM, Aljumah MA, Mazhar MH, Al Habash A, Aljindan M, Alarfaj K. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Disease among Adults in Saudi Arabia. *Saudi J Med Sci.* 2023 Jul-Sep;11(3):242–249. doi: 10.4103/sjmms.sjmms\_251\_22.
  12. Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20.
  13. Restrepo-Jiménez P, Molano-González N, Anaya JM. Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America. *Joint Bone Spine.* 2019 Oct;86(5):620-626. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.02.004.
  14. Yamada M, Mizuno Y, Shigeyasu C. Impact of dry eye on work productivity. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012; 4:307–312. doi: 10.2147/CEOR.S36352. PMID: 23091391; PMCID: PMC3471464.
  15. Uchino M, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Yokoi N, Komuro A, Sonomura Y, Kato H, Kinoshita S, Schaumberg DA, Tsubota K. Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol.* 2013 Dec;156(4):609-15. doi: 10.1016/j.ajo.2013.10.014. PMID: 24184225.
  16. Nika B, Han AM, Yung E, *Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease.*
  17. *Oxford Handbook of Ophthalmology.* 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.

18. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jan;112(5):71–82. doi: 10.3238/arztebl.2015.0071.
19. Jaheed Khan. Six Causes of Dry Eye. <https://jaheedkhan.co.uk/six-causes-of-dry-eye/>
20. Tsai CY, Jiesisibieke ZL, Tung TH. Association between dry eye disease and depression: An umbrella review. *Front Public Health.* 2022 Nov 17; 10:910608. doi: 10.3389/fpubh.2022.910608.
21. Jelle Vehof, Diana Kozareva, Pirro G Hysi, Christopher J Hammond. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. Correspondence to Dr Jelle Vehof, Department of Twin Research & Genetic Epidemiology, King's College London, St Thomas' Hospital, Westminster Bridge Road, London SE1 7EH, UK
22. Yajing Zheng, Xiaohang Wu, Xiaoming Lin, Haotian Lin. The Prevalence of Depression and Depressive Symptoms among Eye Disease Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports.* 2017; 7:46453. doi:10.1038/srep46453.
23. Joelle A. Hallak, Sapna Tibrewal, Neil Mohindra, Xiaoyi Gao, Sandeep Jain. Single Nucleotide Polymorphisms in the BDNF, VDR, and DNASE 1 Genes in Dry Eye Disease Patients: A Case-Control Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Sep;56(10):5990–5996. doi: 10.1167/iovs.15-17036.
24. Basilious A, Xu CY, Malvankar-Mehta MS. Dry eye disease and psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Eur J*



- Ophthalmol. 2022 Jul;32(4):1872-1889. doi:  
10.1177/11206721211060963.
25. Rolando M, Barabino S. Dry Eye Disease: What Is the Role of Vitamin D? *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1458
26. Wu PC, Ma SH, Huang YY, Chang JY, Chang YT, Dai YX. Psoriasis and Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2022;238(5):876-885.
27. Qian L. Identified risk factors for dry eye syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(8): e0271267. doi: 10.1371/journal.pone.0271267.
28. Schaumberg DA, Sullivan D, Buring JE, Dana MR. Hormone replacement therapy (HRT) and the prevalence of dry eye symptoms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:3939.
29. Tariq MA, Amin H, Ahmed B, Ali U, Mohiuddin A. Association of dry eye disease with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Jun;70(6):1892–1904. doi: 10.4103/ijo.IJO\_2193\_21.
30. Xu L, Zhang W, Zhu XY, Suo T, Fan XQ, Fu Y. Smoking and the risk of dry eye: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(10):1480–1486. doi: 10.18240/ijo.2016.10.19. PMID: 27803868; PMCID: PMC5075666.
31. Efron N, Bandamwar K, Barnett M, Jacobs DS, Jalbert I, Pult H, Rhee MK, Sheardown H, Shovlin JP, Stahl U, Stanila A, Tan J, Tavazzi S, Ucakhan OO, Willcox MDP, Downie LE. TFOS Lifestyle: Impact of contact lenses on the ocular surface. *Ocul Surf.* 2023 Jul; 29:175-219. doi: 10.1016/j.jtos.2023.04.010. Epub 2023 May 4.

32. Tang YL, Cheng YL, Ren YP, Yu XN, Shentu XC. Metabolic syndrome risk factors and dry eye syndrome: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9:1038–45. PMID: 27500114
33. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Köhler K, Esser J, Krüger C, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82:291–7. PMID: 15115450.
34. Koktekir BE, Celik G, Karalezli A, Kal A. Dry eyes and migraines: is there really a correlation? *Cornea.* 2012; 31:1414–6. PMID: 22710496.
35. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1994; 131:360–3. PMID: 7918010.
36. Klocek P, Klocek M, Jeśman C. Assessment of the incidence of dry eye syndrome symptoms in Military Police soldiers serving outside the country. *Pol Merkur Lekarski.* 2020; 48:82–86. PMID: 32352936.
37. Youn JS, Seo JW, Park W, Park S, Jeon KJ. Prediction Model for Dry Eye Syndrome Incidence Rate Using Air Pollutants and Meteorological Factors in South Korea: Analysis of Sub-Region Deviations. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17:4969. PMID: 32664192.
38. Ice JA, Li H, Adrianto I, Lin PC, Kelly JA, Montgomery CG, Lessard CJ, Moser KL. Genetics of Sjögren's syndrome in the genome-wide association era. *J Autoimmun.* 2012 Aug;39(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.008. Epub 2012 Jan 29.

39. Lupus and Eye Health, Unbreakable Survivor, <https://unbreakablesurvivor.com/2023/10/07/lupus-and-eye-health/>
40. The definition of maximum blink interval (MBI) and blink induction period (BIP), ResearchGate, [https://www.researchgate.net/figure/The-definition-of-maximum-blink-interval-MBI-and-blink-induction-period-BIP-A-Show\\_fig1\\_327511591](https://www.researchgate.net/figure/The-definition-of-maximum-blink-interval-MBI-and-blink-induction-period-BIP-A-Show_fig1_327511591)
41. Schirmer's Test, epomedicine, <https://epomedicine.com/clinical-medicine/schirmers-test/>
42. Fluorescein, morancore.utah.edu, <https://morancore.utah.edu/basic-ophthalmology-review/fluorescein/>
43. Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013 Jun;1(2):51–57. doi: 10.1007/s40135-013-0009-1.
44. Wei Z, Su Y, Su G, Baudouin C, Labbé A, Liang Q. Effect of artificial tears on dynamic optical quality in patients with dry eye disease. *BMC Ophthalmol.* 2022 Feb 10;22(1):64. doi: 10.1186/s12886-022-02280-7.
45. Stapleton, F., Abad, J. C., Barabino, S., Burnett, A., Iyer, G., Lekhanont, K., Li, T., Liu, Y., Navas, A., Obinwanne, C. J., Qureshi, R., Roshandel, D., Sahin, A., Shih, K., Tichenor, A., & Jones, L. (2023). TFOS lifestyle: Impact of societal challenges on the ocular surface. *Ocular Surface*, 28, 165–199. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.006>
46. Sarah Rahal, September 8, 2021, How to Maximize Dry Eye Treatment, Verywell Health, <https://www.verywellhealth.com/maximize-dry-eye-treatment-5192687>

47. My Cornea Care, How to Treat Dry Eye Disease, <https://mycorneacare.com/dry-eye-disease/treatment/how-to-treat-dry-eye-disease/>
48. Zhang X, M Vimalin Jeyalatha, Qu Y, He X, Ou S, Bu J, Wang J, Wu H, Liu Z, Li W. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 29;18(7):1398. doi: 10.3390/ijms18071398.
49. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, Revanna KV, Gao X, Antonopoulos DA, Slepak VZ, Shestopalov VI. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5408-5413. doi: 10.1167/iovs.10-6939.
50. Buckley RJ. Assessment and management of dry eye disease. *Eye (Lond).* 2018 Feb;32(2):200–203. doi: 10.1
51. Gris O, del Campo Z, Wolley-Dod C, Guell JL, Bruix A, Calatayud M, Adán A. Amniotic membrane implantation as a therapeutic contact lens for the treatment of epithelial disorders. *Cornea.* 2002; 21:22-27.038/eye.2017.289.
52. Maulvi FA, Shaikh AA, Lakdawala DH, Desai AR, Pandya MM, Singhania SS, Vaidya RJ, Ranch KM, Vyas BA, Shah DO. Design and optimization of a novel implantation technology in contact lenses for the treatment of dry eye syndrome: In vitro and in vivo evaluation. *Acta Biomater.* 2017; 53:211-221
53. Kim HS, Luo L, Pflugfelder SC, Li DQ. Doxycycline inhibits TGF- $\beta$ 1–induced MMP-9 via Smad and MAPK pathways in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:840-848.

54. 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; 147:206-213.e3.
55. Guzman-Aranguez A, Gasull X, Diebold Y, Pintor J. Purinergic receptors in ocular inflammation. *Mediat Inflamm.* 2014; 2014:320906.
56. Gottenberg J, Ravaud P, Puéchal X, Larroche C, Dubost JJ, Rist S, Saraux A. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: The JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312:249-258.
57. Faustman DL, Vivino FB, Carsons SE. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab. *Ann Intern Med.* 2014; 161:376-377.
58. Kossler AL, Wang J, Feuer W, Tse DT. Neurostimulation of the lacrimal nerve for enhanced tear production. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2015;31:145-151.
59. Hirayama M, Ogawa M, Oshima M, Sekine Y, Ishida K, Yamashita K, Desmoulins F, Nocturne G, Ravaud P, de Vita S. Functional lacrimal gland regeneration by transplantation of a bioengineered organ germ. *Nat Commun.* 2013;4:2497.
60. Greiner JV. A Single Lipiflow Thermal Pulsation System Treatment Improves Meibomian Gland Function and Reduces Dry Eye Symptoms for 9 Months. *Curr Eye Res.* 2012;37:272-278.
61. Craig JP, Chen Y-H, Turnbull PRK. Prospective Trial of Intense Pulsed Light for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction Prospective Trial of IPL for Treatment of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:1965-1970.

62. Oleňik A, Mahillo-Fernández I, Alejandre-Alba N, et al. Benefits of  $\omega$ -3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:831-836.
63. Korb DR, Blackie CA, Finnemore VM, Douglass T. Effect of using a combination of lid wipes, eye drops, and  $\omega$ -3 supplements on meibomian gland functionality in patients with lipid deficient/evaporative dry eye. *Cornea.* 2015;34:407-412.
64. Fadlallah A, Rami HE, Fahd D, et al. Azithromycin 1.5% ophthalmic solution: Efficacy and treatment modalities in chronic blepharitis. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* 2012; 75:178-182.
65. Velpandian T, Moksha L. Mucoadhesive Polymers and Ocular Lubricants. In: Velpandian T, ed. *Pharmacology of Ocular Therapeutics.* Springer; 2016:269-283.
66. Zheng X, Goto T, Ohashi Y. Comparison of In Vivo Efficacy of Different Ocular Lubricants in Dry Eye Animal Models. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3454-3460.
67. Nakamachi T, Ohtaki H, Seki T, et al. PACAP suppresses dry eye signs by stimulating tear secretion. *Nat Commun.* 2016; 7:120
68. Friedman NJ, Butron K, Robledo N, Loudin J, Baba SN, Chayet A. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:795-804.

69. Dimit, R.; Gire, A.; Pflugfelder, S.C.; Bergmanson, J.P. Patient ocular conditions and clinical outcomes using a PROSE scleral device. *Contact Lens Anterior Eye* 2013, 36, 159–163.
70. Shi S, Chen W, Zhang X, Ma HX, Sun L. Effects of silicone punctal plugs for tear deficiency dry eye patients. *Chin J Ophthalmol.* 2013;49:151-154.
71. Barnes, P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.* 2006, 148, 245–254
72. Fujishima, H.; Fuseya, M.; Ogata, M.; Murat, D. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution for treatment of dry eye disease. *Asia-Pac. J. Ophthalmol.* 2015, 4, 9–13.
73. Gürdal, C.; Genç, İ.; Saraç, Ö.; Gönül, İ.; Takmaz, T.; Can, İ. Topical Cyclosporine in Thyroid Orbitopathy-Related Dry Eye: Clinical Findings, Conjunctival Epithelial Apoptosis, and MMP-9 Expression. *Curr. Eye Res.* 2010, 35, 771–777.
74. Tauber, J.; Karpecki, P.; Latkany, R.; Luchs, J.; Martel, J.; Sall, K.; Raychaudhuri, A.; Smith, V.; Semba, C.P. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% versus Placebo for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase III OPUS-2 Study. *Ophthalmology* 2015, 122, 2423–2431
75. Liew, S.H.; Nichols, K.K.; Klamerus, K.J.; Li, J.Z.; Zhang, M.; Foulks, G.N. Tofacitinib (CP-690,550), a Janus Kinase Inhibitor for Dry Eye Disease: Results from a Phase 1/2 Trial. *Ophthalmology* 2012, 119, 1328–1335

76. Nishiyama, K.; Fujimoto, Y.; Takeuchi, T.; Azuma, Y.T. Aggressive Crosstalk Between Fatty Acids and Inflammation in Macrophages and Their Influence on Metabolic Homeostasis. *Neurochem. Res.* 2017
77. Chang, E.J.; Im, Y.S.; Kay, E.P.; Kim, J.Y.; Lee, J.E.; Lee, H.K. The role of nerve growth factor in hyperosmolar stress induced apoptosis. *J. Cell. Physiol.* 2008, 216, 69–77
78. Worda, C.; Nepp, J.; Huber, J.C.; Sator, M.O. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001, 37, 209–212
79. Han, L.; Su, W.; Huang, J.; Zhou, J.; Qiu, S.; Liang, D. Doxycycline Inhibits Inflammation-Induced Lymphangiogenesis in Mouse Cornea by Multiple Mechanisms. *PLoS ONE* 2014, 9, e108931.
80. Labetoulle M, Benitez-Del-Castillo JM, Barabino S, Herrero Vanrell R, Daull P, Garrigue JS, Rolando M. Artificial Tears: Biological Role of Their Ingredients in the Management of Dry Eye Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar;23(5):2434. doi: 10.3390/ijms23052434.
81. Semp DA, Beeson D, Sheppard AL, Dutta D, Wolffsohn JS. Artificial tears: A Systematic Review. *Clin Optometry.* 2023; 15:9–27. doi: 10.2147/OPTO.S350185.
82. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ; Cochrane Eyes and Vision Group. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 23;2(2): CD009729. doi: 10.1002/14651858.CD009729.pub2.



83. Kim M, Lee Y, Mehra D, Sabater AL, Galor A. Dry eye: why artificial tears are not always the answer. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021 Apr 8;6(1): e000697. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000697.
84. Moshirfar M, Hanamaikai KPK, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: a literature review. *Clin Optometry*. 2014; 8:1419–1433. doi: 10.2147/OPHTH.S65263.
85. Daull P, Amrane M, Ismail D, Georgiev G, Cwiklik L, Baudouin C, Leonardi A, Garhofer G, Garrigue JS. Cationic Emulsion-Based Artificial Tears as a Mimic of Functional Healthy Tear Film for Restoration of Ocular Surface Homeostasis in Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020 Jul/Aug;36(6):355-365. doi: 10.1089/jop.2020.0011.
86. Matossian C, Crowley M, Periman L, Sorkin S. Personalized Management of Dry Eye Disease: Beyond Artificial Tears. *Clin Optometry*. 2022; 16:3911–3918. doi: 10.2147/OPHTH.S384819.
87. Mughal S, Sakina SK. Artificial tears: Promising treatment or silent threat to public health. *Health Sci Rep*. 2023 Aug;6(8): e1508. doi: 10.1002/hsr2.1508.
88. Kojima T, Dogru M, Kawashima M, Nakamura S, Tsubota K. Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Prog Retin Eye Res*. 2020. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100842.
89. Benelli U, Nardi M, Posarelli C, et al. Tear osmolarity measurement using the TearLab osmolarity system in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33:61–7. doi:10.1016/j.clae.2010.01.003pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153684>

90. Park Y, Song JS, Choi CY, et al. A randomized multicenter study comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% sodium hyaluronate with 0.05% cyclosporine in the treatment of dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017; 33:66-72,doi:10.1089/jop.2016.0086pmid:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929721>
91. Koh S. Clinical utility of 3% diquafosol ophthalmic solution in the treatment of dry eyes. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:865–72.doi: 10.2147/OPTH.S69486pmid:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028958>
92. Aguilar AJ, Marquez MI, Albera PA, et al. Effects of Systane Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:2365–72.doi:10.2147/OPTH.S70623
93. Williamson JF, Huynh K, Weaver MA, et al. Perceptions of dry eye disease management in current clinical practice. *Eye Contact Lens* 2014;40:1115.doi:10.1097/ICL.000000000000020pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508770>
94. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1204–7.doi:10.1136/ard.2002.003889pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644860>
95. Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, et al. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double-masked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:199–

204.doi:10.1136/bjophthalmol-2014

305410pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25138765>

96. Galor A, Batawi H, Felix ER, et al. Incomplete response to artificial tears is associated with features of neuropathic ocular pain. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100:745–9. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307094. [PubMed PMID: 26377416]
97. Ongun N, Ongun GT. Is gabapentin effective in dry eye disease and neuropathic ocular pain? *Acta Neurol Belg* 2021; 121:397–401.doi:10.1007/s13760-019-01156-wpmid:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31134508>
98. Murube J, Geerling G. Mechanical Pump Dacryoreservoirs. *Developments in Ophthalmology.* 2008. doi:10.1159/000131095
99. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J, et al. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res.* 2004;28(1):55–62.
100. Ousler GW, Michaelson C, Christensen MT. An evaluation of tear film breakup time extension and ocular protection index scores among three marketed lubricant eye drops. *Cornea.* 2007;26(8):949–952.
101. Noecker RJ. Comparison of initial treatment response to two enhanced-viscosity artificial tears. *Eye Contact Lens.* 2006;32(3):148–152.
102. Kaercher T, Buchholz P, Kimmich F. Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive: results of a multicenter, open-label observational study in Germany. *Clin Ophthalmol.* 2009; 3:33–39.

103. Alcon Research. The effect of Systane ultra lubricant eye drops (FID112903) on visual performance. NLM Identifier: NCT00673764 [webpage on the Internet]. Bethesda, MD: Clinicaltrials.gov; 2008. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00673764>. Accessed September 24, 2013.
104. Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G, Michelson W. Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(12):974–983. German.
105. Climent AO. Comparison of GenAqua-preserved GenTeal in multidose bottles vs preservative-free tears naturale in single dose units in patients with moderate to severe dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:E-Abstract 261–B439.
106. Ngo W, Srinivasan S, Houtman D, Jones L. The relief of dry eye signs and symptoms using a combination of lubricants, lid hygiene and ocular nutraceuticals. *J Optom*. 2017 Jan-Mar;10(1):26–33. Published online 2016 Jul 12. doi: 10.1016/j.optom.2016.05.001. [PubMed PMID: 27425263; PMCID: PMC5219834]
107. Srinivasan S. A Decade of Effective Dry Eye Disease Management with Systane Ultra (Polyethylene Glycol/Propylene Glycol with Hydroxypropyl Guar) Lubricant Eye Drops. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jun 9;15: 2421-2435. doi: 10.2147/OPHTH.S294427.
108. Burgués JH, Tzanov T. Lipid artificial tears at a mimetic ocular interface. *Chem Phys Lipids*. 2021 Aug; 238:105087. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2021.105087.

109. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, Baudouin C. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Jun 10;26(4):287-96. doi: 10.5301/ejo.5000779. Epub 2016 Apr 7.
110. De Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK; Cochrane Eyes and Vision Group. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 13;9(9): CD010051. doi: 10.1002/14651858.CD010051.pub2.
111. Hynnekleiv L, Magno M, Vernhardsdottir RR, Moschowits E, Tønseth KA, Dartt DA, Vehof J, Utheim TP. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol*. 2022 Dec;100(8):844–860. doi: 10.1111/aos.15159.
112. Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A Meta-Analysis of the Efficacy of Hyaluronic Acid Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar;18(5):2383. doi: 10.3390/ijerph18052383.
113. Yang L, Yang Z, Yu H, Song H. Acupuncture Therapy Is More Effective Than Artificial Tears for Dry Eye Syndrome: Evidence Based on a Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015:143858. doi: 10.1155/2015/143858.
114. Liu Z, Dong Y, Harshyne L, Lee Z, Na MH, Nagrath D, Song PH. Auricular Acupressure for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 16;59(1):177. doi: 10.3390/medicina59010177.

115. Na JH, Jung JH, Park JG, Song PH, Song CH. Therapeutic effects of acupuncture in typical dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2021 Aug;99(5):489-498. doi: 10.1111/aos.14651.
116. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK; Cochrane Eyes and Vision Group. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 28;2(2): CD009327. doi: 10.1002/14651858.CD009327.pub3.
117. Quan NG, Leslie L, Li T. Autologous Serum Eye Drops for Dry Eye: Systematic Review. *Optom Vis Sci.* 2023 Aug 1;100(8):564-571. doi: 10.1097/OPX.0000000000002042.
118. Downie LE, Ng SM, Lindsley KB, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 18;12(12): CD011016. doi: 10.1002/14651858.CD011016.pub2.
119. Prinz J, Maffulli N, Fuest M, Walter P, Hildebrand F, Migliorini F. Honey-Related Treatment Strategies in Dry Eye Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 May;16(5):762. doi: 10.3390/ph16050762.
120. Nair S, Kaur M, Sharma N, Titiyal JS. Refractive surgery and dry eye - An update. *Indian J Ophthalmol.* 2023 Apr;71(4):1105-1114. doi: 10.4103/IJO.IJO\_3406\_22.
121. Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep.* 2013 Jun;1(2):51–57. doi: 10.1007/s40135-013-0009-1.
122. Altan-Yaycıoğlu R, Akova YA, Dönmez O. Age-Related Differences in the Clinical Patterns of Ocular Graft-Versus-Host Disease. *Turk J*

- Ophthalmol. 2022 Dec 28;52(6):366-373. doi: 10.4274/tjo.galenos.2022.50945.
123. Krause AC. Assyro-Babylonian ophthalmology. *Ann Med Hist.* 1934 Jan;6(1):42-55.
124. Joshi VP, Singh S, Thacker M, Pati F, Vemuganti GK, Basu S, Singh V. Newer approaches to dry eye therapy: Nanotechnology, regenerative medicine, and tissue engineering. *Indian J Ophthalmol.* 2023 Apr;71(4):1292–1303. doi: 10.4103/IJO.IJO\_2806\_22.
125. Li S, Chen L, Fu Y. Nanotechnology-based ocular drug delivery systems: recent advances and prospects. *J Nanobiotechnology.* 2023 Jul 22;21(1):232. doi: 10.1186/s12951-023-01992-2.
126. Wang TZ, Liu XX, Wang SY, Liu Y, Pan XY, Wang JJ, Nan KH. Engineering Advanced Drug Delivery Systems for Dry Eye: A Review. *Bioengineering (Basel).* 2022 Dec 31;10(1):53. doi: 10.3390/bioengineering10010053.
127. Aslam H, Shukrullah S, Naz MY, Fatima H, Hussain H, Ullah S, Assiri MA. Current and future perspectives of multifunctional magnetic nanoparticles based controlled drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022 Jan; 67:102946.
128. Matsuda T., Hiraoka S., Urashima H., Ogura A., Ishida T. Preparation of an Ultrafine Rebamipide Ophthalmic Suspension with High Transparency. *Biol. Pharm. Bull.* 2017; 40:665–674. 10.1248/bpb. b16-00962.

129. Meng T., Kulkarni V., Simmers R., Brar V., Xu Q. Therapeutic implications of nanomedicine for ocular drug delivery. *Drug Discov. Today*. 2019; 24:1524–1538. 10.1016/j.drudis.2019.05.006.
130. Korenfeld M., Nichols K.K.O., Goldberg D., Evans D.O., Sall K., Foulks G., Coultas S., Brazzell K. Safety of KPI-121 Ophthalmic Suspension 0.25% in Patients with Dry Eye Disease: A Pooled Analysis of 4 Multicenter, Randomized, Vehicle-Controlled Studies. *Cornea*. 2021; 40:564–570. 10.1097/ICO.0000000000002452.
131. Yamaguchi M., Yasueda S.-I., Isowaki A., Yamamoto M., Kimura M., Inada K., Ohtori A. Formulation of an ophthalmic lipid emulsion containing an anti-inflammatory steroidal drug, difluprednate. *Int. J. Pharm.* 2005; 301:121–128. 10.1016/j.ijpharm.2005.05.036.
132. Nkanga C.I., Bapolisi A.M., Okafor N.I., Krause R.W.M. *Liposomes- Advances and Perspectives*. Intech Open; Rijeka, Croatia: 2019. General Perception of Liposomes: Formation, Manufacturing and Applications.
133. Ratay, M.L.; Balmert, S.C.; Acharya, A.P.; Greene, A.C.; Meyyappan, T.; Little, S.R. TRI Microspheres prevent key signs of dry eye disease in a murine, inflammatory model. *Sci. Rep.* 2017, 7, 17527.
134. Su Y., Zhang B., Sun R., Liu W., Zhu Q., Zhang X., Wang R., Chen C. PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: Recent advances in research and application. *Drug Deliv.* 2021; 28:1397–1418. 10.1080/10717544.2021.1938756.
135. Kumar M., Kaushal N., Singh A., Tiwari A., Tiwari V., Pahwa R. A Review on Polymeric Nanostructured Micelles for the Ocular



- Inflammation—Main Emphasis on Uveitis. *Pharm. Nanotechnology*. 2022 10.2174/2211738511666221019160908.
136. Park C.G., Kim M.J., Park M., Choi S.Y., Lee S.H., Lee J.E., Shin G.-S., Park K.H., Bin Choy Y. Nanostructured mucoadhesive microparticles for enhanced preocular retention. *Acta Biomater*. 2014; 10:77–86. 10.1016/j.actbio.2013.08.026.
137. Vicario-de-la-Torre M., Benítez-del-Castillo J., Vico E., Guzmán M., de-Las-Heras B., Herrero-Vanrell R., Molina-Martínez I. Design and characterization of an ocular topical liposomal preparation to replenish the lipids of the tear film. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014; 55:7839–7847. 10.1167/iovs.14-14700.
138. Ho T.-C., Chang C.-C., Chan H.-P., Chung T.-W., Shu C.-W., Chuang K.-P., Duh T.-H., Yang M.-H., Tyan Y.-C. Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules*. 2022; 27:2902. 10.3390/molecules27092902.
139. Han Y., Jiang L., Shi H., Xu C., Liu M., Li Q., Zheng L., Chi H., Wang M., Liu Z., et al. Effectiveness of an ocular adhesive polyhedral oligomeric silsesquioxane hybrid thermo-responsive FK506 hydrogel in a murine model of dry eye. *Bioact. Mater*. 2022; 9:77–91. 10.1016/j.bioactmat.2021.07.027.
140. Eldesouky L., El-Moslemany R., Ramadan A., Morsi M., Khalafallah N. Cyclosporine Lipid Nanocapsules as Thermoresponsive Gel for Dry Eye Management: Promising Corneal Mucoadhesion, Biodistribution and Preclinical Efficacy in Rabbits. *Pharmaceutics*. 2021; 13:360. 10.3390/pharmaceutics13030360.

141. Gupta C., Chauhan A. Ophthalmic delivery of cyclosporine A by punctal plugs. *J. Control Release.* 2011; 150:70–76. 10.1016/j.jconrel.2010.11.009.
142. Xie J., Wang C., Ning Q., Gao Q., Gao C., Gou Z., Ye J. A new strategy to sustained release of ocular drugs by one-step drug-loaded microcapsule manufacturing in hydrogel punctal plugs. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 255:2173–2184. 10.1007/s00417-017-3755-1.
143. Tauber J., Wirta D.L., Sall K., Majmudar P.A., Willen D., Krösser S., for the SEECASE Study Group A Randomized Clinical Study (SEECASE) to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of NOV03 for Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea.* 2020; 40:1132–1140. 10.1097/ICO.0000000000002622.
144. Wirta D.L., Torkildsen G.L., Moreira H.R., Lonsdale J.D., Ciolino J.B., Jentsch G., Beckert M., Ousler G.W., Steven P., Krösser S. A Clinical Phase II Study to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of Waterfree Cyclosporine Formulation for Treatment of Dry Eye Disease. *Ophthalmology.* 2019; 126:792–800. 10.1016/j.ophttha.2019.01.024.
145. Galor A, Cabrera K, Palacio AM, Kumar N. Medicine versus environmental manipulations as approaches to treating dry eye disease: why does medicine usually win. *BMJ Open Ophthalmol.* 2023;8(1): e001405. doi: 10.1136/bmjophth-2023-001405.

## **ΣΥΝΟΨΗ**

Η χρήση των τεχνητών δακρύων, των οφθαλμικών αυτών σταγόνων που προσομοιάζουν με τα φυσικά μας δάκρυα, είναι ένα ζήτημα που εξακολουθεί να απασχολεί σφόδρα την ιατρική κοινότητα. Η επιμονή του ενδιαφέροντος της ιατρικής κοινότητας αντικατοπτρίζει την ανάγκη για συνεχιζόμενη έρευνα και βελτιώσεις στην αντιμετώπιση των οφθαλμικών προβλημάτων. Είναι θεμιτό να τονίσουμε ότι ο αριθμός των παρεχόμενων προϊόντων τεχνητών δακρύων στην αγορά είναι ιδιαίτερα μεγάλος, ωστόσο το ενδιαφέρον των φαρμακευτικών εταιρειών, των επαγγελματιών υγείας αλλά και των ασθενών είναι αυξανόμενο, καθώς τα τεχνητά δάκρυα προσφέρουν μια ευρεία γκάμα εφαρμογών και προοπτικών ακόμα και για επαγγελματικά περιβάλλοντα.

Πραγματοποιώντας μια ανασκόπηση επί της χρήσης τους είναι σημαντικό να προσεγγίσουμε το ζήτημα σε διάφορα επίπεδα. Ο οφθαλμός, η πύλη προς τον κόσμο για τον ανθρώπινο οργανισμό αποτελείται από πληθώρα συνδεδεμένων τμημάτων που συνεργάζονται για να μας παρέχουν τη δυνατότητα της όρασης. Είναι ένα σημαντικό εργαλείο που διαθέτουμε και προστατεύεται από τα βλέφαρα, ενώ το ταξίδι των δακρύων συσχετίζεται άμεσα με τη δακρυϊκή μας συσκευή. Η ανατομική του δομή περιλαμβάνει σκληρά, ορατά μέρη, όπως η κόρη και ο φακός καθώς και εσωτερικά τμήματα, όπως ο αμφιβληστροειδής που αντιλαμβάνονται το φως και μετατρέπουν τις πληροφορίες σε νευρικά σήματα προς τον εγκέφαλο. Πέρα από την ανατομία, η φυσιολογία του οφθαλμού εξετάζει τη λειτουργία των διαφόρων στοιχείων του οφθαλμού και τον τρόπο με τον οποίο συνεργάζονται για να μας επιτρέψουν να βλέπουμε τον κόσμο γύρω μας. Από την εστίαση του φωτός μέχρι τη μετάδοση των

πληροφοριών στον εγκέφαλο, η φυσιολογία του οφθαλμού αποτελεί ένα συναρπαστικό παζλ που αποκαλύπτει πως η όραση συμβάλλει στην αντίληψη του κόσμου γύρω μας. Η δακρυϊκή συσκευή αποτελείται από το δακρυϊκό αδένα, το δακρυϊκό πόρο, τα δακρυϊκά σωληνάκια και το δακρυϊκό ασκό, ενώ η δακρυϊκή στιβάδα του οφθαλμού μας αποτελείται από τη λιπιδική στιβάδα, την παχιά υδάτινη στιβάδα και τη βλεννώδη στιβάδα. Η λειτουργία των δακρύων, λοιπόν, αφορά τη διατήρηση της υγρασίας του επιθηλίου του κερατοειδούς, το σημαντικότερο διαθλαστικό μηχανισμό του οφθαλμού. Ειδικότερα η δακρυϊκή στιβάδα είναι μια σημαντική δομή που περιβάλλει τον οφθαλμό και συμβάλλει στην προστασία του και στη διατήρηση της ενυδάτωσης του. Τα δάκρυα απαραίτητα για την καλή υγεία του οφθαλμού παράγονται από το δακρυϊκό σύστημα και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λίπανση, την προστασία και την απομάκρυνση των ξένων σωματιδίων. Επομένως, η παραγωγή, η ενίσχυση και η σωστή αποχέτευση των δακρύων είναι απαραίτητη για την οφθαλμική μας υγεία αλλά και για τη διατήρηση της καλής οπτικής μας οξύτητας.

Όταν εμφανίζεται ξηρός οφθαλμός είναι μια πολυπαραγοντική νόσος. Η ποικιλία των αιτιών που προκαλούν την ξηροφθαλμία είναι ευρεία, καθώς περιλαμβάνει την ενδογενή μείωση της παραγωγής δακρύων, τις εξωγενείς αιτίες όπως το περιβάλλον, τις αλλεργίες και διαταραχές της επιφανειακής μορφολογίας του οφθαλμού. Αδιαμφισβήτητα είναι σημαντικό να αναλύουμε τις αιτίες εμφάνισης του συνδρόμου, για να συμπεράνουμε εάν πρόκειται για μια αστάθεια της υδάτινης στιβάδας, εάν οφείλεται σε φλεγμονή του επιπεφυκότα, εάν προέρχεται από βλάβη της οφθαλμικής επιφάνειας. Αξίζει να αναφέρουμε ότι ο ξηρός οφθαλμός συσχετίζεται με καταστάσεις όπως το

σύνδρομο Sjogren, οι ψυχιατρικές διαταραχές, η έλλειψη βιταμίνης D, το κάπνισμα, η χρήση φακών επαφής. Οι περισσότερες από τις παραπάνω καταστάσεις και συσχετίσεις αιτιολογούνται με βάση την παθοφυσιολογία, αλλά οι κλινικές μελέτες που έχουν εκπονηθεί δε φαίνεται να είναι μελέτες υψηλής ποιότητας, αφού συνήθως δεν αφορούν αρκετά μεγάλο δείγμα του πληθυσμού και δεν έχουν αρκετά αυστηρά κριτήρια για την πραγματοποίησή τους. Χαρακτηριστικά, μια πρώιμη μελέτη δείχνει ομοιότητες στους μηχανισμούς, με φλεγμονώδη κύτταρα και παράγοντες νέκρωσης ως κοινούς παράγοντες. Υπάρχει επίσης σύνδεση μεταξύ ξηρού οφθαλμού και καταθλιπτικών συμπτωμάτων, αναδεικνύοντας τη σημασία της ψυχολογικής υποστήριξης. Επιπλέον, αναφέρεται η συσχέτιση μεταξύ ξηρού οφθαλμού και άλλων παθήσεων όπως η ψωρίαση και η κεφαλαλγία. Η θεραπεία με ορμονική υποκατάσταση δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την παραγωγή δακρύων. Τέλος, επισημαίνεται η χειρότερη ποιότητα ύπνου σε ασθενείς με ξηρό οφθαλμό, υπογραμμίζοντας τη σημασία του ύπνου στη διαχείριση του ξηρού οφθαλμού. Το σύνδρομο ξηρού οφθαλμού είναι επιπροσθέτως μία κατάσταση που δημιουργεί επίμονες ενοχλήσεις σε εκατομμύρια ασθενείς, αφού πρόκειται για μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, αίσθημα καύσου, θολωμένη όραση, ευαισθησία στο φως, υπέρμετρη δακρύρροια, αίσθηση ξένου σώματος ακόμη και ασυμμετρία των βλεφάρων. Η διάγνωση σχεδόν πάντα επιστρατεύει το χρόνο διάσπασης του δακρυϊκού φιλμ, τη δοκιμασία Schirmer και τη χρώση του κερατοειδούς.

Τα θεραπευτικά βήματα είναι επίσης διαδοχικά και πολυάριθμα και περιλαμβάνουν πρωτίστως αλλαγές στις συνθήκες διαβίωσης και φυσικά τη χρήση των τεχνητών δακρύων. Φυσικά κάθε θεραπευτικό βήμα εξαρτάται από

τη σοβαρότητα της νόσου, από την πολυπαραγοντικότητα της, ακόμα και από την εν δυνάμει συμμόρφωση του κάθε ασθενούς στην αγωγή που θα του χορηγηθεί. Το θεραπευτικό μας πλάνο γίνεται με βάση τη σοβαρότητα της νόσου και σχεδόν πάντα περιλαμβάνει τα υποκατάστατα των δακρύων, δηλαδή τα τεχνητά δάκρυα. Πάντα όμως πρέπει να αναλογιζόμαστε πότε τα τεχνητά δάκρυα δεν επαρκούν στην αντιμετώπιση του ξηρού οφθαλμού και χρειάζεται κάποια περαιτέρω προσθήκη στη θεραπεία μας, ένα πολύ σημαντικό παράδειγμα είναι η παρουσία του νευροπαθητικού οφθαλμικού πόνου σε έναν ασθενή. Σε κάθε περίπτωση ο ξηρός οφθαλμός αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής και είναι σημαντικός παράγοντας για την καθημερινότητα των ατόμων που πλήττονται από την εν λόγω κατάσταση.

Προτείνεται, λοιπόν, επαρκής ύπνος, συνεχής ενυδάτωση, αποφυγή καπνίσματος, και πλούσια διατροφή με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα. Επιπλέον, προτείνεται συχνή ανάπαυση από την οθόνη του υπολογιστή για τη μείωση της οφθαλμικής κόπωσης. Αυτές οι πρακτικές συμβάλλουν σημαντικά στην υγεία των ματιών, βοηθούν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της ξηροφθαλμίας, και προάγουν τη γενική ευεξία του ασθενούς. Οι αλλαγές στο κλίμα μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της ξηροφθαλμίας. Σε ξηρά ή καυτά περιβάλλοντα, η χρήση ενυδατικών συσκευών, μπορεί να βοηθήσει. Επίσης, η προστασία από τον άνεμο και τη σκόνη με γυαλιά ηλίου ή γυαλιά προστασίας μπορεί να μειώσει την εκτεθειμένη επιφάνεια των ματιών σε ερεθιστικούς παράγοντες. Αυτές οι προφυλάξεις ενισχύουν την υγεία των ματιών και συμβάλλουν στην άνεση των ασθενών με ξηροφθαλμία.

Όσον αφορά τα τεχνητά δάκρυα, αποτελούν μια καινοτόμα προσέγγιση που έρχεται να υποστηρίξει και να βελτιστοποιήσει τη λειτουργία του δακρυϊκού συστήματος του οφθαλμού. Τα τεχνητά δάκρυα αποτελούνται από πολυάριθμα συστατικά όπως είναι το νερό, ελαιώδεις παράγοντες και δραστικές ουσίες ειδικότερα λιπίδια, από πρωτεΐνες όπως είναι η β μικροσφαιρίνη και η λυσοζύμη, από ιοντικά συστατικά, από υαλουρονικό οξύ, από συντηρητικά, από αρωματικές ουσίες και ενυδατικά παράγωγα, από παράγοντες που μειώνουν την ερυθρότητα και τη φλεγμονή, από ηλεκτρολύτες, από υπεροξειδίο του υδρογόνου και παράγοντες που αυξάνουν το ιξώδες, και από ωσμοπροστατευτικά. Είναι σημαντικό να ανιχνεύσουμε τις ιδανικές ιδιότητες των τεχνητών δακρύων και κυρίως να προβούμε σε μια εξατομικευμένη θεραπεία με βάση τις αρχές της ιατρικής ακριβείας. Οι εφαρμογές των τεχνητών δακρύων είναι πολλαπλές, περιλαμβάνοντας επιπλέον, την ελάττωση της ερεθισμένης επιφάνειας του ματιού και τη βελτίωση της άνεσης κατά τη χρήση των φακών επαφής. Ωστόσο, παρά τα οφέλη τους, ορισμένοι αντιμετωπίζουν αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις, αίσθηση καύσου ή ερεθισμού και πιθανές αλληλεπιδράσεις με διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα. Σε κάθε περίπτωση η επιλογή και η χρήση των τεχνητών δακρύων πρέπει να γίνεται με βάση τις ατομικές ανάγκες και τις συστάσεις των επαγγελματιών υγείας. Για το λόγο αυτό, υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί υπότυποι και μεγάλη ποικιλία προϊόντων στην αγορά όπως ενυδατικά τεχνητά δάκρυα, δάκρυα με λιπαρά οξέα, με ιόντα, με φυσικά εκχυλίσματα, με υαλουρονικό οξύ, δάκρυα για χρήστες φακών επαφής αλλά και για ειδικές καταστάσεις. Συνοπτικά, λοιπόν, οι εφαρμογές των τεχνητών δακρύων συμπεριλαμβάνουν την ομοίωση του δακρυϊκού φιλμ,

την ενυδάτωση, την προστασία από ερεθισμούς, την άνεση στη χρήση των φακών επαφής και φυσικά μια σημαντική βελτίωση της οπτικής αίσθησης. Σημαντικό είναι να αναφέρουμε ότι τα τεχνητά δάκρυα είναι αποτελεσματικά, όταν χρησιμοποιούνται τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα και η συμμόρφωση των ασθενών είναι συνήθως εξαιρετικά δύσκολη. Φυσικά τα τεχνητά δάκρυα δεν είναι πανάκεια και υπάρχουν αντενδείξεις χρήσης των τεχνητών δακρύων. Πρέπει συνεπώς να χρησιμοποιούνται όταν υπάρχει η κατάλληλη ένδειξη και όταν εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κνησμός, ερεθισμός, μείωση της όρασης και αλλεργικές αντιδράσεις να σταματάμε τη χρήση των τεχνητών δακρύων ή να αλλάζουμε το χρησιμοποιούμενο προϊόν. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι μέσω της καταπολέμησης του ξηρού οφθαλμού, τα τεχνητά δάκρυα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμού, όπως είναι οι εκδορές και τα έλκη του κερατοειδούς, ακόμα και σε φλεγμονές φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική η χρήση τους.

Η βιομηχανική παραγωγή είναι επίσης ευρεία πλέον όσον αφορά τα τεχνητά δάκρυα και περιλαμβάνει τη σύνθεση του δακρυϊκού υγρού. Αυτή η εκτενής διαδικασία αποτελείται τελικά από την εξειδικευμένη σύνθεση του δακρυϊκού υγρού, την προσεκτική επεξεργασία του, την προσαρμογή της υγρασίας και τη συσκευασία σε ειδικά φιαλίδια. Η διαδικασία αυτή αποτελεί κρίσιμο βήμα για την παραγωγή υψηλής ποιότητας τεχνητών δακρύων. Με την ευρύτερη διάδοση αυτής της βιομηχανικής προσέγγισης, εξασφαλίζεται η παραγωγή αποτελεσματικών και ασφαλών προϊόντων που ανταποκρίνονται στις ανάγκες της ιατρικής κοινότητας και των ατόμων που χρειάζονται τη χρήση τεχνητών δακρύων. Πριν φτάσουμε βέβαια στην εκτεταμένη, μαζική παραγωγή και



διανομή ενός προϊόντος χρειαζόμαστε την επιστημονική έρευνα που θα υποστηρίξει έμπρακτα ένα τόσο χρονοβόρο και υψηλού κόστους, τόσο για τους ασθενείς όσο και για τις εταιρείες παραγωγής μεμονωμένα, εγχείρημα.

Μέσα στα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες υψηλής αξίας τόσο από φαρμακευτικές εταιρείες όσο και από ακαδημαϊκούς φορείς. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αναφέρεται η χρηματοδότηση των μελετών, οι μέθοδοι, οι προκαταλήψεις, τα μειονεκτήματα και τα πλεονεκτήματα της κάθε κλινικής μελέτης. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες των μεμονωμένων προϊόντων. Για παράδειγμα, η συστηματική ανασκόπηση 18 άρθρων συγκρίνει υποκειμενικές και αντικειμενικές απόψεις από εταιρείες-μάρκες τεχνητών δακρύων. Σε μια μελέτη, τα Systane συγκρίθηκαν με τα Refresh Tears σε 87 ασθενείς με ξηρό οφθαλμό για 6 εβδομάδες. Τα Systane έδειξαν σημαντική βελτίωση στη σήμανση του επιπεφυκότα και στα υποκειμενικά συμπτώματα. Άλλη μελέτη συγκρίνει Refresh Tears και Refresh Endura, με τα Systane να επιδεικνύουν πλεονέκτημα στο χρόνο διάσπασης της δακρυϊκής στιβάδας. Επιπλέον, μεγαλύτερη μελέτη στη Γερμανία δείχνει βελτίωση με τα Refresh Optive. Συνολικά, η ανασκόπηση επισημαίνει τη σημασία της ποιότητας δακρύων στη διαχείριση του ξηρού οφθαλμού. Εξαιρετικά ανατρεπτικές είναι ωστόσο και οι συγκριτικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για δάκρυα με συντηρητικά έναντι άνευ συντηρητικών, για δάκρυα με κυκλοσπορίνη έναντι των παραδοσιακών τεχνητών δακρύων, για δάκρυα με υαλουρονικό έναντι αυτών χωρίς, ακόμη και κλινικές μελέτες που αφορούν τη σύγκριση των τεχνητών δακρύων με άλλες τεχνικές όπως το βελονισμό ακόμα και την εφαρμογή τοπικού μελιού. Σε γενικές γραμμές, τα δάκρυα χωρίς συντηρητικά, όπως και τα δάκρυα με υαλουρονικό

παρουσιάζουν κάποια ανωτερότητα στην αποτελεσματικότητά τους, ωστόσο ακόμα και σε αυτήν την περίπτωση απαιτούνται περισσότερες μετα αναλύσεις για να έχουμε πιο σαφή και ασφαλή αποτελέσματα. Σημαντικά ζητήματα είναι φυσικά η οπτική οξύτητα μετά τη χρήση των τεχνητών δακρύων αλλά και η νόσος μοσχεύματος εναντίον ξενιστή που καταπολεμάται με τη χρήση των τεχνητών δακρύων.

Εντυπωσιακή είναι φυσικά η πορεία της ιστορίας στην εξέλιξη των τεχνητών δακρύων, γιατί είναι ένα τρανό παράδειγμα εξέλιξης της τεχνολογίας για τη βελτίωση της οφθαλμικής μας υγείας αλλά και για την ποιότητα της ζωής μας γενικότερα. Πρόκειται για ένα ταξίδι τρεισήμισι χιλιάδων χρόνων που ξεκινάει από την αρχαία Ελλάδα, τους Βαβυλώνιους, τους Σουμέριους, τους αρχαίους Αιγυπτίους που χρησιμοποίησαν διάφορα εναλλακτικά μέσα για να μπορέσουν να ανακουφιστούν, μέχρις ότου φτάσαμε στον εικοστό πρώτο αιώνα με αναδυόμενες τεχνολογίες, με πρόσβαση στη νανοτεχνολογία, στις προηγμένες και στοχευμένες θεραπείες. Οι σημερινές εξελίξεις και καινοτομίες φαίνεται κυρίως να αφορούν την οφθαλμική μεταφορά των φαρμάκων, τη νανοτεχνολογία, τις γονιδιακές θεραπείες και την αναγεννητική ιατρική. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα εναιωρήματα, τα γαλακτώματα, τα λιποσώματα, τα νανοσωματίδια, τα μικκύλια, τα πολυμερή, οι γέλες και τα μικροσφαιρίδια αναλύονται ως προς τη δομή και την εφαρμογή τους. Ειδικά, εξετάζεται παραδείγματος χάριν η χρήση πολυμερών μικροσφαιριδίων για την ενδογενή παραγωγή και δράση των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων στη θεραπεία του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού. Παρόλο που αυτές οι προσεγγίσεις δείχνουν υποσχόμενες για τη βελτίωση της χορήγησης φαρμάκων, προκαλούν προκλήσεις όπως η μειωμένη ενσωμάτωση και η ξαφνική απελευθέρωση

φαρμάκων. Η διαμόρφωση των μελλοντικών οδηγιών περιλαμβάνει, τελικά, το να απευθυνθούμε στις προκλήσεις της ανάπτυξης των τεχνητών δακρύων, με το να επιτύχουμε μακροχρόνια ανακούφιση και να ελέγξουμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες, να κάνουμε υποθέσεις όσον αφορά τις μελλοντικές οδηγίες για την έρευνα επί των τεχνητών δακρύων, συμπεριλαμβάνοντας μια πιθανή επανάσταση στην αναγέννηση της δακρυϊκής στιβάδας και στη γονιδιακή θεραπεία. Τέλος, να αναθεωρήσουμε την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων και την ανάγκη για τροποποιήσεις της καθημερινότητας για μια πιθανή μεταβολή στη συχνότητα του συνδρόμου ξηρού οφθαλμού και στη θεραπεία του.

Είναι δεδομένο ότι πρόκειται για ένα ταξίδι που δεν έχει τελειώσει, έχει ακόμα παρακλάδια, παγίδες και προκλήσεις και απαιτείται περισσότερη έρευνα για να ανοίξουν οι δρόμοι προς τις μελλοντικές οδηγίες και θεραπείες που ίσως ακόμα δεν έχουμε καν φανταστεί.