

DYBAŁA, Ewelina, DYBAŁA-PRZYGRÓDZKA, Izabela, AGHADI, Artur, CUBER, Iwona, BIAŁOWAŚ, Edyta & MAZUREK, Magdalena. Dry eye syndrome - vicious circle mechanism of disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(3):207--216. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.030>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41778>
<https://zenodo.org/record/7609374>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 18.01.2023. Revised: 18.01.2023. Accepted: 06.02.2023.

Dry eye syndrome - vicious circle mechanism of disease Zespół suchego oka - mechanizm błędnego koła choroby

Ewelina Dybała
ewelina.dybala@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6285-822X>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Izabela Dybała-Przygodzka
izabeladybala@op.pl.
<https://orcid.org/0000-0002-2555-0370>
Klinika Diagnostyki Mikrochirurgii Jaskry SPSK1 w Lublinie

Artur Aghadi
aghadi.artur1995@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9020-0433>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Iwona Cuber
cuber.iwona@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0507-0126>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Edyta Białowas
edytaacc@interia.pl
<https://orcid.org/0000-0001-6002-5689>
Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Rzeszowie

Magdalena Mazurek
magdalenamazurek.95@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8196-3180>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Abstract:

The correct structure of the tear film ensures the appropriate degree of hydration of the eye surface, and has a protective and nourishing function. Irregularities in the structure of one of the three layers of the tear film can contribute to dry eye syndrome. In recent studies, scientists have focused on dysfunction of the Meibomian gland and on deficiencies in the lipid layer of the tear film, which led to the evolution of preparation complementing the tear film. Dry eye syndrome is a multifactorial disease of the ocular surface. Symptoms vary from itching, burning, irritation, eye strain and eye inflammation to potential complications that include damage to the cornea, conjunctiva, and even loss of vision. Blurred vision is a component of the definition of DSO (apart from discomfort, tear film instability, changes in tear

osmolary, changes in neurosensory and specific inflammation on the surface of the eye). Changes in the thickness of the tear film translate into changes in the breaking power of the eye. It is believed that for every 0.1 mm change in tear film thickness, there is 0.5 D in the "+" or "-" direction. The result of aberration is the lack of a sharp, dotted image. Treatment is adjusted individually for each patient, based on the underlying disease mechanism. Recent studies have shown that dry eye is an inflammatory disease that shares many characteristics with autoimmune diseases. The main goal of this work is to present an outline of epidemiology, pathogenesis, risk factors and treatment methods. A review of literature from 1996-2022 in PubMed and Google Scholar databases was conducted.

Keywords: dry eye disease, meibomian gland dysfunction, ocular surface disease.

Abstrakt:

Prawidłowa budowa filmu łzowego zapewnia odpowiedni stopień nawilżenia powierzchni oka, pełni funkcję ochronną oraz odżywczą. Nieprawidłowości w budowie jednej z trzech warstw filmu łzowego mogą przyczynić się do powstania zespołu suchego oka. W najnowszych badaniach naukowcy skupili się na dysfunkcji gruczołów Meiboma i niedoborach warstwy lipidowej filmu łzowego, co doprowadziło do ewolucji preparatów uzupełniających film łzowy. Zespół suchego oka to wieloczynnikowa choroba powierzchni oka. Objawy są zróżnicowane od swędzenia, pieczenia, podrażnienia, zmęczenia oczu i zapalenia oka do potencjalnych powikłań do których zaliczamy uszkodzenia rogówki, spojówki, a nawet utratę wzroku. Zaburzenia widzenia to składowa definicji ZSO (obok dyskomfortu, niestabilności filmu łzowego, zmiany osmolarności łez, zmian neurosensoryczności i specyficznego stanu zapalnego na powierzchni oka). Zmiany grubości filmu łzowego przekładają się na zmiany mocy łamiącej oka. Uważa się, że na 0,1 mm zmiany grubości filmu łzowego przypada 0,5 D kierunku „+” lub „-” . Skutkiem aberracji jest brak ostrego, punktowanego obrazu. Leczenie dostosowywane jest indywidualnie dla każdego pacjenta, w oparciu o mechanizm choroby leżący u jego podstawy. Ostatnie badania wykazały, że suche oko jest chorobą zapalną, która ma wiele cech wspólnych z chorobami autoimmunologicznymi. Celem pracy jest przedstawienie zarysu epidemiologii, patogenez, czynników ryzyka, a także metod leczniczych. Dokonano przeglądu piśmiennictwa z lat 1996-2022 w bazach PubMed i Google Scholar.

Słowa kluczowe: zespół suchego oka, dysfunkcja gruczołów Meiboma, choroba powierzchni oka.

Cel i metoda:

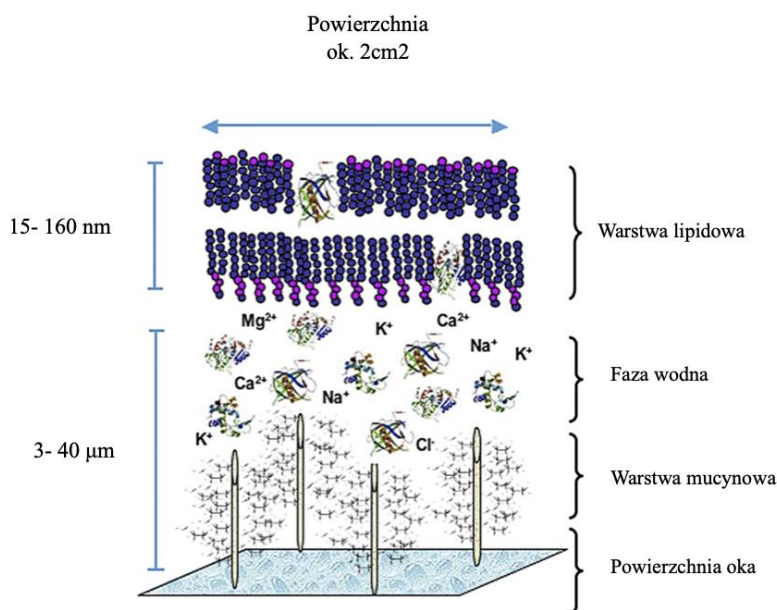
Celem pracy jest przedstawienie zarysu aktualnej epidemiologii zespołu suchego oka, patogenez, czynników ryzyka, a także metod leczniczych. Przegląd obejmuje publikacje wydane w latach 1996-2022. Dane zostały zebrane z wykorzystaniem bazy PubMed oraz Google Scholar.

Wstęp

Definicja zespołu suchego oka (zespół suchego oka- ZSO, ang. Dry Eye Syndrome- DES) według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego to wieloczynnikowe schorzenie powierzchni oka, które charakteryzuje się zaburzeniami homeostazy łez i towarzyszącymi im dolegliwościami ze strony narządu wzroku powodowanymi wieloma czynnikami etiologicznymi, spośród których główną rolę odgrywają: niestabilność i hiperosmolarność filmu łzowego, stan zapalny, uszkodzenia powierzchni oka oraz zaburzenia neurosensoryczne [1,9,13,14]. Choroba suchego oka to jeden z najczęstszych powodów, dla których ludzie szukają opieki okulistycznej. Może znacząco wpływać na jakość życia (QOL, ang. quality of life). Osoby z klinicznie istotną chorobą suchego oka są około 2 do 3,5 razy bardziej narażone na zgłaszanie problemów z wykonywaniem pracy zawodowej, czytaniem, korzystaniem z komputera, oglądaniem telewizji lub prowadzeniem samochodu [16]. Zespół suchego oka to nie jest pojedyncza jednostka chorobowa, ale zespół objawów spowodowanych wysychaniem spojówki i rogówki. Wysychanie to może być wynikiem nieprawidłowego stanu łez i/ lub niedostatecznego wydzielania. Są to nieprawidłowości określane - odpowiednio jak zaburzenia ilościowe i jakościowe filmu łzowego. Ciecz łzowa wydzielana jest w ilości 1,5- 2 ml/dobę. Przy podrażnieniu powierzchni gałki ocznej jej wydzielanie może wzrosnąć nawet 100- krotnie. Uwalniana jest do worka łzowego i łagodnie rozprowadzana po powierzchni oka przez odruch mrugania. Łzy zebrane przez punkty łzowe są następnie odprowadzane przez kanaliki łzowe, woreczek łzowy i przewód nosowo- łzowy do jamy nosowej. Każda z warstw filmu łzowego ma swoje funkcje i decyduje o stabilności filmu łzowego [3].

Film łzowy składa się z trzech warstw: lipidowej, wodnej i mucynowej. Warstwa lipidowa powstająca w gruczołach Meiboma pełni funkcję natłuszczającą, zatrzymuje parowanie wody z łez. Warstwa wodna jest nośnikiem składników odżywczych białek odpornościowych i zapewnia odpowiednią osmolarność. Warstwa śluzowa (mucynowa) pełni funkcję wygładzającą i rozprowadzającą film łzowy po rogówce, dokładnie pokrywa komórki nabłonka rogówki, zmniejszając jego właściwości hydrofobowe. Mucyny na powierzchni oka są syntetyzowane przez nabłonek rogówki i spojówki, komórki kubkowe oraz gruczoł łzowy. Stanowią barierę uniemożliwiającą wnikanie patogenów w powierzchniową warstwę nabłonka. Udowodniono, że zmniejszenie liczby komórek kubkowych powoduje zmniejszenie produkcji mucyny, co w konsekwencji prowadzi do wystąpienia objawów ZSO. W warstwie wodnej białka i

rozpuszczone immunoglobuliny zabezpieczają komórki nabłonków powierzchni gałki ocznej. Udowodniono, że stężenie ponad 40 białek zewnątrzkomórkowych spada znacząco u pacjentów z zespołem suchego oka, w porównaniu z analizą zdrowego filmu łzowego. Oprócz wspomnianej ogromnej liczby różnych białek warstwa wodna filmu łzowego zawiera również sod, potas, wapń, magnez, chlor, fosforany, wodorowęglany i produkty przemiany metabolicznej, takie jak: aminokwasy, mocznik, mleczany i glukoza. Wiadomo, że u pacjentów zdrowych stężenie glikoprotein, glikolipidów, cholesterolu, leucyny, glicerolu i glutaminianu we łzach jest podwyższone w porównaniu z pacjentami z zespołem suchego oka. Hemostaza filmu łzowego opisuje stan równowagi zarówno jego funkcji jak i składu [2,13]. Obniżenie sekrecji poszczególnych warstw zaburza integralność i stabilność filmu łzowego i prowadzi do zespołu suchego oka.



Rycina obrazująca przykładowy model filmu łzowego [27]. Zaproponowany przez Wolfa w 1946r. trójwarstwowo model filmu łzowego.

Istnieją trzy hipotezy mogące odpowiadać zahamowanie parowania filmu łzowego.

1. Szczególna budowa lipidów, które pokrywają warstwę wodną, zmniejszają jej parowanie.
2. Zakłada, że to nie warstwa lipidowa, ale specyficzne interakcje między białkami warstwy wodnej a mucyną powodują blokowanie wody i hamują jej parowanie. Dowodem na zasadność tej hipotezy są doświadczenia pokazujące, że zebrane za pomocą rurek kapilarnych łzy parują z podobną szybkością jak woda.
3. Całą wodę utrzymuje na powierzchni gałki ocznej gęsta sieć polimerowa warstwy mucynowej [3].

Osmolarność filmu łzowego to parametr dający wgląd w równowagę pomiędzy produkcją łez, odparowywaniem, odpływem, a adsorpcją. Zwiększona osmolarność filmu łzowego wraz ze stanem zapalnym mogą doprowadzić do uszkodzenia nerwów rogówkowych, a także do obniżenia produkcji łez co wpływa na pogorszenie ostrości widzenia i wystąpienie objawów miejscowych [3,33,34]. Hiperosmolarność zaburza wartości pomiarów keratometrii oraz astygmatyzmu przedniej powierzchni rogówki, powodując błąd refrakcyjny w trakcie kalkulacji soczewki wewnątrzgałkowej nawet o 0,5 Dsph [3]. W najnowszych badaniach naukowcy skupili się na dysfunkcji gruczołów Meiboma i niedoborach warstwy lipidowej filmu łzowego, to doprowadziło do ewolucji preparatów uzupełniających film łzowy [4]. Wyniki badania kohortowego z udziałem pacjentów dotkniętych ZSO wykazały, że w tej grupie znacznie więcej było przypadków z objawami dysfunkcji gruczołów Meiboma (ang. Meibomian Gland Dysfunction - MGD) niż w przypadku z niedoborem warstwy wodnej [5,30].

Zaburzenia powierzchni oka, potocznie „suche oko” objawia się zazwyczaj jako odczuwanie: piasku pod powiekami, obecności ciała obcego, suchości, pieczenia, a także zaczerwienie oczu lub paradoksalnie nadmierne łzawienie (tzw. „Płaczące suche oko”) [3].

Suche oko to schorzenie długoterminowe, którego częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. Dwie podstawowe formy suchego oka to postać związana z nadmiernym odparowywaniem filmu łzowego oraz postać z niedostatecznym

wydzielaniem warstwy wodnej (aqueous deficient dry eye disease, ADDE). Postać z nadmiernym odparowywaniem (evaporative dry eye disease, EDE) indukowana jest głównie dysfunkcją gruczołów Meiboma [13,14].

Epidemiologia

Zespół suchego oka jest jedną z najczęstszych chorób oczu na świecie, z częstością występowania od 5 do 50% w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych i badanej populacji [13]. Ryzyko wystąpienia zespołu suchego oka jest około 1,5 razy większe u kobiet niż mężczyzn [13]. Suche oko to schorzenie długoterminowe, którego częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, w badaniu Women's Health Study z udziałem 39 000 kobiet stwierdzono ZSO u 5,7% kobiet przed 75 rokiem życia, 9,8% po 75 roku życia. Podobnie w badaniu Men's Health Study zaobserwowano zwiększenie zachorowalności z wiekiem [17]. Schorzenie to dotyczy w większym stopniu rasy azjatyckiej (27-33 % według różnych badań) niż kaukaskiej (7-14%) [6,7,13].

Zdecydowanie wyższy odsetek występuje w wybranych subpopulacjach, np. według Efrona dotyczący nawet 75% użytkowników soczewek kontaktowych [3,14].

Do czynników ryzyka zaliczamy: długotrwałą pracę przy komputerze, stosowanie soczewek kontaktowych, autoimmunologiczne choroby układowe, choroby przewlekłe, czynniki środowiskowe [3,13]. Badania ankietowe pokazują, że blisko 50 % stosujących soczewki kontaktowe uskarżają się na dyskomfort i uczucie suchości oczu. Pacjenci noszący soczewki kontaktowe są 12- krotnie bardziej narażeni na objawy suchego oka niż osoby bez wady wzroku, a 5- krotnie bardziej niż osoby stosujące korekcję okularową. Obecność soczewki kontaktowej na powierzchni oka wpływa na integralność filmu łzowego dzieląc go na dwie warstwy: film łzowy przedsoczewkowy (PLTF, pre-lens tear film) oraz film łzowy zasoczewkowy (POLTF, post- lens tear film). Materiał soczewki znajdujący się między nimi zaburza interakcję pomiędzy warstwą mucynową i zewnętrznymi warstwami filmu łzowego, powodując jego destabilizację. Grubość POLTF wpływa na transport tlenu do rogówki, a także zapewnia komfort podczas ruchów soczewki względem gałki ocznej. Scieńczenie POLTF związane z zespołem suchego oka lub użytkowaniem soczewek kontaktowych w trybie ciągłym 24- godzinnym mogą powodować akumulację zanieczyszczeń i zwiększać ryzyko wystąpienia infekcji, stanów zapalnych oraz uszkodzeń mechanicznych. Badani dowodzą, że stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać osmolarność filmu łzowego [35].

Ponadto należy pamiętać o czynnikach środowiskowych, które wpływają na stan filmu łzowego, takich jak temperatura, wilgotność powietrza, siła wiatru. Z kolei za utrzymanie prawidłowego nawilżenia odpowiedzialna jest również regulacja hormonalna (estrogeny i androgeny) [4,6,12].

Patogeneza

Biorąc pod uwagę przyczyny zaburzeń powierzchni oka, wyróżniamy ich dwie postacie:

1. ZABURZENIA POWIERZCHNI OKA SPOWODOWANE NADMIERNYM PAROWANIEM ŁEZ

Nadmierne parowanie łez powodowane jest przez MGD. Dysfunkcja gruczołów Meiboma (MGD, meibomian gland dysfunction) to przewlekłe, rozlane zaburzenie gruczołów Meiboma charakteryzujące się zamknięciem ujść gruczołów i zaburzeniami jakościowymi i ilościowymi ich wydzieliny [27]. Wydzielina gruczołów Meiboma to mieszanina lipidów polarnych i niepolarnych, w której skład wchodzi: cholesterol, trójglicerydy, estry woskowe, fosfolipidy i kwasy tłuszczowe. Wszystkie one tworzą warstwę lipidową filmu łzowego chroniącą przed parowaniem i zabezpieczającą powierzchnię oka przed pyłkami i kurzem [3,27].

Badania meibum od pacjentów z dysfunkcją gruczołów Meiboma pokazały, że występuje zwiększone stężenie nielipidowych, nietopliwych i nierozpuszczalnych w chloroformie białek. Zwiększona obecność nietopliwych białek tłumaczy zaburzenie ciągłości, pogorszonej sprężystości i skłonności do pęknięcia warstwy lipidowej [3,29].

Dysfunkcja ta prowadzi do zaburzeń filmu łzowego, zespołu suchego oka, zapalenia brzegów powiek oraz zaburzeń powierzchni oka. W większości przypadków MGD występuje obustronnie i symetrycznie. Bardzo często współtowarzyszy jej zapalenie brzegów powiek. Objawy obok schorzeń są klinicznie zbliżone i często nakładają się na siebie. Początkowe stadium MGD przebiega bezobjawowo, w miarę upływu czasu pojawiają się zmiany na brzegach powiek, czyli dochodzi do tylnego zapalenia brzegów powiek związanych z tą chorobą [36].

Odsetek pacjentów z MGD wzrasta gwałtownie po 40. r.ż. W raporcie DEWS II częstość występowania MGD u osób po 40 r.ż. została oszacowana na 38- 68%. Podczas starzenia się organizmu z wiekiem dochodzi do przewlekłego niedoboru androgenów, metabolizowanych bezpośrednio przez komórki gruczołów Meiboma z hormonów nadnerczy. Spadek stężenia androgenów powoduje w gruczołach zmiany zwyrodnieniowe, atrofię pęcherzyków wydzielniczych, a wszystko prowadzi do zaburzenia syntezy i do zmniejszenia sekrecji filmu łzowego [3,8,27]. Zgodnie z tą ideą Sullivan i wsp. zaobserwowali, że niedobór androgenów u pacjentów otrzymujących terapię antyandrogenową jest związany z MGD, niestabilnością filmu łzowego i objawami suchego oka [31].

Postaci MGD - wyróżniamy 2 kategorie:

- niedostateczne wydzielanie gruczołów Meiboma
- Hiposekrecja (suchość gruczołów)

Przyczyną przewlekłego upośledzenia wydzielania łez może być uszkodzenie gruczołów łzowych na tle zapalnym (w przebiegu chorób wirusowych takich jak grypa czy świnka). Proces ten może być również następstwem uszkodzenia komponenty nerwowej (neuropochodne ZSO związane z uszkodzeniem gałązek nerwu twarzonego lub nerwu trójdzielnego), może mieć podłoże farmakologiczne (uboczny skutek leków stosowanych miejscowo i ogólnie) bądź wynikać z procesu chorobowego o podłożu immunologicznym i autoimmunologicznym, w tym zespół Sjögrena [10,21]. Warstwa wodna filmu łzowego składa się z wody, białek oraz elektrolitów. Układ przywspółczulny kontroluje wydzielanie łez, a układ współczulny reguluje wydzielanie białek i elektrolitów [3,11].

Powierzchnia oka (rogówka, spojówka, komórki kubkowe, gruczoły łzowe) i powieki z gruczołami Meiboma tworzą specyficzną, unikalną jednostkę funkcjonalną. W ZSO mogą wystąpić zaburzenia poszczególnych elementów, jak i wszystkich struktur. Ostatnie badania wykazały, że suche oko jest chorobą zapalną, która ma wiele cech wspólnych z chorobami autoimmunologicznymi [3]. Podkreśla się fakt, że stres na powierzchni oka (czynniki środowiskowe, infekcje, stres wewnętrzny, antygeny, czynniki genetyczne) jest mechanizmem wyzwalania łańcucha patogenetycznego. Cytokiny prozapalne, chemokiny i metaloproteinazy macierzy prowadzą do ekspansji autoreaktywnych komórek pomocniczych T, które przenikają na powierzchnię oka i do gruczołu łzowego. Rezultatem jest błędne koło uszkodzenia powierzchni oka i wytworzenie kaskady zapalenia [3,18,22]. Poszukiwanie biomarkerów ma istotne znaczenie ponieważ uzupełnienie niedoborów białkowych, może mieć korzystny wpływ na przywrócenie homeostazy gałki ocznej. Ostatnie badanie nad biomarkerami zapalnymi wykazało jako biomarker, MMP-9, enzym wytwarzany przez komórki nabłonka rogówki. Podwyższony poziom MMP-9 zaobserwowano we łzach pacjentów z suchym okiem [34].

Błędne koło Zespołu Suchego Oka, po raz pierwszy opisane zostało przez Baudouina, pomaga zrozumieć patofizjologię i przebieg leczenia ZSO. Koło pokazuje zmiany napięcia na powierzchni oka, spowodowane przez czynniki odpowiedzialne za niestabilność i przerwanie filmu łzowego [18]. To z kolei prowadzi do hiperosmolarności, która powoduje uszkodzenie lub śmierć komórek przez apoptozę. Apoptotyczna śmierć komórek wpływa na nerwy rogówki i stymuluje odpowiedź zapalną. Stan zapalny prowadzi do uszkodzenia komórek kubkowych, powodując dalszą niestabilność filmu łzowego [9]. Stan zapalny jest wynikiem zwiększenia osmolarności łez [18].

Błędne koło niestabilności filmu łzowego, hiperosmolarności, apoptozy i stanu zapalnego bezustannie się nakręca, prowadząc do nasilenia objawów klinicznych i objawów przedmiotowych [13,18].

Osmolarność filmu łzowego to parametr dający wgląd w równowagę między produkcją łez, odparowywaniem, odpływem a absorpcją. Hiperosmolarność filmu łzowego w 2007 r. została zdefiniowana jako jeden z podstawowych mechanizmów odpowiedzialnych za objawy suchego oka [3,34]. Średnie wartości osmolarności filmu łzowego u osób zdrowych wynoszą 270- 308 mOsm/l.

Za wartości graniczne uznaje się >308 mOsm/l- postać umiarkowana ZSO oraz >316 mOsm/l - postać ciężka [33,34].

Za patologiczną należy uznać różnicę pomiędzy oczami ≥ 8 mOsm/l [3].

Sednem tej choroby jest niestabilność filmu łzowego, która pojawia się głównie z powodu wysokiego tempa odparowywania łez, na skutek miejscowej utraty wydajności lipidów. Krótki czas przzerwania filmu łzowego (TBUT) jest źródłem dyskomfortu, ponieważ przerwanie filmu łzowego obciąża powierzchnię rogówki, powodując stymulację położonych pod nią receptorów [32].

Objawy Zespołu Suchego Oka

Są bardzo zróżnicowane i każdy pacjent określa je inaczej.

Spośród objawów podmiotowych, zgłaszanych przez chorego, najczęściej wymienia się; uczucie dyskomfortu, pieczenie, swędzenie, podrażnienie, zaburzenia widzenia, fluktuacje widzenia - niestabilną ostrość wzroku, najlepszą bezpośrednio po mrugnieniu (tzw. ostrość wzroku między mrugnięciami). Inne objawy to nadwrażliwość na światło, uczucie piasku pod powiekami, łzawienie [13].

Czynniki ryzyka rozwoju ZSO uszkadzające powierzchnię oka, inne niż wiek, płeć, rasa to [15,21]:

- Choroby współistniejące (reumatologiczne, astma, cukrzyca, tarczycza, osteoporoza, zaburzenia metaboliczne, dna moczanowa)
- Choroby oczu (MGD, zapalenia brzegów powiek, alergia i skrzydlik)
- Przebyte zabiegi (refrakcyjne, jaskrowe i inne)
- Leki ogólne (np. antydepresanty, aspiryna, zawierające kofeinę, doustną izotretynoina)
- Leki miejscowe (steroidy i środki konserwujące stosowane w kroplach do oczu)

- Schorzenia w obrębie twarzy (trądzik różowaty, oparzenia)
- Styl pracy (klimatyzacja, monitory, sztuczne światło)
- Styl życia (spożywanie alkoholu, palenie papierosów, brak snu)
- Soczewki kontaktowe

Istotne wydaje się omówienie szczegółowe zmian powierzchni oka związanych z cukrzycą ze względu na wciąż wzrastającą liczbę pacjentów z tą chorobą. Objawy zaburzeń powierzchni oka występują u około 54% dorosłych pacjentów i 15,4% dzieci chorych na cukrzycę. Zaobserwowano dodatnią korelację występowania zespołu suchego oka z czasem trwania cukrzycy, wiekiem i obecnością retinopatii cukrzycowej. Zaburzenia powierzchni oka w cukrzycy są wieloczynnikowe. Obniżenie czułości rogówki i spojówki powodują mniejszą sekrecję gruczołów łzowych i niedobór warstwy wodnej filmu łzowego. W wielu pracach podkreśla się, że zaburzenia filmu łzowego u pacjentów z cukrzycą spowodowane są dysfunkcją nerwowego układu autonomicznego. Pierwotne zaburzenie metabolizmu komórek związane z cukrzycą mogą być powodem upośledzenia komórek kubkowych i zaburzenia wydzielania warstwy mucynowej filmu łzowego. U chorych z cukrzycą zaobserwowano też zmiany w składzie jakościowym białek i lipidów filmu łzowego i dysfunkcję gruczołów Meiboma, co powoduje szybsze parowanie łez [3].

Diagnostyka

Pomimo dostępu do wielu badań diagnostycznych nadal postawą rozpoznania ZSO i określenie stopnia jego nasilenia jest dobrze zebrany wywiad uwzględniający czynniki ryzyka i charakter dolegliwości. Wywiad powinien obejmować choroby miejscowe oraz ogólne, stosowane leki, rodzaj noszonych soczewek kontaktowych, rodzaj i warunki wykonywanej pracy, jak również rodzaj, czas i miejsce występowania dolegliwości. Najbardziej rozpowszechniony jest kwestionariusz OSDI (ocular surface disease index). Na podstawie kwestionariusza OSDI zaburzenia powierzchni oka zostały stwierdzone u 63% polskich pacjentów zgłaszających się do lekarzy okulistów[13].

Dostępne testy diagnostyczne do oceny konkretnych parametrów [19,22,30]:

- stabilność filmu łzowego (czas przerywania filmu łzowego, TBUT, tear break up time)
- wskaźnik produkcji łez (test Schirmera, klirens fluoresceiny, osmolarność łez)
- stan powierzchni gałki ocznej (barwienie rogówki fluoresceiną, zielenią lizaminy, różem bengalskim, cytologia impresyjna)
- ocena brzegów powiek i wydzieliny gruczołów Meiboma, ocena mikroskopowa preparatów rzęs w kierunku obecności roztoczy Demodex w formie osobników dorosłych, larw oraz jaj
- ocena menisku łzowego
- ocena mrugania i zamykania powiek
- ocena LIPCOF - ocena obecności fałdów spojówkowych równoległych do brzegu powieki

Skala LIPCOF

0- brak stale występujących fałdów równoległe do brzegów powieki

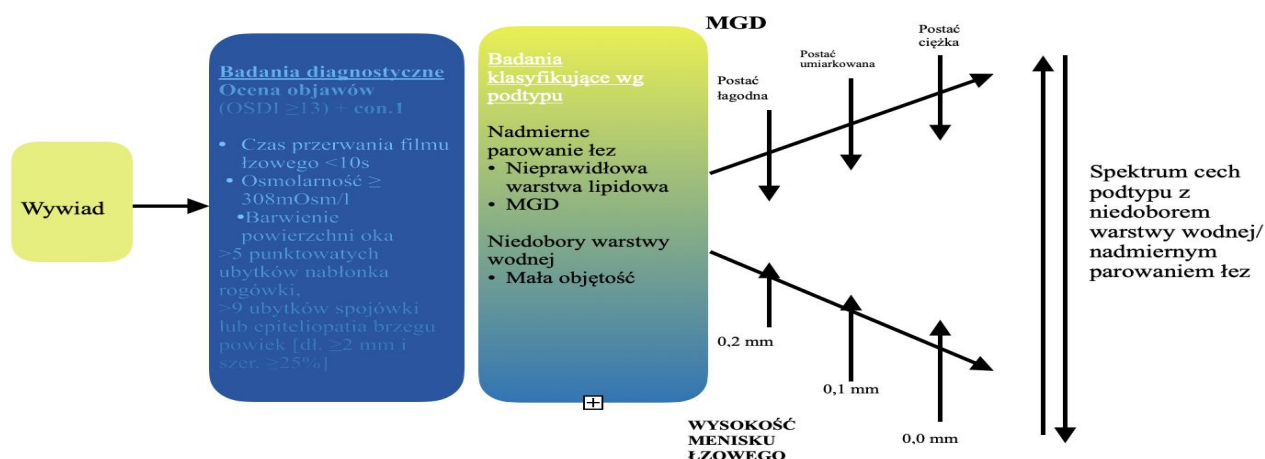
1- mały fałd (mniejszy niż menisk łzowy) - łagodny ZSO

2-wyraźny fałd (większy niż menisk łzowy) - umiarkowany ZSO

3-duże, mnogie fałdy- zaawansowany ZSO

4-duże fałdy, dochodzące do brzegu zewnętrznego powieki - zaawansowany ZSO

Obecność fałdów spojówkowych jest wiarygodnym kryterium ZSO, czułość tej metody sięga 93% [3].



Schemat. Diagnostyka zespołu suchego oka opracowanie na podstawie wytycznych DEWS II [4].

Leczenie

Podstawowym celem leczenia jest przywrócenie homeostazy powierzchni oka. Kluczowe jest rozpoznanie pierwotnej przyczyny choroby, aby zapobiegać progresji i następstw choroby. Na wszystkich etapach leczenia zespołu suchych oczu stosowane są sztuczne łzy, jest to terapia pierwszego rzutu w łagodzeniu objawów [23]. Sztuczne łzy nowej generacji są ukierunkowane na opanowanie niestabilności filmu łzowego i hiperosmolarności oraz na zapobieganiu apoptozie poprzez zapewnienie bioprotekcji. Sztuczne łzy zmniejszają osmolarność powierzchni oka poprzez rozcieńczanie stężenia mediatorów zapalnych i obniżają podatność oka na stan zapalny. Najkorzystniej i najbezpieczniej jest, jeśli leki nie zawierają konserwantów, umożliwiają substytucję wszystkich warstw filmu łzowego i są połączeniem substancji działającej indukcyjnie/ protekcyjnie na procesy regeneracyjne nabłonka rogówki. Zaobserwowano, że inne klasy farmaceutycznych substancji pomocniczych zapewniają poprawę w terapii ZSO: środki osmoprotekcyjne (trehaloza, erytrytol, lewokarnityna), humektanty (np. hialuronian sodu) [23,28]. Poprzez swoje protekcyjne działanie trehaloza zmniejsza nasilenia procesów apoptozy komórek [24]. Właściwości biochemiczne trehalozy są istotne w przypadku komórek powierzchni oka, które ze względu na ciągłe narażenie, na działanie środowiskowych czynników uszkadzających wymagają szczególnej ochrony. Trehaloza zastosowana u pacjentów dotkniętych umiarkowanym i ciężkim zespołem suchego oka, istotnie przyczyniła się do wydłużenia czasu przerwania ciągłości filmu łzowego (TBUT), ograniczenie obszaru barwienia się rogówki fluoresceiną i zredukowania dolegliwości subiektywnych [25,26]. Trehaloza dzięki swoim właściwościom przerywa błędne koło zespołu suchego oka na kilku poziomach: przywraca prawidłową osmolarność filmu łzowego, redukuje stan zapalny i wspomaga regenerację oraz stabilizuje komórki nabłonka [14]. Łzy można również zastąpić naturalnie występującymi płynami biologicznymi, takimi jak surowica (autologiczne łzy surowicy), które są przygotowywane z krwi pacjentów [22,23].

Pierwszy etap algorytmu leczenia zespołu suchego oka obejmuje właściwą edukację pacjenta, w tym zmiana nawyków, diety, spożywanie odpowiedniej ilości niezbędnych kwasów tłuszczowych (omega-3). Wiele badań z ostatnich lat wykazało, że niedobory kwasów omega-3 w diecie lub nieprawidłowy stosunek omega-3 do omega-6 powodują zmniejszenie ich stężenia w wydzielinie gruczołów Meiboma, to z kolei prowadzi do zwiększenia jej gęstości i lepkości. Prawidłowe stężenie kwasów tłuszczowych stabilizuje film łzowy, a także zmniejsza apoptozę komórek gruczołów i nabłonka. Suplementacja kwasami omega-3 zmniejsza objawy MGD. Poprawa odpływu meibum polega głównie na stosowaniu ciepła - terapia cieplna stosowana w domu przez pacjenta oraz higiena powiek przez oczyszczanie brzegów powiek. Łagodzenie objawów ZSO poprzez stosowanie nawilżających kropli do oczu bez konserwantów.

Drugi etap algorytmu leczenia obejmuje stosowanie żelów i maści nawilżających, ochronę ilości łez poprzez zamknięcie punktów łzowych, poprawę odpływu meibum poprzez pulsacyjną terapię cieplną wykonywaną w gabinecie okulistycznym i intensywną terapię światłem pulsacyjnym. Ważne jest, aby utrzymać temperaturę jak najbliżej 40 stopni i utrzymać ją około 10 minut. Stabilność filmu łzowego można poprawić poprzez manualną ekspresję gruczołów Meiboma.

Leczenie zachowawcze, można i należy w wybranych przypadkach rozszerzyć o leczenie przeciwzapalne i/ lub immunomodulujące. Celem terapii przeciwzapalnej jest przerwanie błędnego koła poprzez zahamowanie stanu zapalnego. Leczenie może opierać się na preparatach steroidowych nie zawierających konserwantów (hydrokortyzon 3,35g/ml). Można zastosować inne miejscowe terapie przeciwzapalne, takie jak cyklosporyna, nienasycone kwasy tłuszczowe lub doksycyklina. Wiele przypadków może wymagać ogólnoustrojowej terapii przeciwzapalnej.

Trzeci etap algorytmu leczenia obejmuje dodatkowo zastosowanie surowicy autologicznej/allogenicznej w kroplach do oczu, opatrunkowe soczewki kontaktowe.

Jeśli powyższe opcje terapeutyczne okażą się niewystarczające w czwartym etapie algorytmu leczenia należy rozważyć: przeszczep błony owodniowej, operacyjne zamknięcie punktów łzowych [20,27].

Trwają badania nad nowymi lekami przeciwzapalnymi, między innymi nad N-acetylocysteiną, albuminą, tymozyną. RGN - 259 jest syntetyczną kopią naturalnie występującej tymozyny $\beta 4$ (T $\beta 4$), która jest głównym składnikiem białka wytwarzanego w odpowiedzi na uraz i biorącego udział w gojeniu ran. Obiecujące są prace nad nową strategią leczenia z zastosowaniem glikoprotein mucynopodobnych (lakrytyny, lubrycyny). Zbyt niska zawartość mucyny w filmie łzowym stanowi przyczynę niestabilności warstwy śluzowej filmu łzowego i zwiększa skłonność do jego przerywania (TBUT)[22]. Przyszłość zatem, poza nowymi tendencjami w farmakoterapii, przyniesie nam nowe odkryte możliwości odnowy biologicznej powierzchni oka.

Podsumowanie

Zespół suchego oka jest złożoną chorobą powierzchni oka i jego przydatków, w którego patogenezie uwzględnia się wiele czynników. W leczeniu stosujemy strategię łączoną, składająca się z higieny brzegów powiek, sztucznych łez i terapii przeciwzapalnej, przy użyciu produktów bez konserwantów.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego podkreślono wagę substytucji frakcji lipidowej filmu łzowego. Prawidłowa frakcja lipidowa jest kluczowym parametrem utrzymania homeostazy łez. U pacjentów dotkniętych MGD

należy rozważyć aplikację kropli zawierających dodatkowo składnik lipidowy (na przykład naturalne fosfolipidy). Profesjonalną higienę brzegów powiek trzeba wdrożyć już na pierwszym etapie leczenia. Na higienę brzegów powiek składają się ciepłe okłady, masaż w kierunku ujść gruczołów Meiboma oraz czyszczenie brzegów powiek przeznaczonymi do tego preparatami pozbawionymi środków konserwujących.

Raport TFOS DEWS II, dotyczący przebiegu leczenia zespołu suchego oka rekomenduje stosowanie nawilżających kropli do oczu w formule hipotonicznej, która może przeciwdziałać wysokiej toniczności łez oraz stosowanie produktów, które łączą hialuronian ze składnikiem aktywnym o udowodnionym działaniu osmoprotekcyjnym, takim jak L-karnityna i trechaloza. Zdolności bioprotekcyjne trehalozy umożliwiają łagodzenie dolegliwości związane z suchym okiem, przyspieszają regenerację komórek i chronią powierzchnię oka przed uszkodzeniami spowodowanymi negatywnym działaniem czynników środowiskowych, w tym zabiegów chirurgicznych.

Problem przewlekłego dyskomfortu nie powinien być bagatelizowany, a zniechęcające specjalistę brak oczekiwanego sukcesu terapeutycznego może być spowodowany odparowywaniem preparatu albo nieprawidłowym ustawieniem brzegów powiek czy nie zdiagnozowaną i nie leczoną chorobą ogólną.

Bibliografia

1. Craig JP, Muntz A, Wang MTM, et al. Developing evidence-based guidance for the treatment of dry eye disease with artificial tear supplements: A six-month multicentre, double-masked randomised controlled trial. *Ocul Surf.* 2021 Apr;20:62-69. doi: 10.1016/j.jtos.2020.12.006. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401019.
2. Pod red. Jacek Szaflik, Justyna Izdebska Basic. External Disease and Cornea. Basic and Clinical Science Course, Section 08:. Elsevier Urban & Partner, 2019.
3. Pod red. Anny M. Ambroziak. Position of the Polish Group of Experts Ocular Surface Academy. Library OPHTHA THERAPY, 2017.
4. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017 Oct;15(4):802-812. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28797892.
5. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, et al. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012 May;31(5):472-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e318225415a. PMID: 22378109.
6. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. 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. PMID: 28736337.
7. Czyżewska O., Ambroziak A.M., Zaleska- Żmijewska A. Epidemiology of eye surface disorders - review of selected clinical studies. *Ophthalmology* 2014; 3: 18-20.
8. Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Mar 30;52(4):1938-78. doi: 10.1167/iovs.10-6997c. PMID: 21450915; PMCID: PMC3072159.
9. Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol.* 2010;45:129-138. doi: 10.1159/000315026. Epub 2010 May 18. PMID: 20502033.
10. Chybała K., Ambroziak A., Kołodziejczyk W., Izdebska J. Dry eye syndrome in the course of Sjogren's Syndrome 2014; (3): 34-35.
11. Begley C, Simpson T, Liu H, et al. Quantitative analysis of tear film fluorescence and discomfort during tear film instability and thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Apr 12;54(4):2645-53. doi: 10.1167/iovs.12-11299. PMID: 23532523; PMCID: PMC3630819.
12. Rębała E, Ambroziak AM, Izdebska J.: Sex hormone and the surface of the eye. *Ophthalmology.* 2014; (3):21-25.
13. Golden MI, Meyer JJ, Patel BC. Dry Eye Syndrome. 2022 Nov 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29262012.
14. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface.* 2017 Jul;15(3):276-283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. PMID: 28736335.
15. Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Aug 19;17(8):e0271267. doi: 10.1371/journal.pone.0271267. PMID: 35984830; PMCID: PMC9390932.
16. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007 Mar;143(3):409-15. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.060. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17317388; PMCID: PMC1847608.
17. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003 Aug;136(2):318-26. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00218-6. PMID: 12888056.
18. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):438-510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011. Epub 2017 Jul 20. Erratum in: *Ocul Surf.* 2019 Oct;17(4):842. PMID: 28736340.
19. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736342.
20. Jones L, Downie LE, Korb D, et al TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):575-628. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736343.

21. Matossian C, McDonald M, Donaldson KE, et al. Dry Eye Disease: Consideration for Women's Health. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Apr;28(4):502-514. doi: 10.1089/jwh.2018.7041. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30694724; PMCID: PMC6482917.
22. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: A review. *Eur J Pharm Sci*. 2022 Aug 1;175:106206. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106206. Epub 2022 May 11. PMID: 35568107.
23. Essa L, Laughton D, Wolffsohn JS. Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms? *Cont Lens Anterior Eye*. 2018 Feb;41(1):60-68. doi: 10.1016/j.clae.2017.07.007. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28811095.
24. Mizunoe Y, Kobayashi M, Sudo Y, et al. Trehalose protects against oxidative stress by regulating the Keap1-Nrf2 and autophagy pathways. *Redox Biol*. 2018 May;15:115-124. doi: 10.1016/j.redox.2017.09.007. Epub 2017 Sep 20. PMID: 29241092; PMCID: PMC5730428.
25. Matsuo T, Tsuchida Y, Morimoto N. Trehalose eye drops in the treatment of dry eye syndrome. *Ophthalmology*. 2002 Nov;109(11):2024-9. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01219-8. PMID: 12414409.
26. Matsuo T. Trehalose versus hyaluronan or cellulose in eyedrops for the treatment of dry eye. *Jpn J Ophthalmol*. 2004 Jul-Aug;48(4):321-7. doi: 10.1007/s10384-004-0085-8. PMID: 15295655.
27. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):1922-9. doi: 10.1167/iovs.10-6997a. PMID: 21450913; PMCID: PMC3072157.
28. Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. *Jpn J Ophthalmol*. 1996;40(1):62-5. PMID: 8739501.
29. Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf*. 2009 Apr;7(2):78-92. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70299-9. PMID: 19383277.
30. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):1994-2005. doi: 10.1167/iovs.10-6997e. PMID: 21450917; PMCID: PMC3072161.
31. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol*. 2006 Sep;124(9):1286-92. doi: 10.1001/archoph.124.9.1286. PMID: 16966624.
32. Tsubota K. Short Tear Film Breakup Time-Type Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov 1;59(14):DES64-DES70. doi: 10.1167/iovs.17-23746. PMID: 30481808.
33. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011 May;151(5):792-798.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.032. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21310379.
34. Milner MS, Beckman KA, Luchs JL, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Jan;27 Suppl 1(Suppl 1):3-47. doi: 10.1097/01.icu.0000512373.81749.b7. PMID: 28099212; PMCID: PMC5345890.
35. Koktekir BE, Bozkurt B, Gonul S, et al. Effect of religious fasting on tear osmolarity and ocular surface. *Eye Contact Lens*. 2014 Jul;40(4):239-42. doi: 10.1097/ICL.000000000000044. PMID: 24874298.
36. Lindsley K, Matsumura S, Hatef E, Akpek EK. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;2012(5):CD005556. doi: 10.1002/14651858.CD005556.pub2. PMID: 22592706; PMCID: PMC4270370.