

مرکز تحقیقات
سلامت چشم بصیر

دوماهنامه مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر
شماره ۹۳ . سال بیستم . فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۲

پرتوبصیر



- ارتباط میان تزریقات مکرر داخل ویتره و خشکی چشم
- استفاده از NOV03 جهت درمان خشکی چشم همراه با اختلال عملکردی غدد میبومین
- پیاده‌روی و جلوگیری از ابتلا به دیابت
- معاینات چشمی و حفظ سلامتی
- مدل‌های یادگیری عمیق (Deep-Learning) ممکن است ناهنجاری‌های شبکیه را از تصاویر OCT استنتاج کنند
- خشکی چشم در ایران
- آخرین تازه‌های چشم پزشکی در نشست‌های علمی ماهیانه مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر

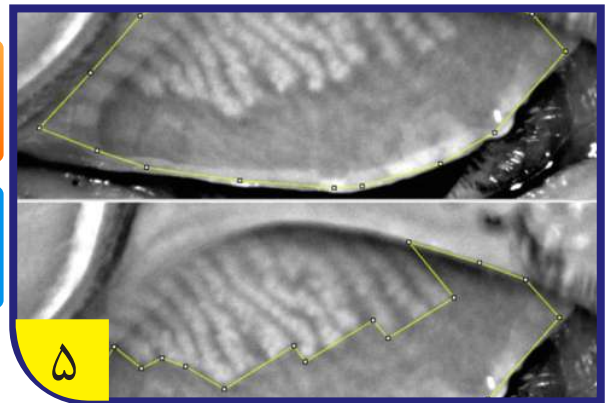
فهرست مطالب

- سخن سردبیر ۳
- ارتباط میان تزریقات مکرر داخل و پتره و خشکی چشم ۵
- استفاده از NOV03 جهت درمان خشکی چشم همراه با اختلال عملکردی غدد میومین ۱۲
- پیاپیاده روی و جلوگیری از ابتلا به دیابت ۲۲
- معاینات چشمی و حفظ سلامتی ۲۴
- مدل‌های یادگیری عمیق (Deep-Learning) ممکن است ناهنجاری‌های شبکیه را از تصاویر OCT استنتاج کنند ۲۶
- خشکی چشم در ایران ۲۷
- آخرین تازه‌های چشم پزشکی در نشست‌های علمی ماهیانه مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر ۳۲

شناسنامه

مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر
دو ماهنامه تخصصی چشم پزشکی بصیر
 سال بیستم، شماره ۹۳، فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۲
صاحب امتیاز: مرکز چشم پزشکی بصیر
مدیر مسئول: دکتر احمد شجاعی باغینی
سردبیر: دکتر محمد حافظ نوروزی زاده
شورای دبیران: دکتر امین ... نیک اقبالی، دکتر احمد شجاعی باغینی، دکتر گیتا غیائی، دکتر حسین محمد ربیع، دکتر بهرام عین اللهی، دکتر عباس ابوالحسنی، دکتر خسرو جدیدی، دکتر ساسان وجودی، دکتر محسن رمضان زاده، دکتر سید محمدعلی معلم، دکتر اردشیر پاپی، دکتر محسن رحمتی کامل، دکتر امیر خیری، دکتر سید جلیل نقیب، دکتر سید حسام هاشمیان، دکتر سید محمد مسعود شوشتریان، دکتر کوروش شیبانی، دکتر فرساد نوروزی زاده، دکتر محمد حافظ نوروزی زاده، دکتر حمیدرضا صفاپخش، فرهاد صحرایی، علی مرادی، سمیه مسگرها، حمیده صباغی، علیرضا جعفری، راحله مروج

همکاران این شماره
 دکتر سید هاشم خویی، دکتر فاطمه جعفری، مهندس فاطمه وفائی، الهه هرمزی، دکتر علی نظری نائینی، مهندس سید محمد هاشمی
تلفن: ۶۶۹۴۰۴۰۴ (۰۲۱)
پست الکترونیکی: info@behrc.ir
طراح و صفحه‌آرا: منصور عیوضی اینانلو
چاپخانه: چاپ دیجیتال ایران کهن
نشانی: تهران، بلوار کشاورز، خیابان جمالزاده شمالی، کوچه شیبانی، پلاک ۳، طبقه ۴



سخن سردبیر



دکتر محمدحافظ نوروزی زاده

برخوردار است. انجام این تصویربرداری با optical coherence tomography (OCT) به عنوان یک ابزار ارزشمند در screening قبل از عمل و تصمیم‌سازی برای جراحی ریفراکتیو قرنیه توصیه می‌شود. تصویربرداری و اندازه‌گیری ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه به روش‌های زیر انجام می‌شود:

- very high-frequency digital ultrasound (VHFDU)
- OCT
- confocal microscopy

در میان این روش‌ها، روش اول یا VHFDU اگر چه دشوار و سنگین است ولی بسیار دقیق محسوب می‌شود و روش رایج تصویربرداری با OCT است که یکی از معایب آن تداخل فیلم اشکی در این اندازه‌گیری است. کاربردهای بالینی تصویربرداری و اندازه‌گیری ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه شامل موارد زیر می‌باشند:

- early screening for keratoconus
- post refractive surgery follow-up monitoring برای تشخیص زودهنگام اکتازی قرنیه
- برای پلان درمانی enhancement هنگام انجام steepening برای ممانعت از خطر بروز apical syndrome پیش از hyperopic ablation
- در irregular astigmatism برای تشخیص ضخیم شدن جبرانی قرنیه که می‌تواند نامنظمی استرومای زیرین را مخفی نماید
- در trans-epithelial PRK تصویربرداری و اندازه‌گیری ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه در keratoconus suspects به چشم‌پزشکان در افتراق این بیماری از سایر موارد مانند آستیگماتیسم آسیمتریک و contact lens-induced warpage کمک می‌نماید. تشخیص زودهنگام و اولیه کراتوکونوس باعث remodeling اپی‌تلیوم قرنیه که ناحیه steepening را ماسکه

تصویربرداری از ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه

اپی‌تلیوم قرنیه متشکل از ۵-۷ لایه از سلول‌های اسکواموس غیرکراتنیزه است که به طور متوسط هر ۴ تا ۷ روز بازسازی یا regenerate می‌شود. این روند دائمی بازسازی از سلول‌های بنیادی در حال تکثیر صورت می‌گیرد. به عبارت دیگر حدود ۴ تا ۷ روز به طول می‌انجامد تا تمامی اپی‌تلیوم قرنیه به طور کامل تجدید گردد. بازسازی یا remodeling اپی‌تلیوم قرنیه در پاسخ به نامنظمی استرومای زیرین خود انجام می‌شود تا ناهمواری انحنای قرنیه را پوشش دهد و این امر موجب variation یا اختلاف در ضخامت نواحی مختلف اپی‌تلیوم قرنیه می‌شود. متوسط ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه $54 \pm$ میکرون است و به صورت طبیعی این ضخامت در ناحیه فوقانی قرنیه کم‌تر از ناحیه تحتانی و در ناحیه تمپورال نازک‌تر از ناحیه نازال است. در قرنیه‌های طبیعی ضخامت مرکز قرنیه بیش‌تر و محیط قرنیه نازک‌تر است و برعکس در قرنیه‌های مبتلا به کراتوکونوس اپی‌تلیوم قرنیه در ناحیه مرکزی و روی cone نازک‌تر بوده و در اطراف cone ضخیم‌تر است. چنین فرض می‌شود که سرعت تغییر در انحنای قرنیه برای ایجاد تغییر در ضخامت اپی‌تلیوم جبران تغییر انحنای با تغییرات بیش‌تری همراه است تا امکان جبران بیش‌تر روند remodeling وجود داشته باشد. این امر برای جبران و حفظ سطح کاملاً صاف در قرنیه صورت گرفته و به نظر می‌رسد توافق عمومی بر این است که تغییرات ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه بدنال جراحی کراتورفاکتیو همین موضوع باشد. البته همچنان مشخص نیست که آیا تغییر در ضخامت قرنیه و همچنین بیومکانیک این بافت نیز فاکتورهای مرتبط با ایجاد variation در ضخامت قرنیه باشند یا خیر.

تصویربرداری یا mapping از ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه چه در بیماری‌های قرنیه و چه در جراحی‌های ریفراکتیو از اهمیت بسزایی

اپی‌تلیوم قرنیه مورد حفاظت قرار داد. انجام درمان به روش surface ablation برای regularization سطح قرنیه در کراتوکونوس وضعیت قرنیه هر بیمار را به طور اختصاصی و بر اساس ضخامت اپی‌تلیوم آن قرنیه خاص برای طراحی ablation profile در نظر گرفته و به این ترتیب نتایج بینایی بهتری محتمل خواهد بود. نواحی مجاور intracorneal ring segment implant نیز افزایش ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه را نشان می‌دهند زیرا remodeling اپی‌تلیوم قرنیه تمایل به جبران ridge ایجاد شده دارد و نواحی روی cone برای منظم‌تر شدن سطح قرنیه توام با افزایش ضخامت اپی‌تلیوم خواهند بود.

نشان داده شده است که بدنال روش‌های tissue addition keratoplasty تغییر شکل یا remodeling اپی‌تلیوم روی ناحیه cone در چنین قرنیه‌هایی که حالت hyperprolate دارند منجر به نزدیک شدن ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه به میزان طبیعی در ماه سوم پس از عمل گردیده و به منظم‌تر شدن سطح قرنیه و امکان فیت شدن لنز تماسی در آینده کمک می‌کند. Epithelial basement membrane dystrophy با نامنظمی اپی‌تلیوم قرنیه و افزایش ضخامت آن مشخص می‌شود. بیماران مبتلا به خشکی چشم که به دنبال راهی برای انجام جراحی ریفراکتیو هستند از تصویربرداری و تعیین ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه سود خواهند برد زیرا remodeling اپی‌تلیوم در پاسخ به التهاب ناشی از خشکی چشم منتهی به افزایش ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه شده و به دنبال درمان این مشکل بهبود خواهد یافت. البته این مهم پس از کنترل کامل بیماری خشکی چشم قابل انجام خواهد بود.

در پایان و به عنوان نتیجه‌گیری، remodeling اپی‌تلیوم قرنیه در پاسخ به تغییرات انحنای قرنیه، پاتولوژی استرومای زیرین آن، بیماری‌های قرنیه و جراحی ریفراکتیو لیزری منجر به تغییر ضخامت اپی‌تلیوم می‌شود. همچنین تصویربرداری و یا به عبارتی نقشه‌برداری از اپی‌تلیوم به درمان اختلالات سطح قرنیه کمک خواهد نمود. این امر امکان مطالعات متعددی را برای اندازه‌گیری و ارزیابی ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه فراهم نموده و ویژگی‌های آن را در پلان جراحی ریفراکتیو و تشخیص پیشرفت بیماری اکتاتیک قرنیه معین ممکن و میسر می‌سازد.

باقی بقایتان

دکتر محمد حافظ نوروزی‌زاده

سردبیر

می‌کند دشوار است. Apical corneal epithelial thinning ناحیه steepening با ضخیم شدن دور این ناحیه ایجاد یک نمای "donut pattern" در تصاویر اپی‌تلیالی قرنیه می‌نماید و برای تشخیص زودهنگام کراتوکونوس characteristic است. در مقابل، در مصرف طولانی مدت لنز تماسی کاهش ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه در تمام نواحی مرکزی، پاراستنترال و میدپریفرال مشاهده می‌شود. مانیتورینگ تغییرات ضخامت اپی‌تلیوم در ناحیه اینفریور و پاراستنترال قرنیه در بیماران مبتلا به کراتوکونوس برای ارزیابی پیشرفت بیماری کمک‌کننده بوده و توصیه می‌شود.

بدنبال جراحی ریفراکتیو لیزری قرنیه کراتوسیت‌های فعال شده در استروما بر روند بعدی remodeling اپی‌تلیوم تاثیر گذاشته و می‌توانند منجر به هایپرپلازی اپی‌تلیوم توام با پاسخ شدید به صورت subepithelial haziness و ریگرشن ضعیفی چشم بیمار شود. تغییرات ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه متناسب با میزان preoperative spherical equivalent correction و عمق ablation بوده و نسبت عکس با اندازه optical zone دارد. هر چه optical zone کوچک‌تر و میزان اصلاح نزدیک‌بینی بیش‌تر باشد پاسخ اپی‌تلیوم قرنیه پس از عمل شدیدتر بوده و توام با افزایش بیش‌تر ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه خواهد بود.

remodeling اپی‌تلیوم قرنیه به عنوان یک عامل مهم و تاثیرگذار در ریگرشن قرنیه بعد از جراحی ریفراکتیو در نزدیک‌بینی شناخته شده است، به عبارت دیگر افزایش ضخامت اپی‌تلیوم در این موارد به مراتب بیش‌تر است. تغییرات شدید در انحنای مرکز قرنیه بدنال hyperopic ablation می‌تواند منجر به نازکی ضخامت اپی‌تلیوم ناحیه مرکزی قرنیه توام با افزایش ضخامت ناحیه پاراستنترال گردد و می‌تواند منجر به کاهش میزان hyperopic correction شود. تشخیص سندرم apical (که ویژگی اختصاصی آن افزایش بیش از ۲۵ میکرونی ضخامت مرکز اپی‌تلیوم قرنیه است) توسط steepening انحنای قرنیه توام با نازکی ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه در تصمیم‌سازی و برنامه درمان hyperopic ablation کمک‌کننده است. در مورد Transepithelial phototherapeutic keratectomy (TE-PTK) نیز نامنظمی‌های ماسکه (پوشانده) شده توسط اپی‌تلیوم قرنیه روش digital subtraction pachymetry به خدمت گرفته می‌شود تا به کمک پکی‌متری و تعیین ضخامت اپی‌تلیوم قرنیه ablation profile ایجاد شود و به این ترتیب می‌توان قرنیه را در برابر masking effects

ارتباط میان تزریقات مکرر داخل ویتره و خشکی چشم^۱

مترجم: دکتر علی نظری نائینی

۱۹/۵ بود (دامنه: ۱۳۲-۲). میانگین کاهش MG در پلک فوقانی ۱۹/۱٪ (SD، ۱۱/۳) در چشم‌های درمان شده و ۲۵/۵٪ (SD، ۱۴/۶) در چشم‌های مقابل که درمان نشده بودند (P= ۰/۰۰۱) بود. در مورد پلک تحتانی، مقدار میانه کاهش MG، در چشم‌های درمان شده ۱۷/۴٪ (IQR: ۹/۲۹-۴/۹) و در چشم‌های مقابل ۲۴/۵٪ (IQR: ۱۴/۲-۳۵/۲) بود (P< ۰/۰۰۱). میانگین BR در چشم‌های درمان شده ۱/۳۲ بود (SD: ۰/۴۶)، در حالی که این عدد در چشم مقابل ۱/۴۴ (SD: ۰/۴۵) بود (P= ۰/۰۱۷). میانه TMH در چشم‌های درمان شده، ۰/۳۶ میلی‌متر (IQR، ۰/۲۸-۰/۵۲) و در چشم‌های مقابل ۰/۳۲ میلی‌متر (IQR، ۰/۲۴-۰/۴۹) بود (P= ۰/۰۰۲). بین چشم‌های درمان شده و چشم‌های سمت مقابل، هیچ‌گونه تفاوتی از نظر NIBUT، TOsm، آزمون شیرمر، رنگ‌آمیزی قرنی، TBUT فلورسین، ME یا کیفیت میبوم وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: مشاهده شد که تزریقات مکرر anti-VEGF به صورت داخل ویتره همراه با استفاده از PVP-I قبل از عمل جراحی، باعث کاهش میزان از دست رفتن MG، افزایش حجم اشک و کاهش علائم التهاب در مقایسه با چشم‌های درمان نشده سمت مقابل در مبتلایان به nAMD شده بود. بنابراین، این رژیم ممکن است بر روی سطح چشم آثار مثبتی ایجاد نماید.

ورود anti-VEGF، انقلابی در درمان مبتلایان به nAMD ایجاد کرده است. در طی ۱۵ سال گذشته، اندیکاسیون‌های تزریقات داخل ویتره anti-VEGF (IVIs) به سرعت گسترش یافته و در حال حاضر IVI به شایع‌ترین روش داخل چشمی در سرتاسر جهان تبدیل شده است. تأثیرات ایجاد شده بر روی میزان دید و نیز تحمل و پذیرش دارو عالی بوده است، اما با توجه به سیر طبیعی بیماری‌های ماکولا، درمان anti-VEGF باید برای ماه‌ها و حتی سال‌ها و به دفعات تکرار شود. علی‌رغم آنکه گزارش‌های گسترده‌ای در مورد عوارض حاصل از این روش از جمله اندوفتالمیت استریل و عفونی وجود دارد، اما تعداد مطالعات مربوط به اثرات بلندمدت تزریقات مکرر این داروها بر روی سطح چشم اندک می‌باشد. با توجه به تعداد بالای این تزریقات و

دکتر آگنی مالمین، دکتر ویلد رام تامسس، دکتر پر تی. فورلند، دکتر آیاد زد. خان، دکتر هان بی. هتلند، دکتر ژیانگ ژون چن، دکتر اینگا-بریت کی. هوگن، دکتر تور پی. اوتهایم، دکتر وگارد ای. فورسا. **هدف:** بررسی اثرات تزریقات سریال داخل ویتره (IVIs) بر روی سطح چشم و غدد میبومین (MGs) در مبتلایان به nAMD که توسط anti-VEGF تحت درمان قرار گرفته‌اند.

طرح: مطالعه مشاهده‌ای کنترل شده و گذشته‌نگر. **شرکت‌کنندگان:** مبتلایان به nAMD که IVI یک‌طرفه توسط داروهای anti-VEGF دریافت کرده‌اند. چشم دیگر بیمار به عنوان کنترل مورد استفاده قرار گرفت.

روش‌ها: چشم بیمار از نظر ترشح اشک و نیز لایه‌های سطحی آن، یک‌بار ۴ هفته پس از IVI مورد معاینه قرار گرفت. یک پروتکل ضد عفونی قبل از IVI به وسیله PVP-I مورد استفاده قرار گرفت.

معیارهای نتایج اصلی به دست آمده: از بین رفتن غدد میبومین فوقانی و تحتانی، TMH^۲، نمره سرخ‌شدگی بولبار^۳، NIBUT^۴، TOsm^۵، آزمون شیرمر) رنگ‌آمیزی قرنی، TBUT^۶، قابلیت ترشح غدد میبومین^۷ و کیفیت میبوم.

نتایج: ۹۰ بیمار با میانگین سنی ۷۷/۵ سال (انحراف معیار [SD]، ۸/۴؛ دامنه: ۵۴-۹۵) در این مطالعه شرکت داشتند. میانه (median) تزریقات داخل ویتره در چشم‌های درمان شده برابر با

1 Malmin, A. Thomseth, V. M. Førland, P. T. Khan, A. Z. Hetland, H. B. Chen, X. ... & Forsaa, V. A. (2023). Associations between Serial Intravitreal Injections and Dry Eye. *Ophthalmology*, 130(5), 509-515.

2 Tear Meniscus Height

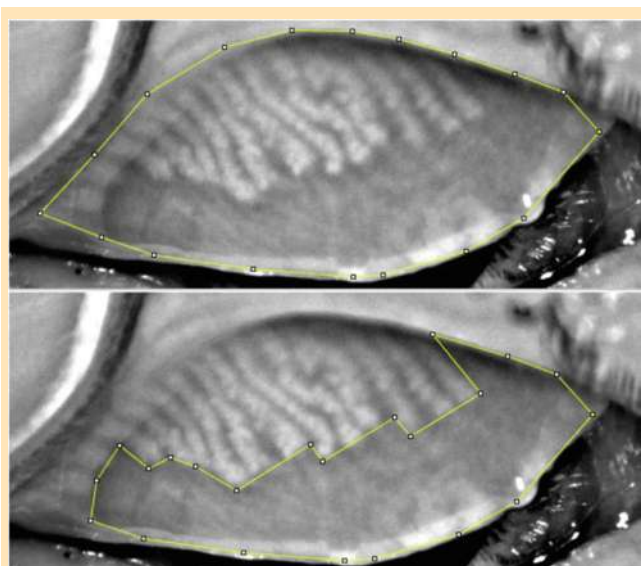
3 Bulbar Redness: BR

4 Noninvasive Tear Break-up Time

5 Tear Film Osmolarity

6 Fluorescein Tear Film Break-up Time

7 Meibomian expressibility: ME



شکل یک. آنالیز آتروفی MG با استفاده از ImageJ. عکس‌های بالایی و پایینی به ترتیب نشان‌دهنده نواحی غددی و dropout هستند.

- معیارهای کلینیکی

ارزیابی‌های سطح چشم در همه ابعاد انجام گرفت تا از این طریق تأثیرات ایجاد شده بر روی اندازه‌گیری‌های آتی به حداقل خود برسد: TMH، NIBUT و نمره BR با استفاده از ۵M Keratograph (Oculus Optikgerate GmbH) اندازه‌گیری شد. قرمزی ملتحمه بولبار (BR) یک معیار مهم جهت اندازه‌گیری پرخونی یا هایپرمی می‌باشد که بر اساس معیار صفر الی چهار انجام گرفت. TMH در پایین مرکز مردمک بر روی حاشیه تحتانی پلک اندازه‌گیری شد. جهت اندازه‌گیری NIBUT، به بیماران آموزش داده شده که قبل از متوقف کردن پلک زدن خود تا حداکثر زمان مقدور (حداکثر: ۲۴ ثانیه)، دو بار پلک بزنند و از هم گسیختگی فیلم اشکی به صورت خودکار توسط دستگاه تشخیص داده می‌شود. TOsm با استفاده از I-PEN Osmolarity System (I-MED Pharma Inc.) اندازه‌گیری شد. آزمون شیرمر مطابق با پروتکل استاندارد و بدون استفاده از بی‌حسی با استفاده از نوارهای استریل انجام گرفت. رنگ‌آمیزی قرنیه با استفاده از یک بیومیکروسکوپ دارای فیلتر کبالت آبی مورد ارزیابی قرار گرفت. یک قطره کوچک از محلول فلورسین سدیم ۲٪ با استفاده از یک میله شیشه‌ای به داخل تارس تحتانی چکانده شد و رنگ‌آمیزی فلورسینی قرنیه بر اساس معیار درجه‌بندی آکسفورد که از صفر تا پنج می‌باشد، ارزیابی شد. Fluorescein TBUT در فاصله زمانی بین یک پلک زدن کامل و ظهور اولین لکه خشک در

ماهیت تکرارشونده این نوع درمان، آگاهی از اثرات سطحی بالقوه آن امری منطقی می‌باشد. علاوه بر این، دو موضوعی که در ادامه بحث خواهد شد، باعث می‌شود تا به اهمیت آگاهی ما از این موضوع اضافه گردد. اولاً مشخص شده که ضد عفونی کردن سطح چشم قبل از انجام تزریقات با استفاده از PVP-I، اثر توکسیکی بر اپی‌تلیوم قرنیه دارد و ثانیاً مبتلایان به nAMD به علت سن بالا و وضعیت کلی سلامت چشم در معرض ابتلا به بیماری خشکی چشم (DED) هستند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات تزریقات مکرر IVI بر روی سطح چشم و غدد میومین (MGs) در مبتلایان به nAMD که تحت درمان با anti-VEGF قرار گرفته بودند، می‌باشد.

• روش‌ها

مبتلایان به nAMD که تزریق یک‌طرفه داخل ویتره داشته‌اند، در بخش چشم‌پزشکی بیمارستان دانشگاهی استوانگر در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته‌اند. Inclusion criteria شامل این موارد بودند: حداقل دو مورد قبلی از IVI در یک چشم، فواصل زمانی درمان مداوم از ۴ الی ۱۴ هفته و حداقل یک فاصله ۴ هفته‌ای بین آخرین تزریق داخل ویتره و ارزیابی‌های سطح چشم. Exclusion criteria شامل این موارد بودند: بیماری‌های پلک از جمله اکتروپسیون، انتروپسیون، تریکیازیس، پتوز و اختلالات حرکتی پلک ناشی از فلج صورت یا مصرف داروهای چشمی به استثنای ترکیبات اشک مصنوعی. تعداد قبلی IVI با استفاده از پرونده‌های الکترونیکی بیماران گردآوری شد. چشم بیماران جهت انجام IVI توسط بی‌حسی موضعی به صورت استاندارد آماده‌سازی شد: یک قطره از محلول چشمی تتراکایین هیدروکلراید ۱٪ فاقد مواد نگهدارنده (Minims, Bausch & Lomb, U.K. Inc.) و سپس یک قطره از محلول چشمی ۵٪ PVP-I (Betadine, Alcon) بر روی سطح چشم مورد استفاده قرار گرفت. حاشیه چشم، مژه‌ها و پوست دور چشم با PVP-I ۵٪ ضد عفونی شد. با استفاده از یک اسپیکولوم چشمی، قبل از آنکه IVI انجام شود، مجدداً از PVP-I در سطح چشم استفاده گردید. پس از تزریق، شستشوی ضد عفونی با سرم سالین انجام نشد و هیچ داروی موضعی پس از تزریق از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها یا لوپریکانت‌های چشمی که به طور روتین مورد استفاده قرار گرفته یا توصیه می‌شود، به کار برده نشد. پروتکل treat-and-extend مورد استفاده قرار گرفت.

این مطالعه از سوی «مسئول حفاظت داده‌ها» در بیمارستان دانشگاهی استوانگر و کمیته منطقه‌ای مربوط به «اخلاق در پژوهش‌های پزشکی و بهداشتی» مورد تأیید قرار گرفت و مطابق با اصول مندرج در «اعلامیه هلسینکی» اجرا گردید. مطالعه بر اساس موافقت شفاهی و مکتوب بیماران انجام شد و در سایت ClinicalTrials.gov (شناسه: NCT04458012) ثبت شد.

جدول یک. ویژگی‌های بیماران و تعداد تزریقات داخل ویتره

Patients	Total, n (%)	90 (100)
	Female, n (%)	43 (47.8)
	Age	77.5 (SD, 8.4; range 54–95)
Injections	Number, total	19.5* (range, 2–132; IQR, 10.75–41.50)
	Number, last 12 months	8* (range, 2–12; IQR, 5–10)
	Time interval most recent injection (weeks)	4* (range, 4–14; IQR, 4–8)

IQR = interquartile range; SD = standard deviation.

*Median.

۱۳ بیمار (۱۴٪) ذکر کرده بودند که از لوبریکانت‌های اشک مصنوعی به طور منظم در هر دو چشم استفاده می‌کردند. در جدول یک خلاصه‌ای از ویژگی‌های بیماران درج گردیده است.

کیفیت تصاویر میوگرافی در مورد پلک‌های تحتانی هر دو چشم در ۷۹ بیمار (۸۸٪) و در مورد پلک فوقانی در ۳۳ بیمار (۳۷٪) جهت تفسیر مناسب و کافی بود. میانگین کاهش MG در پلک فوقانی، ۱۹/۱٪ (SD: ۱۱/۳) در چشم‌های درمان شده و ۲۵/۵٪ (SD: ۱۴/۶) در چشم‌های درمان نشده مقابل بود ($P=0/001$) (شکل دو و سه). در مورد پلک تحتانی، میانگین کاهش MG در چشم‌های درمان شده برابر با ۱۷/۴٪ (IQR: ۹/۹–۲۹/۴) و در چشم‌های سمت مقابل برابر با ۲۴/۵٪ (IQR: ۱۴/۲–۳۵/۲) بود ($P<0/001$). میانگین امتیاز BR در چشم‌های درمان شده، ۱/۳۲ (SD: ۰/۴۶) بود در حالی که این عدد در چشم‌های سمت مقابل، ۱/۴۴ (SD ۰/۴۵) بود ($P=0/017$). مقدار میانگین TMH در چشم‌های درمان شده، ۰/۳۶ میلی‌متر (IQR: ۰/۲۸–۰/۵۲) و در چشم‌های سمت مقابل، ۰/۳۲ میلی‌متر (IQR: ۰/۲۴–۰/۴۹) بود ($P=0/20$) (شکل S۴، قابل دسترس در سایت www.aaajournal.org می‌باشد). هیچ اختلافی میان چشم‌های درمان شده و چشم‌های سمت مقابل از نظر NIBUT، TOsm، آزمون شیرمر، رنگ آمیزی قرنیه، Fluorescein TBUT، ME یا کیفیت میبوم وجود نداشت (جدول دو). جهت آزمون کردن رابطه میان تعداد IVI ها و تفاوت‌های موجود در پارامترهای سطحی چشم در چشم‌های درمان شده و چشم سمت مقابل، یک آنالیز اکتشافی (exploratory analysis) انجام شد. هیچ ارتباط قابل ملاحظه و چشم‌گیری وجود نداشت مگر در مورد آزمون شیرمر که ضریب همبستگی پیرسون در آن، ۰/۲۱–۰/۴۰ الی ۰/۰۱– و CI ۹۵٪ ($P=0/049$) و ضریب همبستگی اسپیرمان، ۰/۲۴– ($P=0/03$) بود (جدول S۳، قابل دسترس در سایت www.aaajournal.org می‌باشد).

precorneal tear film ثابت گردید. عملکرد غدد میبومین در پلک تحتانی از طریق وارد آوردن فشار متوسط بر روی حاشیه پلک تحتانی با استفاده از یک سواب پنبه‌ای مورد ارزیابی قرار گرفت و از طریق بیومیکروسکوپی مشاهده شد. ME بر اساس تعداد غدد میبومین ترشحاتی در میان ۵ غده مرکزی با استفاده از یک معیار چهار نمره‌ای (صفر: ۵ غده ترشحاتی؛ یک: ۴–۳ غده ترشحاتی؛ ۲: دو-۱ غده ترشحاتی؛ سه: هیچ غده ترشحاتی) ارزیابی گردید. کیفیت میبوم در هر غده بر اساس یک معیار چهار نمره‌ای (صفر: روشن؛ یک: ابری و تیره؛ دو: گرانولار؛ سه: خمیردندانی) ارزشیابی شد و یک نمره تجمعی و نمره میانگین برای ۸ غده مرکزی محاسبه گردید (محدوده نمره تجمعی: ۰–۲۴). میوگرافی به وسیله ΔM keratograph انجام شد و از بین رفتن MG با استفاده از نرم‌افزار ImageJ مشخص شد (شکل یک). میزان آتروفی MG به این صورت محاسبه شد: $(\text{Area Dropout/ Area Tarsal Plate} \times 100\%)$. ارزیابی کنندگان باتوجه به چشمی که در آن تزریق داخل ویتره انجام شده، ماسکه شده بودند.

- آنالیز آماری

آنالیز آماری با استفاده از SPSS (SPSS Inc.) انجام شد. Boxplot با استفاده از R studio (R 4.1.2) و بسته‌های ggplot2:R و ggpubr تهیه شد. داده‌های توصیفی به صورت میانگین بعلاوه منهای انحراف معیار (SD) گزارش گردید. متغیرهای کمی و دارای توزیع غیرطبیعی با استفاده از میانگین و IQR توصیف گردید. اختلاف‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-و یک از نظر توزیع نرمال آزمون گردید. در مورد داده‌های با توزیع نرمال، جهت تشخیص اختلاف‌های موجود میان چشم‌های درمان شده و درمان نشده از آزمون (paired-sample t test) استفاده شد. در مورد داده‌هایی که توزیع غیرطبیعی داشتند، آزمون Wilcoxon signed-rank مورد استفاده قرار گرفت. به منظور محاسبه رابطه میان تعداد تزریقات داخل ویتره انجام شده و تفاوت‌های موجود در پارامترهای سطحی چشم در چشم‌های درمان شده و چشم سمت مقابل، از روابط پیرسون و اسپیرمان استفاده گردید. در تمامی آنالیزها، در صورتی که P دوطرفه کمتر از ۰/۰۵ بود ($P<0/05$)، به عنوان پارامتر آماری معناداری در نظر گرفته می‌شد.

* نتایج

۹۰ بیمار با میانگین سنی ۷۷/۵ سال (SD: ۸/۴) دامنه ۹۵–۵۴ (سال) در این مطالعه شرکت داشتند. ۴۷ نفر از بیماران (۵۲٪) مرد بودند. میانگین دفعات تزریق داخل ویتره در چشم‌های درمان شده، ۱۹/۵ بود (دامنه: ۲–۱۳۲؛ IQR: ۱۰/۷۵–۴۱/۵۰). تعداد میانگین IVI های دریافت شده طی ۱۲ ماه گذشته، ۸ عدد (دامنه: ۱۲–۲) بود. میانگین فاصله زمانی بین جدیدترین IVI، ۴ هفته بود (دامنه: ۱۴–۴).

جدول دو. تفاوت‌های موجود در مورد پارامترهای سطح چشم بین چشم‌های درمان شده و چشم‌های سمت مقابل.

	Treated Eyes	Fellow Eyes	95% CI Difference	n	P Value
BR score	1.32 (0.46)	1.44 (0.45)	0.12 [0.02-0.22]	88	0.017
Average NIBUT (sec)	13.6 (5.7)	13.5 (6.1)	-0.11 [-1.44 to 1.21]	81	0.87
Upper eyelid MG loss (%)	19.1 (11.3)	25.5 (14.6)	6.39 [2.65-10.13]	33	0.001
Lower eyelid MG loss (%)	17.4 (9.4-29.9)	24.5 (14.2-35.2)	7.35 [5.90-9.20]	79	<0.001
Fluorescein TBUT (sec)	6 (4-12)	7 (4-12)	1.0 [0.0-2.0]	85	0.92
First NIBUT (sec)	6.3 (3.8-14.8)	6.3 (3.3-11.6)	3.25 [1.72-4.97]	81	0.63
TMH (mm)	0.36 (0.28-0.52)	0.32 (0.24-0.49)	0.08 [0.03-0.19]	90	0.02
Corneal staining (Oxford score)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.00 [0.00-0.00]	88	0.69
Osmolarity (mOsm/l)	327 (303-334)	319 (303-327)	15.5 [10.0-22.0]	69	0.11
Schirmer test (mm)	9 (5-16)	7 (5-16)	2.0 [1.0-3.0]	87	0.42
ME	0 (0-1)	0 (0-1)	0.00 [0.00-0.00]	82	0.32
Meibum quality	0 (0-2)	0 (0-2)	0.00 [0.00-0.00]	80	0.30

BR = bulbar redness; CI = confidence interval; ME = meibomian gland expressibility; MG = meibomian gland; NIBUT = noninvasive tear film break-up time; TBUT = tear film break-up time; TMH = tear meniscus height.

Mean values with SDs and *median values with interquartile range. Boldface indicates statistical significance.

• بحث

به غلظت PVP-I نیز بستگی دارد. برخلاف مطالعات قبلی، در مطالعه ما هیچ‌گونه تفاوتی از نظر اپی‌تلیوپاتی بین چشم‌های درمان شده و چشم‌های سمت مقابل یافت نگردید. این یافته ممکن است به علت برطرف شدن نشانه‌های عینی بیماری (objective) در اثر طولانی بودن فاصله زمانی تزریق تا معاینه باشد و ما حدس می‌زنیم که شاید رنگ گرفتن قرنیه بلافاصله بعد از تزریق ممکن است شدیدتر و قوی‌تر باشد.

بهداشت پلک‌ها، بخشی از درمان توصیه شده برای التهاب مزمن حاشیه پلک از جمله اختلال عملکرد غدد میبومین (Meibomian Gland Dysfunction: MGD) و بلفاریت خلفی می‌باشد و یک مکانیسم احتمالی در مورد اثر مثبت بر روی غدد میبومین و بهداشت سطح چشم ممکن است این باشد که استفاده مکرر از PVP-I از طریق ویژگی‌های قوی آنتی‌میکروبی خود، جمعیت ارگانیسیم‌های هم‌زیست را کاهش می‌دهد. در بلفاریت مشاهده شده است که در فلور میکروبی نرمال چشم تغییراتی رخ داده و مشخص گردید که با افزایش فلور باکتریایی، دانسیته گابلت سل‌ها کاهش یافته است. در مطالعه‌ای که توسط Jiang و همکاران بر روی میکروبیوم ۱۴۰ چشم انجام گرفت مشخص گردید که وقتی که شدت MGD افزایش می‌یابد، ترکیب میکروبیوم پیچیده‌تر شده و تعداد باکتری‌ها افزایش می‌یابد.

* Anti-VEGF

موضوع دیگری که باید در نظر داشت، این است که آیا anti-VEGF خود می‌تواند بر روی پارامترهای خشکی چشم تأثیرگذار باشد یا نه. VEGF، فاکتور اصلی است که آنژیوژنز را در فرایندهای فیزیولوژیکی متعددی تنظیم کرده و می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور

برخلاف فرضیه ما مبنی بر اینکه IVI مکرر ریسک DED را افزایش می‌دهد، مطالعه ما نشان داد که مقادیر پارامترهای مختلف مربوط به خشکی چشم در چشم‌های درمان شده به وسیله IVI در مقایسه با چشم‌های درمان نشده سمت مقابل، بهتر و مناسب‌تر بود. این امر، سؤال را ایجاد می‌کند: آیا IVI مکرر ممکن است تأثیر مثبتی بر روی سطح چشم داشته باشد و در آن صورت در چنین حالتی، مکانیسم‌های دخیل در این امر چیست؟ مهم‌ترین فرضیه‌های بارز و مشخص، یکی از این دو مورد می‌باشد: یک- تأثیر استفاده مکرر از PVP-I که دارای ویژگی‌های آنتی‌باکتریال می‌باشد که می‌تواند در مقابل آسیب‌های سطحی چشم ناشی از بیماری‌های حاشیه پلک‌ها محافظت ایجاد کند و یا دو- نقش VEGF که مدیاتور شناخته شده در پاسخ‌های التهابی می‌باشد.

- اپی‌تلیوپاتی

اندوفتالمیت، یکی از عوارض جانبی درمان anti-VEGF می‌باشد که بیش از هر چیزی از آن ترس و واکنش وجود دارد. قبل از انجام هر IVI جهت به حداقل رساندن خطر اندوفتالمیت، سطح چشم به صورت سیستماتیک ضد عفونی می‌گردید. استفاده از PVP-I به علت طیف آنتی‌میکروبی وسیع آن و فعالیت آن علیه اکثر باکتری‌های گرم - مثبت و گرم - منفی (از جمله رده‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها و مواد ضد عفونی کننده)، قارچ‌ها، کیست‌های آمیبی، هاگ‌ها، ویروس‌ها و پروتوزوئرها، به عنوان یک ماده ضد عفونی کننده، مناسب و مورد علاقه می‌باشد. اثرات توکسیک PVP-I بر روی قرنیه هم در مدل‌های انسانی و هم در مدل‌های خرگوشی نشان داده شده و این ماده سبب وارد آمدن آسیب شدیدی به اپی‌تلیوم قرنیه می‌گردد که این آسیب

بر MG تأثیر داشته باشد. مقایسه به روش (paired comparison) با استفاده از چشم مقابل به عنوان یک کنترل - که در مطالعه ما نیز به کار گرفته شد - راهکار مؤثری جهت مقایسه اثرات درمان‌های یک‌طرفه بر روی بیماری‌های چشمی دوطرفه مانند آتروفی MG می‌باشد. همچنین بیماران شرکت‌کننده در مطالعه قبلی پس از هر تزریق، moxifloxacin موضعی (۶بار در روز برای ۱۰ روز) مصرف کردند و این امر منجر به آن شد که تعداد روزهای مصرف آنتی‌بیوتیک موضعی به طور متوسط بالای ۱۵۰ روز باشد. بیماران تحت بررسی در مطالعه ما پس از عمل جراحی، داروی موضعی دریافت نکردند. در مطالعه‌ای که توسط Ulutas و Yener بر روی ۴۹ بیماری که به علت اختلالات عروقی شبکیه IVI دریافت می‌کردند انجام شده بود، هیچ‌گونه تأثیر قابل ملاحظه‌ای از سوی IVI بر روی پارامترهای خشکی چشم یافت نگردید. همچنین، در بیماران شرکت‌کننده در مطالعه ما، به طور میانگین فقط ۴ تزریق انجام شده بود و MG مورد ارزیابی قرار نگرفتند.

• حجم اشک

منیسک اشک (Tear meniscus) نقش یک مخزن اشک را ایفا می‌کنند که مایع مورد نیاز برای فیلم اشکی قدام قرنیه (precorneal) را تأمین می‌کند: این صفحه با هر بار پلک زدن از نو تشکیل می‌شود. TMH به صورت خطی با حجم اشک مرتبط می‌باشد و معیار مفید و مناسبی در DED می‌باشد. ما متوجه شدیم که TMH در چشم‌های تزریق شده در مقایسه با چشم‌های سمت مقابل که تزریق دریافت نکرده بودند، افزایش یافته بود. این یافته ما با مطالعه‌ای که توسط Dohlman و همکاران انجام شد و در آن علایم و یافته‌های بیماری سطح چشم در ۲۰ بیماری که IVI مکرر دریافت می‌کردند مورد ارزیابی قرار گرفته بود، تطابق و همخوانی داشت. در این مطالعه مشاهده شد که آسمولاریتی اشک به موازات افزایش تعداد تزریقات در سال، به صورت متناقضی کاهش یافته بود. نویسندگان پیشنهاد کردند که ماهیت تشدید شونده PVP-I ممکن است باعث تحریک واحد عملکردی لاکریمال شده و از این طریق حجم اشک افزایش یابد. با این وجود، در مطالعه ما علی‌رغم افزایش حجم در منافذ پلک، تفاوتی از نظر TOsm بین چشم‌های درمان شده و درمان نشده یافت نگردید.

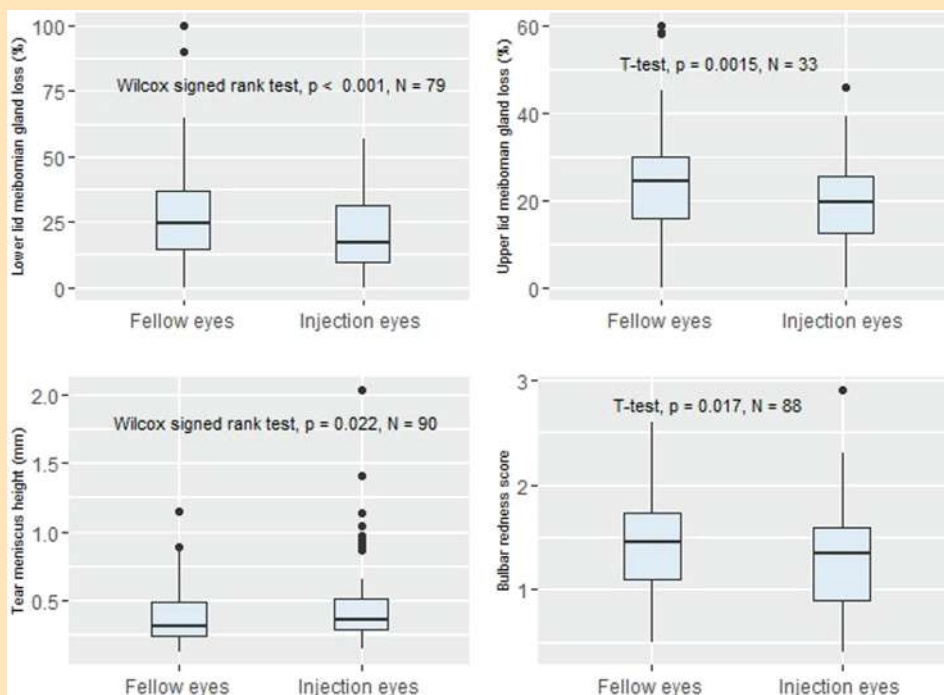
• سرخ‌شدگی

قرمزی ملتحمه بولبار، یک پاسخ غیراختصاصی چشم ناشی از اتساع عروق خونی ملتحمه یا قسمت قدامی اسکلرا بوده و یک ویژگی بارز و برجسته سوزش چشم می‌باشد. هم MGD و هم DED باعث هایپرمی می‌شوند. برخلاف انتظار، ما متوجه شدیم که در چشم‌های درمان شده به وسیله IVI، نمره قرمزی در مقایسه با چشم‌های درمان نشده پایین‌تر بود. این یافته مطرح‌کننده این نکته است که در

Proinflammatory^۱، باعث آزادسازی و ترشح سائتوکین‌های ایجادکننده التهاب از جمله اینترلوکین ۶ و ۸ و $TNF-\alpha$ شود. مشاهده گردیده که میزان VEGF در اشک مبتلایان به DED در مقایسه با کنترل‌های سالم به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته و Jiang و همکاران نشان دادند که تزریق bevacizumab (یک داروی anti-VEGF) به داخل غدد میبومین مبتلایان به MGD، پارامترهای خشکی چشم از قبیل واسکولاریتی حاشیه پلک، قرمزی ملتحمه و TBUT را بهبود بخشیدند. هایپرمی خلف حاشیه پلک همراه با تلانژکتازی و افزایش واسکولاریتی، یک ویژگی پاتولوژیک می‌باشد که در بیش از ۶۰ درصد از مبتلایان به MGD علامت‌دار مشاهده می‌شود و هر چند که جذب سیستمیک anti-VEGF پایین می‌باشد، اما نمی‌توان تأثیر بالقوه بر روی بافت‌های مجاور را نادیده گرفت. ممکن است مکانیسم این کار و مکانیسم موجود در مورد نوردرومانی شدید پالس‌دار، شبیه به یکدیگر باشند؛ در این روش درمانی جدید جهت MGD، نوری با طول موج بالا جهت ایجاد ترومبوز داخل عروقی در عروق کوچک خونی احاطه‌کننده MG و تلانژکتازی حاشیه پلک مورد استفاده قرار می‌گیرد و از این طریق میزان مدیاتورهای پیش‌برنده التهاب که در خشکی چشم دخیل می‌باشند، کاهش می‌یابد.

• غدد میبومین

غدد میبومین، غدد سبابه‌ای می‌باشند که در داخل صفحه تارس پلک‌های فوقانی و تحتانی جای داشته و از آن‌ها میبومی ترشح می‌شود که صفحه لیپیدی لایه اشک در قسمت قدام قرنیه را تشکیل می‌دهد. اختلال در ترشح MG علایم خشکی چشم را ایجاد می‌کند، زیرا فرایند جلوگیری از تبخیر فراوان لایه آبدار و اثر لوبریکان بر روی پلک‌ها در حین پلک زدن فرد، مختل می‌گردد. تصور می‌شود که افزایش سن یکی از مؤثرترین ریسک فاکتورها برای از دست رفتن غدد میبومین باشد. ما به شکل جالب توجهی متوجه شدیم که در چشم‌های درمان شده به وسیله IVI، مقدار آتروفی MG در مقایسه با چشم‌های درمان نشده سمت مقابل کم‌تر بود. این پدیده می‌تواند ناشی از کاهش مداوم و پایدار التهاب در منافذ پلک پس از انجام این نوع درمان و به دنبال استفاده از PVP-I یا داروی anti-VEGF ایجاد شده باشد و ممکن است منجر به کاهش آتروفی MG گردد. داده‌های متفاوتی در مورد اثرات درمان anti-VEGF بر روی سطح چشم گزارش گردیده است. Polat و همکاران بر اساس مطالعه‌ای که بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به AMD و ادم ماکولای دیابتیک که تحت درمان با IVI قرار داشتند، انجام گرفته بود متوجه شدند که میزان کاهش MG چشم‌گیر می‌باشد. در عین حال، این پدیده با ۲۸ کنترل سالم، مشابه و قابل مقایسه بود و دیابت نیز ممکن است



شکل دو. اختلاف‌های موجود میان چشم‌های تزریق شده و چشم‌های مقابل از نظر میزان کاهش MG در پلک فوقانی و تحتانی، TMH و نمرات BR. چهار ضلعی‌ها، نشان‌دهنده میانه و IQR بوده، ستون‌های خطا (error bars) نشان‌دهنده محدوده و نقطه‌ها مشخص‌کننده outliers (مقادیر غیر متعارف و غیر طبیعی) می‌باشند.

مناطق تارسال و amebomian gland dropout به صورت نیمه خودکار با استفاده از نرم‌افزار ImageJ اندازه‌گیری شدند. هرچند که آنالیز نیمه عینی (Semi-Objective) از MG dropout در مقایسه با نمرده‌هی میوم به نحو ذهنی (subjective meiboscore)، از نظر هماهنگی و سازگاری intraobserver و interobserver بهتر و عالی‌تر می‌باشد، اما واریانس (پراکنش) کیفیت تصاویر و کمیت‌پذیری کردن ذهنی (subjective) توسط فرد مشاهده‌کننده، قابلیت تکرارپذیری اندازه‌گیری‌ها را ممکن است محدود نماید. تعداد پایین تصاویر قابل درجه‌بندی تهیه شده از MG در پلک‌های فوقانی به صورت بالقوه می‌تواند بایاسی را ایجاد کند؛ زیرا برگرداندن پلک‌های دچار بلغاریت شدید ممکن است سخت‌تر باشد. با این وجود، منطقی است که این‌طور فرض کنیم که تغییرات ایجاد شده در پلک‌های فوقانی و تحتانی تا حدی به یکدیگر شبیه می‌باشند و علی‌رغم پایین بودن تعداد تصاویر، یافته‌های به دست آمده در پلک‌های فوقانی با یافته‌های مربوط به پلک‌های تحتانی مساوی و مشابه می‌باشد. با توجه به آسیب اپی‌تلیالی در سطح چشم، رنگ‌آمیزی با لیزامین سبز

چشم‌های تزریق شده، شدت التهاب در مقایسه با چشم‌های سمت مقابل کم‌تر بود. همچنین هر چند که از نظر آماری معنادار هم نبود، مقادیر مربوط به سایر پارامترهای اشکی از قبیل NIBUT و آزمون شیرمر در چشم‌های درمان شده در مقایسه با چشم‌های سمت مقابل به سمت مقادیر سالم‌تری نیز متمایل و متوجه بود.

نقاط قوت مطالعه فعلی از این قرار می‌باشد: اولاً بیماران، کنترل‌های خودشان نیز بودند و لذا از بایاس‌های (سوگیری‌های) محیطی و دارویی اجتناب می‌گردد. ثانیاً، تعداد بالای تزریقات در مقایسه با سایر مطالعات، احتمال تشخیص عوارض ثانویه IVI را افزایش می‌دهد. ثالثاً، در این مطالعه پس از تزریق، از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی یا لوپریکانت‌ها استفاده نمی‌گردد. ما از این طریق، از سوگیری احتمالی در خصوص التهاب سطحی چشم ناشی از مواد نگه‌دارنده موجود در داروهای موضعی و بهبودی احتمالی وضعیت سطح چشم بر اثر استفاده از لوپریکانت‌ها جلوگیری به عمل می‌آوریم.

• محدودیت‌های مطالعه

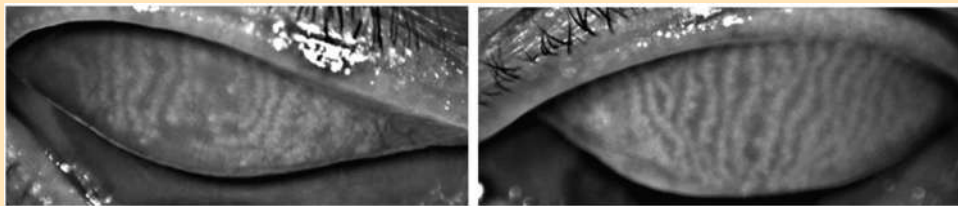
مطالعه انجام شده دارای محدودیت‌ها و نقاط ضعفی نیز می‌باشد.

و مقدماتی در نظر می‌گیریم و دیگران را تشویق به انجام چنین تحقیقاتی می‌کنیم.

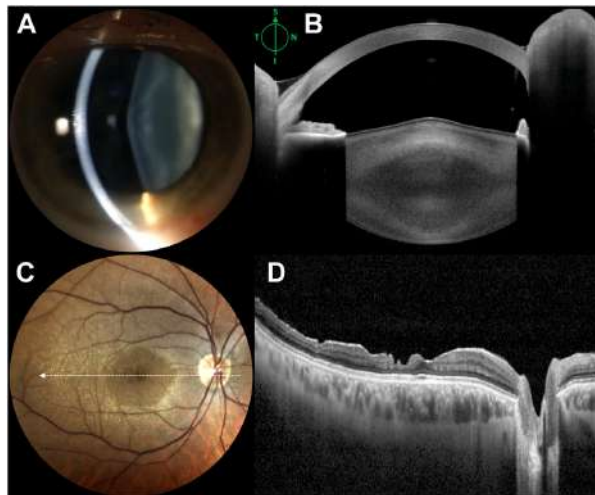
نتیجه‌گیری

مطالعه ما سؤالاتی را در خصوص اثرات محافظتی احتمالی IVI مکرر بر روی سطح چشم مطرح می‌سازد. ضروری است جهت تأیید یافته‌های ما و شناسایی مکانیسم‌های موجود مطالعات آینده‌نگر بیش‌تری انجام پذیرد.

می‌تواند اپی‌تلیوپاتی احتمالی ملتحمه را مشخص نماید، اما در این مطالعه از این تکنیک استفاده نگردید. نقطه ضعف دیگر این است که این مطالعه، از نوع مشاهده‌ای و گذشته‌نگر بوده و در نتیجه ما نمی‌توانیم یک رابطه علیتی را میان IVI و پارامترهای خشکی چشم برقرار و ثابت نماییم و صرفاً همراهی‌هایی را توضیح داده و فرضیه‌هایی را مطرح خواهیم کرد. با توجه به آمار به دست آمده، افزایش میزان خطای Family wise در آنالیزهای آماری گزارش شده کنترل نگردید. ما در کل این مطالعه را یک مطالعه نسبتاً ابتدایی



شکل سه. تصویر میبوگرافی گرفته شده با اشعه مادون‌قرمز از پلک‌های فوقانی یک بیمار ۷۲ ساله که ۶۸ عدد IVI در چشم چپ خود دریافت کرد (عکس راست). عکس سمت چپ نشان‌دهنده چشم مقابل می‌باشد.



Anterior Segment and Macular OCT in Alport Syndrome

The authors examined a 48-year-old White man with genetically confirmed diagnosis of X-linked Alport syndrome. His vision was 20/25 Snellen in both eyes, while anterior segment examination revealed bilateral anterior lenticonus (A). High-resolution swept-source anterior segment OCT (Anterion, Heidelberg Engineering) showed anterior bulging of the lens in greater detail (B). Fundus photography documented peri-macular dot-and-fleck retinopathy giving rise to the typical “lozenge-sign” (C, Eidon, Centervue) caused by the hyper-reflectivity and thickening of the internal limiting membrane. Widefield OCT revealed macular temporal thinning and irregular depletion of inner retinal layers with preservation of outer retina, which is known as “staircase-foveopathy” (D) (Magnified version of Fig A-D is available online at www.aaojournal.org).

CHIARA ZAFFALON, MD^{1,2}
FRANCESCO ROMANO, MD²
ANNA PAOLA SALVETTI, MD²

¹Ophthalmic Unit, Department of Neurosciences, Biomedicine and Movement Sciences, University of Verona, Verona, Italy; ²Eye Clinic, Department of Biomedical and Clinical Science, Luigi Sacco Hospital, University of Milan, Milan, Italy

استفاده از NOV03 جهت درمان خشکی چشم همراه با اختلال عملکردی غدد میبومین

improvement from baseline was significantly greater ($P < 0.001$) with NOV03 versus saline for tCFS (least square [LS] mean treatment difference, e0.97; 95% confidence interval [CI]: e1.40, e0.55) and VAS dryness score (e7.6; 95% CI: e11.8, e3.4). Improvement from baseline also significantly ($P < 0.01$) favored NOV03 on all key secondary end points: LS mean treatment difference (95% CI) was e4.7 (e8.2, e1.2) for VAS dryness score at week 2, e0.6 (e0.9, e0.2) for tCFS at week 2, e5.5 (e9.5, e1.6) for VAS burning or stinging score at week 8, and e0.2 (e0.4, e0.1) for cCFS at week 8. Most ocular adverse events (AEs) were mild in severity; no serious ocular AEs occurred. One patient discontinued NOV03 because of an AE (eye irritation).

Conclusions: In patients with DED associated with MGD, NOV03 demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements versus hypotonic saline in signs and symptoms of DED and was well tolerated.

Financial Disclosure(s): Proprietary or commercial disclosure may be found after the references. *Ophthalmology* 2023;130:516-524 a 2023 by the American Academy of Ophthalmology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

بیماری خشکی چشم (DED) یک اختلال شایع سطح چشم می‌باشد که دارای دو زیر گروه اصلی است: DED از نوع کمبود بخش آبکی اشک که در آن ترشح اشک کاهش یافته و نوع تبخیری DED که ناشی از تبخیر زیاده از حد اشک است. میزان شیوع این زیر گروه‌ها مشابه یکدیگر نیست. برآوردهای انجام شده مطرح‌کننده آن است که نوع ناشی از کمبود بخش آبکی اشک، فقط در ۱۰ الی ۱۵ درصد از مبتلایان DED ایجاد می‌گردد. در واقع، اکثریت موارد DED در اصل از نوع تبخیری بوده یا اینکه دربرگیرنده یک جزء تبخیری است و علت اصلی و اولیه این نوع از DED اختلال عملکرد غدد میبومین

(نتایج مطالعه تصادفی‌ساز شده GOBI فاز ۳)^۱

مترجم: دکتر علی نظری نائینی

دکتر ژوزف تابر، دکتر گرگ جی. بردی، دکتر دیوید ال. ویرتا، دکتر سانجا کروسر، دکتر جیسون ال. ویتیتوف، به نمایندگی از گروه مطالعاتی GOBI.

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of NOV03 (perfluorohexyloctane) ophthalmic drop in patients with dry eye disease (DED) associated with meibomian gland dysfunction (MGD).

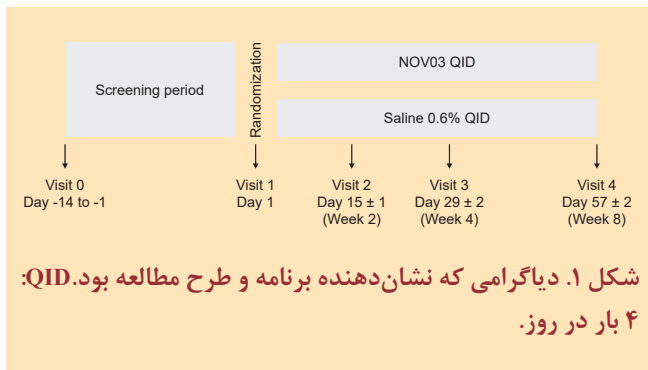
Design: Eight-week, phase 3, multicenter, randomized, double-masked, saline-controlled study. **Participants:** Adults 18 years with a history of DED for 6 months, tear film breakup time of 5 seconds, Schirmer I test (without anesthesia) score 5 mm, MGD score 3 (0e15 scale), and total corneal fluorescein staining (tCFS) score 4 and 11 (0e15 National Eye Institute [NEI] scale).

Methods: Patients were randomized 1:1 to NOV03 or hypotonic (0.6%) saline 4 times daily. **Main Outcome Measures:** The primary sign and symptom end points were change from baseline in tCFS and eye dryness score (0e100 visual analog scale [VAS]) at week 8. Key secondary end points were change from baseline in eye dryness score at week 2, tCFS at week 2, eye burning or stinging score (0e100 VAS) at week 8, and central corneal fluorescein staining (cCFS; 0e3 NEI scale) at week 8.

Results: Of the 599 patients randomized, 597 were treated (NOV03, n 1/4 303; saline, n 1/4 294). At week 8,

Results: Of the 599 patients randomized, 597 were treated (NOV03, n 1/4 303; saline, n 1/4 294). At week 8,

1 Tauber, J. Berdy, G. J. Wirta, D. L. Krösser, S. Vittitow, J. L. Alpern, L. M. ... & Zimmer, D. V. (2023). NOV03 for dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: results of the randomized phase 3 GOBI study. *Ophthalmology*, 130(5), 516-524.



نیمه فلورینه) می‌باشد، در حال حاضر به عنوان یک داروی موضعی جهت درمان خشکی چشم همراه با MGD توسط FDA در ایالات متحده در دست بررسی و مطالعه می‌باشد. NOV03 به علت کشش سطحی پایین خود، در سطح چشم به سرعت پخش می‌شود؛ همچنین این دارو به علت آن که اندکس انکساری (refractive) آن شبیه به اندکس آب می‌باشد، در مقایسه با داروهای با پایه ژلی یا پمادی اختلافات بینایی مختصری ایجاد می‌کند. پس از آن که در چشم خرگوش‌ها از NOV03 استفاده شد، در ظرف ۶ ساعت در اشک چشم و در ظرف ۴۸ ساعت در غدد میبومین این دارو شناسایی گردید و انتشار سیستمیک آن مختصر و ناچیز بود. در مطالعات *in vitro* که اثرات NOV03 را ارزیابی می‌کنند، مشخص گردید که در هنگامی که این دارو بر روی سالیین قرار داده می‌شود، میزان تبخیر سالیین در حدود ۸۰ درصد کاهش یافت و این نکته مطرح‌کننده آن است که NOV03 احتمالاً لایه‌های را بر روی فیلم اشکی تشکیل داده و از تبخیر جلوگیری می‌کند.

اثربخشی و ایمنی NOV03، در یک مطالعه فاز ۲ از نوع RCT که بر روی مبتلایان به DED همراه با MGD انجام شده است (SEECASE)، مورد ارزیابی قرار گرفت؛ نتایج به دست آمده نشان‌دهنده آن بود که مصرف NOV03 همراه با کاهش قابل ملاحظه و چشم‌گیر در علائم و یافته‌های DED در مقایسه با سالیین ۰/۹ درصد بوده و ایمنی این دارو و پذیرش آن از سوی بیماران بسیار مطلوب و عالی بود. همچنین اثربخشی و ایمنی استفاده از NOV03 در درمان نوع تبخیری DED نیز از طریق مطالعات مشاهده‌ای آینده‌نگر (prospective) و تعداد اندکی RCT که در مورد پرفلوروهگزیلوکتان در اروپا انجام شد، مورد حمایت قرار گرفته است. علاوه بر این، یک مطالعه آینده‌نگر و open-label نشان داد که پرفلوروهگزیلوکتان در کاهش علائم و نشانه‌های DED در مبتلایان به نوع تبخیری DED که تحت عمل جراحی کاتاراکت قرار گرفته بودند، مؤثر بوده است. مقاله ما نتایج مطالعه فاز ۳ GOBI را که در آن، اثربخشی و ایمنی استفاده از NOV03 در مبتلایان به خشکی چشم مرتبط با MGD

(MGD) می‌باشد. ترشحات غدد میبومین شامل لیپیدهای متعددی (مانند کلسترول، استرهای کلسترولی، استرهای مومی، فسفولیپیدها، اسیدهای چرب آزاد) است که جزء اصلی بیرونی‌ترین لایه فیلم اشکی را تشکیل می‌دهند. در MGD، کاهش ترشح میبوم، تغییرات کیفی ایجاد شده (مانند افزایش ویسکوزیتی، کاهش لیپیدهای قطبی یا آمفی‌فیلیک^۱، تغییرات شکلی لیپیدها) و یا هر دو آن‌ها لایه لیپیدی فیلم اشکی را تغییر می‌دهند و این امر موجب بی‌ثباتی فیلم اشکی و افزایش تبخیر آب می‌شود. عدم ثبات ناشی از MGD منجر به هایپراسمولاریتی اشک شده و در نتیجه سبب آپوپتوز و التهاب سلول‌های سطح چشم می‌شود و همگی این‌ها موجب ایجاد چرخه معیوب DED و پایدار ماندن آن می‌گردند.

علائم DED شامل احساس ناراحتی و تحریک در چشم، خشکی، سوزش یا احساس گزش و اختلالات بینایی می‌باشند و ممکن است تأثیرات سویی را بر کیفیت زندگی بیمار و عملکرد وی، فعالیت‌های روزمره و بهره‌وری شغلی وی به جا گذارد. یافته‌های موجود در DED که در آزمون‌های بالینی ارزیابی می‌شوند، شامل کاهش مایع اشک (آزمون شیرمر I)، آسیب سطح چشم (رنگ آمیزی فلورسین)، عدم ثبات فیلم اشکی (TBUT) و قرمزی ملتحمه می‌باشند. در موارد خشکی چشم همراه با MGD، یک سری اقدامات مرسوم و سنتی وجود دارند؛ با استفاده از خروج فیزیکی (مانند فشار دادن غدد میبومین، کمپرس گرم، thermal pulsation، نور شدید پالس دار intense pulsed light) سعی می‌شود تا کیفیت و کمیت ترشحات غدد میبومین افزایش یابند، از آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی (مانند داکسی‌سیکلین، آزیترومایسین) جهت کاهش التهاب و پایین آوردن ویسکوزیتی میبوم استفاده می‌شود و جهت بازسازی موقتی لایه لیپیدی فیلم اشکی، از قطره‌های اشک مصنوعی با پایه لیپید-که به صورت OTC در دسترس است- استفاده می‌گردد. داروهای چشمی نسخه‌ای که دارای خواص تغییردهنده سیستم ایمنی یا خواص ضد التهابی (مانند سیکلوسپورین، Lifitegrast، فقط برای مصرف کوتاه مدت، Loteprednol etabonate [۰/۲۵٪] یا هر دو نوع آن‌ها می‌باشند، جهت درمان علائم و نشانه‌های DED از سوی FDA به تأیید رسیده‌اند اما در مبتلایان به MGD به صورت سیستمیک مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند. جدیدترین دارویی که جهت درمان DED از سوی FDA به تأیید رسیده، اسپری بینی محلول varenicline می‌باشد که بر فرایند تولید اشک اثرگذار است. بنابراین تاکنون هیچ یک از داروهای تجویز شده موجود جهت درمان DED، به عنوان دارویی که مشخصاً بر لایه لیپیدی فیلم اشکی یا DED همراه با MGD تأثیرگذار باشند، رسماً به تأیید نرسیده‌اند

NOV03 که یک قطره چشمی غیر آبی جدید و فاقد مواد نگه‌دارنده بوده و حاوی پرفلوروهگزیلوکتان (یک آلکان فاقد آب و

مورد ارزیابی قرار گرفته، عرضه می‌نماید.

روش‌ها

• نوع طرح:

این مطالعه، یک کارآزمایی فاز ۳، چندمرکزی، تصادفی‌ساز شده، double-masked و دارای کنترل سالین می‌باشد که در ۲۶ مرکز تحقیقاتی در ایالات متحده از ماه دسامبر ۲۰۱۹ تا مارس ۲۰۲۱ انجام گرفت. از آن‌جا که NOV03 دارای فقط یک ماده شیمیایی می‌باشد، لذا به وجود یک گروه کنترل ناقل نیازی نبود. بر اساس استانداردهای FDA، سالین هایپوتونیک به عنوان مقایسه‌کننده انتخاب گردید. این مطالعه بر اساس دستورالعمل‌های Good Clinical Practice (خدمات کلینیکی مطلوب) که -از سوی «شورای بین‌المللی هماهنگ‌سازی» ارایه شده- و نیز اصول مندرج در اعلامیه هلسینکی اجرا شد. پروتکل مطالعه از سوی یک هیأت رسمی بازبین (Sterling Institutional Review board) در آتلانتای جورجیا به تأیید رسید. قبل از شروع هر یک از مراحل مطالعه، رضایت آگاهانه مکتوب از بیماران اخذ شد. این مطالعه در سایت ClinicalTrials.gov ثبت گردید (شناسه: NCT04139798).

• بیماران

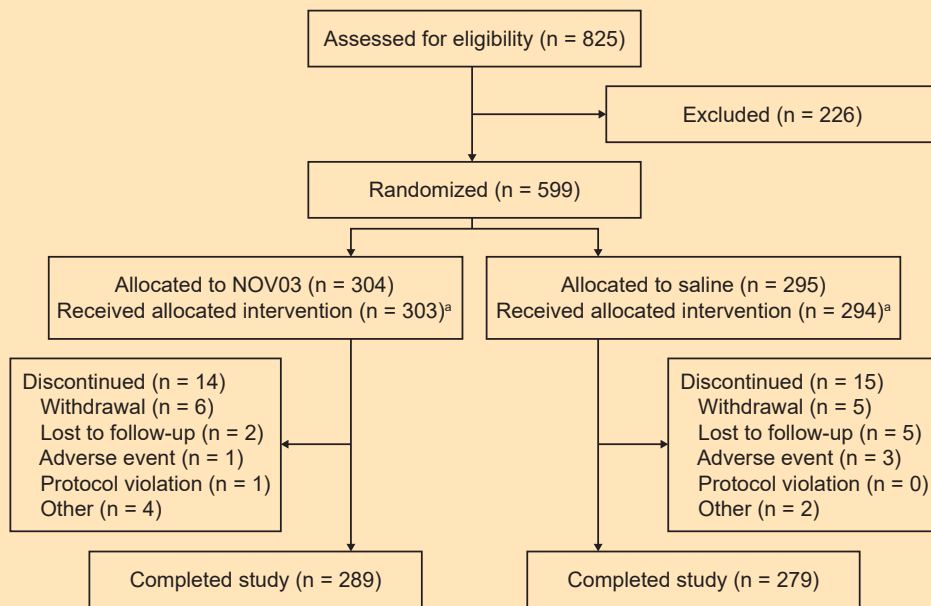
بیماران واجد شرایط در این مطالعه، افرادی با سن ۱۸ سال یا بالاتر بودند که طبق اظهارات خودشان دارای DED در هر دو چشم خود به مدت ۶ ماه یا بیش‌تر بوده و در هنگام غربالگری و نیز تصادفی‌سازی دارای تمامی معیارهای زیر (inclusion criteria) در یک یا هر دو چشم بودند: $5 < \text{TBUT}$ ، $25 \geq$ نمره ایندکس بیماری‌های سطح چشم، $5 \leq \text{mm}$ پاسخ آزمون شیرمر I بدون استفاده از مواد بی‌حس‌کننده، $3 \geq$ نمره کلی MGD و $4 \geq$ نمره tCFS و $11 \leq$ بر اساس مقیاس NEI. نمره MGD براساس ارزیابی ترشح ۵ غدد مرکزی میبومین بر روی پلک تحتانی با استفاده از یک محاسبه Korb Meibomian Gland Evaluator (Tear Science) می‌گردید. هر ارزیابی از صفر تا ۳ امتیازبندی شد (صفر: نرمال؛ ۱: ذرات ضخیم و زرد، نسبتاً سفید؛ ۲: خمیری؛ ۳: هیچ کدام یا مسدود) و نمره کلی محدوده‌ای از ۰ تا ۱۵ را در برمی‌گرفت. اگر در هر دو چشم معیارهای مورد نظر تحقق می‌یافت، چشمی که در ابتدای کار دارای نمره بالاتر (یا به عبارتی بدتر) از نظر tCFS بود به عنوان چشم مورد مطالعه در نظر گرفته می‌شد.

بیمارانی که دارای هر یک از معیارهای زیر بودند، در مطالعه شرکت داده نمی‌شدند: یافته‌های واضح بالینی در اسلیت لامپ یا ویژگی‌های آناتومیکی غیر طبیعی در پلک‌ها در هنگام غربالگری یا در اوایل مطالعه از جمله ترومای چشم، سابقه سندرم استیون-جانسون، بلفاریت فعال یا التهاب فعال در حاشیه پلک که به

آنتی‌بیوتیک‌های موضعی یا استروئیدهای موضعی نیاز داشته؛ DED ثانویه به اسکار؛ بدخیمی چشمی یا پری‌اکولار؛ آلرژی‌های فعال چشمی؛ عفونت چشمی یا سیستمی؛ بیماری سیستمیکنترل نشده؛ سابقه کراتیت هرپسی؛ جراحی داخل چشمی یا جراحی لیزر چشمی در ظرف شش ماه قبل؛ LipiFlow (Johnson & Johnson Intense pulse light، VisionCare, Inc) یا سایر روش‌های درمانی تأثیرگذار بر غدد میبومین در ظرف شش ماه قبل؛ استفاده از لنزهای تماسی در طی ماه گذشته؛ یا استفاده از استروئیدهای موضعی، سیکلوسپورین، Lifitegrast، اشک‌های سرمی یا داروهای موضعی گلوکوم در ظرف ۶۰ روز گذشته. همچنین با توجه به ارزیابی انجام شده براساس چارت‌های Earty Treatment Diabetic Retinopathy Study (مطالعه درمان زود هنگام رتینوپاتی دیابتی) در هنگام غربالگری و در شروع کار (baseline)، در صورتی که BCVA در هر دو چشم برابر با هفت دهم لگاریتمی زاویه حداقلی رزولوشن (minimum angle of resolution) و یا بدتر بود، بیماران نیز حذف می‌شدند. یک روز قبل از شروع اندازه‌گیری‌ها (baseline) و نیز در طی دوره درمان، بیماران اجازه نداشتند که از لنزهای تماسی استفاده کرده یا اینکه تحت عمل جراحی چشمی یا نمایش لیزری سطحی قرار بگیرند یا اینکه از سایر داروهای مخصوص خشکی چشم از جمله اشک مصنوعی استفاده نمایند. نمایش فیزیکی (مانند ضد عفونی کردن پلک، تمیز و خشک کردن پلک و کمپرس گرم)، آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک (مثل تتراسیکلین‌ها) و مکمل‌های خوراکی جهت درمان مشکلات چشمی در صورتی که در ظرف ۳۰ روز قبل از baseline به طور ثابت مصرف شده بودند و در سرتاسر دوره مطالعه ادامه می‌یافتند، مجاز و پذیرفته بود.

درمان‌ها

بیماران واجد شرایط با نسبت یک: یک از طریق یک سیستم تعاملی به‌صورت تصادفی به دو گروه تحت درمان با NOV03 یا محلول سالین هایپوتونیک (کلرید سدیم ۰/۶٪، همراه با ماده محافظ بنزالکونیوم کلراید ۰/۱٪؛ شکل یک) تقسیم شدند. در فرایند رندومیزه کردن، با توجه به محل کلینیکی و نمره خشکی اولیه چشم - که بر اساس یک مقیاس بصری آنالوگ ($VAS; < 70 \leq v.s$) اندازه‌گیری می‌شد. لایه‌بندی صورت گرفت. برنامه راندوم سازی توسط یک متخصص آمار به‌صورت unmasked تهیه گردید؛ این فرد متخصص در سایر مراحل مطالعه شرکت نداشت. داروهای مورد استفاده در این مطالعه، در یک سری محفظه‌های یکسان و یک شکل قرار داشت به نحوی که بیماران و محققان قادر به تشخیص نوع آنها نبودند. به بیماران آموزش داده شد تا یک قطره از داروی تحت مطالعه را به داخل هر چشم (۴ بار در روز و به مدت ۸ هفته) بچکانند. پذیرش درمان با استفاده از یادداشت‌های روزانه



شکل ۲. دیاگرامی که نشان‌دهنده نحوه تقسیم بندی و چیدمان بیماران است.

جدول ۱. ویژگی‌های کلینیکی پایه‌ای (baseline) و دموگرافیک.

Characteristic	NOV03 (n = 303)	Saline (n = 294)
Age, yrs		
Mean (range)	60.3 (20–87)	61.6 (19–88)
≥ 65 years	134 (44.2)	146 (49.7)
Female sex	219 (72.3)	214 (72.8)
Race		
Asian	34 (11.2)	28 (9.5)
Black	53 (17.5)	55 (18.7)
White	212 (70.0)	204 (69.4)
Other	3 (1.0)	7 (2.4)
Baseline ocular characteristics		
tCFS score, study eye	6.7 ± 1.8	6.7 ± 1.9
Eye dryness VAS score	66.5 ± 19.1	66.8 ± 18.7
Eye burning or stinging VAS score	53.0 ± 26.7	52.1 ± 26.6
Total MGD score	7.4 ± 3.1	7.7 ± 3.2
TFBUT in the study eye, seconds	3.2 ± 0.8	3.3 ± 0.8
Unanesthetized Schirmer I test in the study eye, mm	12.0 ± 8.3	11.7 ± 7.6
OSDI score	53.9 ± 17.6	54.4 ± 17.0
BCVA (logMAR)	0.07 ± 0.1	0.09 ± 0.1

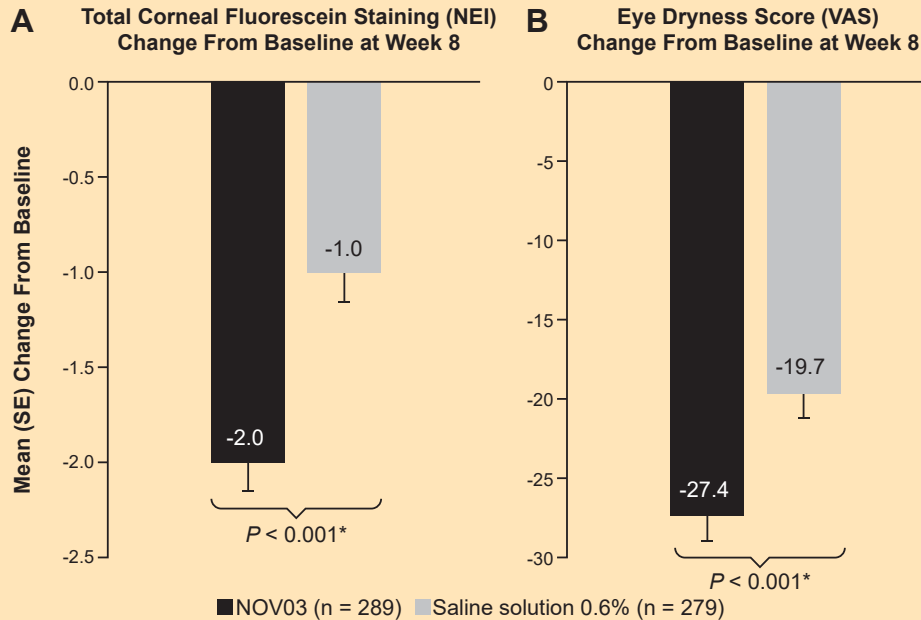
BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; MGD = meibomian gland dysfunction; OSDI = ocular surface disease index; tCFS = total corneal fluorescein staining; TFBUT = tear film breakup time; VAS = visual analog scale. Data are presented as no. (%) or mean ± standard deviation, unless otherwise indicated.

بیماران، مورد ارزیابی قرار گرفت. ظرفیت پذیرش به این صورت محاسبه می‌شود: تعداد کلی دوزهای استفاده شده تقسیم بر تعداد کلی دوزهایی که می‌بایست تجویز شده باشند تقسیم بر ۱۰۰.

• معیارهای مربوط به نتایج به دست آمده:

علائم و یافته‌های مربوط به خشکی چشم در هنگام غربالگری، شروع مطالعه (روز اول) (baseline) و سسه ویزیت Follow-up؛ هفته دوم (1±15)، هفته چهارم (2±29) و هفته هشتم (2±57)، مورد ارزیابی قرار گرفت. ارزشیابی‌های مربوط به اثربخشی بر اساس رنگ‌آمیزی فلورسین قرنیه-که توسط محقق درجه‌بندی می‌شد- و نیز شدت علائم اظهار شده توسط بیمار (مانند خشکی چشم، احساس سوزش و گزش) انجام می‌گرفت. رنگ‌آمیزی فلورسین قرنیه در پنج منطقه از قرنیه (تحتانی، فوقانی، مرکزی، نازال و تمپورال) با استفاده از معیار NEI از درجه صفر (فاقد رنگ) تا درجه ۳ (رنگ‌آمیزی شدید) رتبه‌بندی می‌گردید؛ نمره tCFS برابر با مجموع نمرات مجزا (حداکثر: ۱۵) بود. بیماران، خشکی چشم و سایر علائم خود را در هر دو چشم با استفاده از VAS که از صفر (فاقد هرگونه ناراحتی) تا ۱۰۰ (حداکثر شدت ناراحتی) متغیر بود، درجه بندی کردند.

نقاط پایان اثربخشی اولیه، شامل تغییرات رخ داده در نمره tCFS و نمره خشکی چشم VAS در هفته هشتم نسبت به وضعیت baseline بود. نقاط پایان اثربخشی کلیدی ثانویه شامل تغییرات زیر نسبت به وضعیت baseline بود: نمره خشکی VAS در هفته



شکل ۳. نمودارهای ستونی نشان‌دهنده میانگین تغییر نسبت به وضعیت پایه در هفته ۸ در مورد پیامدهای اثربخشی اولیه می‌باشد: tCFS(A) براساس معیار NEI (۵ ناحیه، نمره از صفر تا ۳ در هر ناحیه، حداکثر نمره کلی: ۱۵) و (B) نمره خشکی چشم براساس VAS که محدوده‌ای از صفر تا ۱۰۰ را در برمی‌گیرد.

واحدی؛ در مورد علامت (symptom) چشمی اولیه، تغییر در نمره خشکی چشم VAS، یک اختلاف ۱۰- واحدی میان گروه‌های درمانی (NOV03 منهای سالین) از نظر میانگین تغییر در هفته ۸ نسبت به وضعیت baseline و یک انحراف معیار شایع ۲۸ واحدی. این فرضیات بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه قبلی فاز ۲ انجام شده در مورد NOV03 مطرح گردیده است. بر اساس دو فرض فوق یک حجم نمونه‌ای برابر با ۲۵۰ نفر به ازای هر گروه درمانی (برای تقریباً ۲۸۰ بیمار زنده‌سازی شده در هر گروه با فرض ۱۰ درصد عدم ادامه توسط افراد) انتخاب شد تا جهت تشخیص یک اختلاف معنادار در مقدار آلفای دو طرفه برابر با ۰/۰۵، قدرتی بالاتر از ۹۰٪ داشته باشد. آنالیز اولیه بر اساس FAS انجام شد و در برگیرنده تمامی بیمارانی بود که به‌صورت تصادفی در یکی از گروه‌های درمانی (سالین یا NOV03) قرار گرفته و داروهای مورد مطالعه را دریافت کرده بودند و هیچ‌گونه شکلی از نظر نادیده گرفته شدن داده‌ها وجود نداشت. به منظور کنترل میزان خطاهای نوع I، دو نقطه پایانی اولیه (tCFS، نمره خشکی VAS) در FAS با استفاده از آزمون توالی ثابت مرتبه‌ای

دوم، نمره tCFS در هفته دوم، نمره سوزش یا احساس گزش VAS در هفته هشتم و نمره cCFS در هفته هشتم. سایر نقاط پایانی شامل این موارد بود: تغییر نسبت به وضعیت پایه در tCFS در هفته ۴، تغییر نسبت به وضعیت پایه در نمره خشکی VAS در هفته ۴، تغییر نسبت به وضعیت پایه در cCFS در هفته‌های ۲ و ۴، نسبت پاسخ‌دهندگان به درمان در مورد tCFS (که به صورت بهبودی در ۳ مرحله یا بیش‌تر بر اساس مقیاس NEI تعریف می‌شد) در هفته ۸ و نسبت پاسخ‌دهندگان به درمان در مورد خشکی چشم (که به صورت $\geq 3\%$ کاهش در نمره VAS تعریف می‌شد) در هفته ۸. ارزیابی‌های مربوط به بی‌خطر بودن و ایمنی شامل عوارض جدی BCVA، (Adverse Events: AEs)، بیومیکروسکوپی در اسلیت لامپ، IOP و فوندوسکوپی دیلاته بود.

• روش‌های آماری

حجم نمونه بر اساس فرضیات زیر محاسبه گردید: در مورد یافته چشمی اولیه، تغییر در نمره tCFS، یک اختلاف ۱- واحدی میان گروه‌های درمانی (NOV03 منهای سالین) از نظر میانگین تغییر در هفته ۸ نسبت به وضعیت baseline و یک انحراف معیار شایع ۲/۸

در گروه‌های درمانی مشابه با هم بود؛ ۹۹/۳٪ از بیماران در گروه NOV03 و ۹۹٪ از بیماران در گروه سالیین پذیرش درمانی خوبی داشتند (این پذیرش به این صورت تعریف می‌شد: ۸۰ الی ۱۲۰ درصد از دوزهای مورد انتظار تجویز شده).

در هر گروه درمانی، ۱۲ بیمار از پروتکل مطالعه تخطی کرده بودند و لذا از جمعیت آن پروتکل حذف گردیدند. شایع‌ترین موارد مهم نقض پروتکل، مربوط به ویزیت بیمار و یا عدم رعایت طرح مطالعه (۲/۲٪ از بیماران در کل) و مصرف داروهای ممنوع اعلام شده‌ای بود که می‌توانست یافته‌ها و یا علائم DED را تغییر دهد (۰/۸٪ از بیماران در کل).

* اثر بخشی

- نقاط پایان اولیه (Primary End Points). در هفته ۸ در بیماران تحت درمان با NOV03 در مقایسه با بیمارانی که سالیین دریافت کردند، بهبودی قابل ملاحظه و چشم‌گیری نسبت به وضعیت پایه از نظر نمره tCFS و نمره خشکی VAS مشاهده شد (شکل ۳) و این بیماران به نقاط پایان اولیه مربوط به اثربخشی دارو دست پیدا کرده بودند. در مورد تغییر ایجاد شده از هنگام شروع مطالعه تا هفته ۸ در نمره tCFS، میانگین تفاوت درمانی (Least Square) برابر با -0.97 بود (۹۵٪ CI: -0.11 ; 0.17 ; $P < 0.001$). در مورد تغییر ایجاد شده از هنگام شروع مطالعه تا هفته ۸ در نمره خشکی VAS، میانگین تفاوت درمانی LS برابر با -7.6 بود (۹۵٪ CI: 3.11 ; 4.8 ; $P < 0.001$). برای هر دو نقاط پایان اولیه، نتایج مشاهده شده در FAS (آزمون‌های دو نمونه‌ای t، آزمون‌های Wilcoxon rank-sum، mixed-effect repeated measures analysis) و آنالیزهای حساسیتی مبتنی بر جمعیت هر پروتکل (روش آنالیتیکی به کار رفته همان روش به کار رفته در آنالیز اولیه بود) با یافته‌های اصلی هماهنگی و تطابق داشت.

- نقاط پایان ثانویه کلیدی (Key Secondary End points). از آنجاکه NOV03 در هر دو نقطه پایان اولیه، از نظر آماری نسبت به سالیین ارجحیت و برتری داشت، چهار نقطه پایان ثانویه کلیدی به صورت سلسله مراتبی آزمون گردید: متوسط بهبودی نسبت به وضعیت پایه در مورد NOV03 در مقایسه با سالیین در تمامی چهار نقطه پایان ثانویه کلیدی، به میزان چشم‌گیری بالاتر و مطلوب‌تر بود (شکل ۴). میانگین تفاوت درمانی LS در مورد تغییر رخ داده در نمره خشکی VAS نسبت به وضعیت پایه در هفته ۲ ($P = 0.009$) برابر با -4.7 (۹۵٪ CI: 1.8 ; 2.2)، در مورد تغییر رخ داده در نمره tCFS (چشم مورد مطالعه) نسبت به وضعیت پایه در هفته ۲ ($P = 0.001$) برابر با -0.6 (۹۵٪ CI: 0.0 ; 2.9)، در مورد تغییر رخ داده در نمره گزش یا سوزش VAS نسبت به وضعیت پایه در هفته ۸ ($P = 0.006$) برابر با -5.5 (۹۵٪ CI: 1.9 ; 6.5) و در مورد

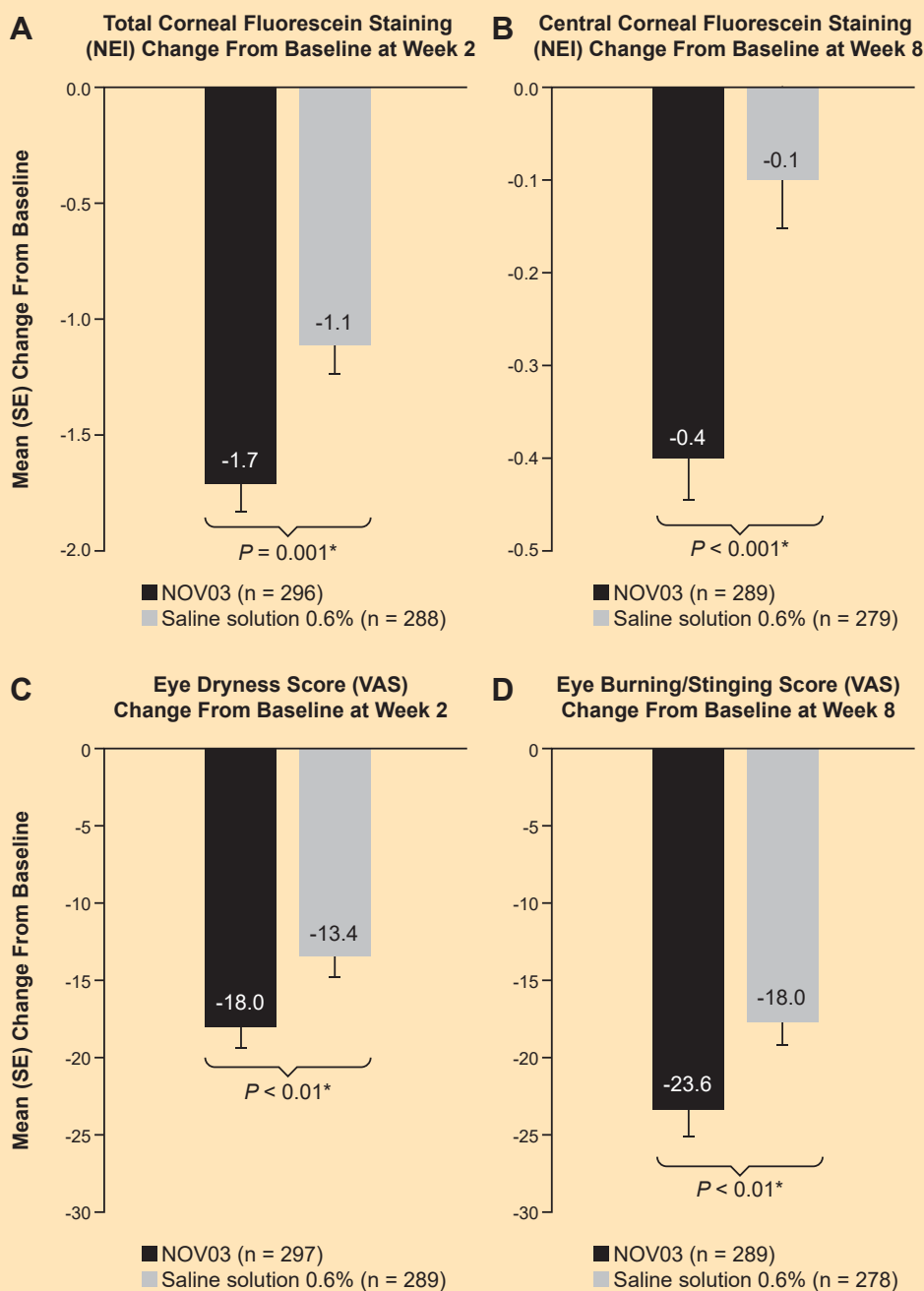
مورد ارزیابی قرار گرفت و در ابتدا، tCFS آزمون گردید. تفاوت میان درمان‌ها، با استفاده از یک آنالیز مدل کوواریانس در مورد مقادیر مربوط به وضعیت baseline و درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. اگر هر دو نقطه پایان اولیه نشان دهنده برتری آماری NOV03 نسبت به سالیین بودند (آلفای دوطرفه: 0.05)، در آن صورت نقاط پایان کلیدی ثانویه به صورت سلسله مراتبی و با ترتیب زیر آزمون می‌شدند: نمره خشکی VAS در هفته ۲، نمره tCFS در هفته ۲، نمره سوزش یا گزش VAS در هفته ۸ و نمره cCFS در هفته ۸. نسبت چشم‌های مورد مطالعه‌ای (بیمارانی) که دارای معیارهای از قبل تعریف شده بودند (مثلاً بهبودی از نظر نمره tCFS در سه مرحله یا بیشتر، $\geq 30\%$ کاهش در نمره خشکی VAS)، با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک در هر ویزیت follow-up مابین گروه‌های درمانی مورد مقایسه قرار گرفت و از نظر نمره پایه (baseline) اصلاحات و تعدیل صورت گرفت و odds ratio در مورد NOV03 در قیاس با سالیین محاسبه گردید.

جمعیت هر پروتکل شامل بیمارانی در FAS بود که انحرافات چشم‌گیر و معناداری از پروتکل نداشته و مطالعه را به پایان رساندند. یک آنالیز حساسیت با استفاده از روش آنالیتیک اولیه (آنالیز کوواریانس)، NOV03 را در قیاس با سالیین در نقاط پایان اولیه در هر جمعیت پروتکل مورد ارزیابی قرار داد و هیچ‌گونه شکلی از نظر نادیده گرفته شدن داده‌ها وجود نداشت. در یک آنالیز حساسیت دیگر، گروه‌های درمانی در نقاط پایان اولیه در FAS با استفاده از آزمون‌های دو نمونه‌ای t (با فرض واریانس مساوی)، آزمون‌های Wilcoxon rank-sum و آنالیز معیارهای تکرار شده اثر مخلوط (mixed-effect repeated measures analysis) با یکدیگر مقایسه گردیدند.

نتایج

• بیماران

جمعاً در ۵۹۹ بیمار رندوم سازی انجام شد و ۵۹۷ بیمار تحت درمان قرار گرفتند (NOV ۰۳:۳۰۳ نفر؛ سالیین: ۲۹۴ نفر؛ شکل ۲). از این تعداد، ۲۸۹ نفر در گروه NOV03 (۹۵٪) و ۲۷۹ بیمار در گروه کنترل (۹۴/۹٪) مطالعه را به طور کامل ادامه دادند. در مورد ویژگی‌های پایه‌ای بیماری و دموگرافیکی بین گروه‌های درمانی تعادل‌سازی انجام گرفت (جدول ۱). به جز DED، سایر مسائل شایع (۱۰ درصد از بیماران \leq) در سابقه چشم‌پزشکی افراد شامل کاتاراکت، تعبیه لنزهای داخل چشمی (۱۳/۹٪)، کندگی و پتره و بلفاریت بود. در مورد سایر سوابق پزشکی افراد، شایع‌ترین پدیده (۲۰ درصد از بیماران \leq) شامل فشارخون بالا، یائسگی و هایپرکلسترولمی بود. با توجه به دوزهای ثبت شده در دفترچه یادداشت مربوط به مصرف دارو، پذیرش داروها از سوی بیماران در حد بالایی بوده و



شکل ۴. نمودارهای ستونی نشان‌دهنده میانگین تغییر نسبت به وضعیت پایه در مورد نقاط پایان کلیدی ثانویه اثربخشی می‌باشد: (A و B) tCFS و cCFS براساس معیار NEI (۵ ناحیه، نمره از صفر تا ۳ در هر ناحیه، حداکثر نمره کلی: ۱۵) به ترتیب در هفته ۲ و هفته ۸ و (C و D) نمرات خشکی چشم و نمرات گزش یا سوزش چشم براساس VAS که محدوده‌ای از صفر تا ۱۰۰ را در برمی‌گیرد.

جدول ۲. خلاصه‌ای از عوارض جانبی چشمی.

Parameter	NOV03 (n = 303)	Saline (n = 294)
Patients with ≥ 1 ocular AE*	29 (9.6)	22 (7.5)
Mild	25 (8.3)	18 (6.1)
Moderate	3 (1.0)	4 (1.4)
Severe	1 (0.3)	0 (0.0)
Drug-related ocular AE [†]	19 (6.3)	9 (3.1)
Serious ocular AE	0 (0.0)	0 (0.0)
Ocular AE leading to discontinuation	1 (0.3)	3 (1.0)
Most common ocular AEs [‡]		
Vision blurred	9 (3.0)	1 (0.3)
Instillation site pain	3 (1.0)	3 (1.0)
Conjunctival hemorrhage	1 (0.3)	4 (1.4)
Eye discharge	3 (1.0)	0 (0.0)
Punctate keratitis	0 (0.0)	3 (1.0)

AE = adverse event.

Data are presented as no. (%) of patients with an AE in either eye.

*Patients instilled drops in both eyes.

[†]Considered by the investigator as suspected or related to study medication.

[‡]Incidence of $\geq 1\%$ in either treatment group.

معاینات فوندوسکوپی دیلاته مشاهده نگردید.

۹٪ از بیماران گروه NOV03 و ۷/۵٪ از بیماران گروه سالیین دچار عوارض جدی غیر چشمی شده بودند؛ هیچ کدام از این عوارض ایجاد شده به داروی تحت مطالعه مرتبط نبود. هیچ عارضه خطرناک غیر چشمی رخ نداده و هیچ عارضه جانبی غیر چشمی منجر به قطع مطالعه نشده بود. یک بیمار در گروه سالیین دچار یک عارضه غیر چشمی جدی (درد حاد قفسه سینه) شد.

بحث

GOBI اولین مطالعه فاز ۳ است که در آن اثربخشی و ایمنی NOV03 مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه چندمرکزی تصادفی‌ساز شده و double-masked که دارای کنترل سالیین بود، مبتلایان به DED که دچار MGD بودند شرکت داشتند. در این مطالعه هم نقطه پایان اولیه مربوط به یافته‌ها^۱ (تغییر در tCFS) و هم نقطه پایان اولیه مربوط به علائم^۲ (تغییر در خشکی چشم گزارش شده توسط بیمار) حاصل گردید. در مورد هر دو گروه نقاط پایان، تغییر ایجاد شده نسبت به وضعیت پایه در هفته ۸ به نحو چشم‌گیری در مورد NOV03 در مقایسه با سالیین بالاتر بود. همچنین NOV03 در مورد هر ۴ نقطه پایان ثانویه کلیدی نسبت به سالیین هایپوتونیک ارجحیت داشت: اثر آن جهت کاهش tCFS و خشکی چشم به سرعت در هفته ۲ (اولین ارزیابی پس از شروع درمان) خود را نشان داد و در ضمن بهبودی در یک یافته اضافی (cCFS) و یک علامت اضافی

تغییر رخ داده در نمره cCFS (چشم مورد مطالعه) نسبت به وضعیت پایه در هفته ۸ ($P < 0.001$) برابر با $0.2 - (95\% \text{ CI: } 0.0/0.4)$ بود. سایر نقاط پایان ثانویه بهبودی در قسمت اعظم سایر نقاط پایانی در مورد NOV03 در مقایسه با سالیین به نحو چشمگیری بالاتر و برتر بود و این امر با نتایج به‌دست‌آمده در مورد نقاط پایان اولیه و نقاط پایان ثانویه کلیدی همخوانی و سازگاری داشت. نسبت پاسخ‌دهندگان tCFS (بهبودی در نمره tCFS در ۳ مرحله یا بیش‌تر) در هفته ۸، به نحو چشم‌گیری در گروه NOV03 ($41/2\%$) بالاتر از گروه کنترل ($27/2\%$) بوده و odds ratio برابر با $1/88$ بود ($95\% \text{ CI: } 1/3, 2/1$; $P < 0.001$). به همین شکل، نسبت پاسخ‌دهندگان خشکی چشم (کاهش ۳۰ درصدی یا بیش‌تر در نمره خشکی VAS) در هفته ۸، به نحو چشم‌گیری در گروه NOV03 ($57/4\%$) بالاتر از گروه کنترل ($46/6\%$) بوده و odds ratio برابر با $1/55$ بود ($95\% \text{ CI: } 2/1, 2/1$; $P = 0.10$). میانگین تغییر LS نسبت به وضعیت پایه در نمره خشکی VAS در هفته ۴ از نظر عددی در گروه NOV03 ($-20/9$) بالاتر از گروه کنترل ($18/2$) بود ولی تفاوت آنها از نظر آماری، چشم‌گیر و معنادار نبود ($P = 0.251$). علاوه بر هفته ۸ (نقطه پایان اولیه) و هفته ۲ (نقطه پایان ثانویه کلیدی)، میانگین تغییر LS نسبت به وضعیت پایه در نمره tCFS در هفته ۴، به میزان چشم‌گیری در گروه NOV03 ($-2/13$) در مقایسه با گروه کنترل ($1/52$) بود ($P < 0.001$). بهبودی بیش‌تری یافته بود. علاوه بر هفته ۸ (نقطه پایان ثانویه کلیدی)، میانگین تغییر LS نسبت به وضعیت پایه در نمره cCFS در NOV03 در مقایسه با کنترل در هفته ۲ ($0.31 -$ در مقایسه با 0.06 ; $P = 0.15$) و هفته ۴ ($0.54 -$ در مقایسه با 0.01) به صورت چشم‌گیری بالاتر بود.

• ایمنی

۹/۶ درصد از بیماران در گروه NOV03 و ۷/۵ درصد از بیماران در گروه سالیین دچار عوارض جدی چشمی شدند؛ عوارض نامناسب چشمی از نظر محققان به ترتیب در ۶/۳ درصد و ۳/۱ درصد از بیماران با داروی تحت مطالعه مرتبط بود (جدول ۲). هیچ موردی از عوارض جانبی چشمی خطرناک رخ نداده بود. شدت عوارض چشمی ایجاد شده در اکثر موارد خفیف یا متوسط بوده است؛ یک بیمار که NOV03 دریافت می‌کرد، دچار تحریک شدید چشمی شده بود. عوارض جانبی چشمی ایجاد شده منجر به قطع درمان در یک بیمار در گروه NOV03 (تحریک چشم) و ۳ بیمار در گروه سالیین (کنژنکتیویت، خشکی چشم، کراتیت نقطه‌ای = punctate) گردید. شایع‌ترین ($\geq 1\%$ میزان بروز) عوارض جانبی چشمی در گروه NOV03 شامل تاری دید (اکثراً خفیف و گذرا)، درد در محل چکاندن قطره‌ها و ترشح از چشم‌ها بود (جدول ۲). هیچ‌گونه تغییر کلینیکی معناداری در BCVA، یافته‌های اسلیت-لامپ، IOP یا نتایج

1 . sign

2 . symptom

حضور داشتند که مبتلا به MGD با شدت‌های مختلف در ابتدای کار بوده (میانگین نمره MGD: ۷/۵؛ دامنه: ۳-۱۵) و لذا انتظار می‌رود که حتی در بیمارانی که میبوم عملکردی ترشح شده از غدد آن‌ها کم و اندک بوده یا اصلاً وجود ندارد (در این افراد، فشار دادن مکانیکی غدد نمی‌تواند باعث بازگشت میبوم به فیلم اشکی شود) - استفاده از NOV03 بتواند باعث بهبودی علائم و نشانه‌های DED شود. مطالعات دیگری نیز در خصوص مکانیسم اثر NOV03 در حال انجام می‌باشد. در این مطالعه، NOV03 چهار بار در روز به مدت ۸ هفته تجویز گردید و داروی بی‌خطری بوده و بیماران آن را به‌خوبی تحمل کرده بودند. تنها در یک مورد، عارضه جانبی ایجاد شده شدید بود (تحریک چشم) و این تنها عارضه جدی بود که منجر به قطع مصرف NOV03 گردید. هیچ عارضه جانبی خطرناکی در گروه NOV03 گزارش نگردید. شایع‌ترین عارضه جانبی چشمی تاری دید بود که در ۳ درصد از بیماران مصرف‌کننده NOV03 رخ داده بود. شدت این عارضه خفیف بوده و ماهیتی گذرا داشت و معمولاً پس از شروع، در ظرف چند هفته برطرف می‌شد. قطره‌های NOV03 عاری از مواد نگهدارنده بوده و این امر ممکن است باعث شود که بیماران بیش‌تر این دارو را قبول و تحمل کنند چرا که میزان واکنش‌های ایجاد شده در محل چکانده شدن قطره‌ها در این مطالعه، پایین و اندک می‌باشد. در مقام مقایسه، مواد نگهدارنده می‌تواند باعث تشدید علائم و نشانه‌های DED شود.

محدودیت‌های مطالعه شامل کوتاه بودن دوره درمان (۸ هفته) و حذف بیمارانی که دارای خشکی شدید چشم بوده (۱۱ < نمره tCFS)، می‌باشد. قطره سالین هایپوتونیک که توسط بیماران کنترل مورد استفاده قرار گرفت دارای ماده نگهدارنده بنزالکونیوم کلراید بود در حالی که قطره NOV03 فاقد این ماده بود؛ بنابراین، نتایج به دست آمده در بیماران کنترل ممکن است تا حدی تحت تأثیر مواد نگهدارنده مخدوش شده باشد. استفاده از کنترل برای خواص فیزیکی شیمیایی منحصر به فرد NOV03 امکان‌پذیر نمی‌باشد. هر چند که هم NOV03 و هم سالین قطره‌هایی بی‌رنگ و شفاف می‌باشند، اما قطره NOV03، به وضوح کوچک‌تر بوده و کشش سطحی بسیار پایینی دارد. پس این احتمال وجود دارد که برخی بیماران - علی‌رغم ماسکه بودن - ممکن است از اینکه یک داروی مشخصی به آن‌ها به جای سالین اختصاص داده شده، با خیر و آگاه بوده باشند. در عین حال، با توجه به اینکه مشخص شده است که محلول‌های هایپوتونیک در درمان DED مفید و مؤثر بوده‌اند، لذا انتخاب سالین هایپوتونیک به عنوان یک کنترل یک نقطه قوت در این مطالعه به شمار می‌رود. در هر مرکز توسط محققان و بدون اعتبارسنجی اضافی از سوی یک ارزیاب مستقل دیگر، ارزیابی‌هایی به وسیله اسلیت لامپ انجام گرفت. از آن‌جا که DED یک بیماری مزمن می‌باشد، نیاز به انجام ارزیابی‌های بلندمدت‌تری می‌باشد؛ یک مطالعه ۱۲ ماهه‌ای که اخیراً

(سوزش چشم یا احساس گزش) در هفته ۸ رخ داد. در کل، NOV03 باعث بهبودی قابل ملاحظه و چشمگیری از نظر آماری در علائم و یافته‌های DED همراه با MGD شده بود و این بهبودی از نظر بالینی معنادار نیز بود. در حال حاضر هیچ نوع داروی تأیید شده‌ای از سوی FDA جهت درمان خشکی چشم همراه با MGD وجود ندارد و نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه مطرح‌کننده این نکته می‌باشد که NOV03 ممکن است بتواند این نیاز برآورده نشده را تأمین کند. اثبات مزایای استفاده از این دارو جهت درمان علائم و نشانه‌های DED از طریق انجام فقط یک مطالعه، کار چالش‌زا و دشواری بوده و به ندرت امکان‌پذیر خواهد بود و علت این امر هم احتمالاً، تنوع و تغییرپذیری نقاط پایان کلینیکی می‌باشد. نکته قابل توجه اینکه مطالعه Gobi نشان دهنده تأثیر درمانی پایداری بر روی علائم و نشانه‌های بیماری در طی نقاط زمانی مختلف بود و نتایج حاصل از آن، همانند نتایج حاصل از یک مطالعه قبلی فاز ۲ بود: در مطالعه SEECASE بهبودی قابل ملاحظه و چشمگیری در مورد NOV03 در مقایسه با سالین ایزوتونیک (۰/۹٪) یافت گردید. در Gobi، مشکلات ناشی از استفاده از سالین هایپوتونیک (۰/۶٪) به عنوان درمان کنترل همچنان به جای خود باقی بود: محلول‌های هایپوتونیک می‌تواند هایپراسمولاریتی فیلم اشکی را - که معمولاً در DED وجود دارد - کاهش دهد و مشخص گردیده که این محلول‌ها در درمان DED مؤثر و مفید می‌باشند. این نتایج یک‌دست و ثابت به دست آمده در مورد نقاط پایان علائم و نشانه‌های بیماری در طی مطالعات مختلف انجام شده، حاکی از آن است که NOV03 احتمالاً درمان بسیار مؤثری برای خشکی چشم همراه با MGD می‌باشد.

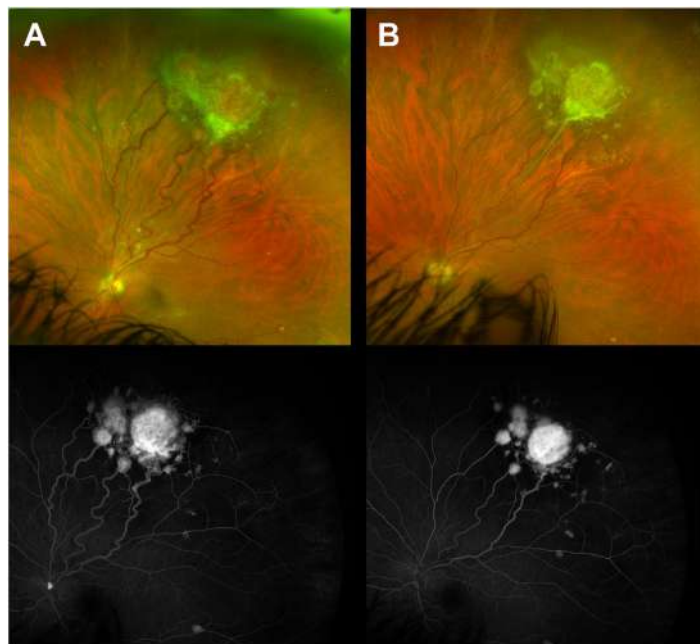
لایه لیپیدی فیلم اشکی، در ایجاد و درمان DED نقش مهمی را ایفا می‌کند. لیپیدها، گروهی از مولکول‌ها هستند که دارای ساختمان و نیز عملکرد پیچیده‌ای می‌باشند. لایه لیپیدی شامل یک لایه خارجی لیپیدهای غیر قطبی و یک لایه داخلی لیپیدهای آمفی‌فیلیک قطبی می‌باشد و این لایه‌ها اساساً از ترشحات غدد میبومین مشتق می‌شوند. اختلال در عملکرد غدد میبومین باعث تغییر در لایه لیپیدی و بی‌ثباتی فیلم اشکی می‌شود. هر چند که در حال حاضر مکانیسم دقیق دخیل در این امر مشخص و شناخته شده نیست، اما تصور می‌شود که NOV03 بر روی سطح چشم پخش شده و یک سد ضد تبخیری با ماندگاری بالا را ایجاد می‌کند و از این طریق از تبخیر آب موجود در فیلم اشکی جلوگیری به عمل آمده و علائم و نشانه‌های DED کاهش می‌یابد. همچنین این ماده ممکن است باعث کاهش اصطکاک در هنگام پلک زدن شود. در مطالعات حیوانی، استفاده از NOV03 باعث بهبودی کیفیت لایه لیپیدی شده بود. همچنین در مطالعات حیوانی مشاهده شده که NOV03 به غدد میبومین نفوذ می‌کند هر چند که ابعاد مختلف مربوط به این یافته همچنان مبهم و نامشخص می‌باشد. در مطالعه پیش‌رو، بیمارانی

با MGD انجام شده، شواهد آماری چشم‌گیر و کلینیکی معناداری در خصوص کاهش علائم و نشانه‌های DED در طی ۸ هفته درمان توسط NOV03 به ما ارائه می‌دهد. NOV03 توسط این بیماران به خوبی تحمل شده بود.

به صورت open-label در خصوص ایمنی NOV03 انجام گرفته و به پایان رسیده است، اطلاعات بیشتری را در خصوص مصرف بلندمدت این دارو به ما ارایه خواهد داد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه فاز ۳ که بر روی مبتلایان به خشکی چشم همراه



Systemic Treatment Reduces Von-Hippel-Lindau–Associated Retinal Capillary Hemangioblastoma

A 24-year-old man with Von-Hippel-Lindau syndrome and central nervous system (CNS) hemangioblastomas was found to have multiple leaking retinal capillary hemangioblastomas in the superotemporal periphery of the left eye (A). Systemic treatment was initiated with Belzutifan, a hypoxia-inducible factor-2 α inhibitor. There was marked improvement in the engorgement and tortuosity of the feeding arterioles and draining veins, and a reduction in the number and size of the retinal capillary and CNS hemangioblastomas after 6 months of treatment (B) (Magnified version of Fig A-B is available online at www.aaojournal.org).

AARON M. FAIRBANKS, MD

SANDRA HOYEK, MD

NIMESH A. PATEL, MD

Department of Ophthalmology, Massachusetts Eye and Ear, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

پیاده‌روی و جلوگیری از ابتلا به دیابت^۱

شده است. در مطالعه کنونی، ما نیز همین الگو را برای عوارض میکروواسکولار پیدا کردیم و به این نتیجه رسیدیم که حتی مقدار کمی از فعالیت بدنی برای سلامتی شما مفید خواهد بود.»
دکتر کریستینسن گفت که حداقل سطح فعالیت که آن‌ها شناسایی کردند، برای اکثر بیماران دیابت نوع ۲ یک هدف "دست‌یافتنی" است. کریستینسن افزود: با این حال، این مطالعه با حذف افراد دارای تحرک محدود و کسانی که در اسکان موقت یا خانه‌های سالمندان زندگی می‌کنند، محدود شد. با این وجود تحقیقات بیشتر برای اطمینان از این مسئله مورد نیاز است.
تأثیر قطعی ورزش بر عوارض میکروواسکولار در دیابت نوع ۲ نامشخص بوده است

نویسندگان خاطر نشان می‌کنند که عوارض میکروواسکولار - مانند آسیب عصبی (نوروپاتی)، مشکلات کلیوی (نفروپاتی) و عوارض چشمی (رتینوپاتی) - در بیش از ۵۰٪ از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ رخ می‌دهد و "تأثیر قابل توجهی" بر کیفیت زندگی مبتلایان دارد. علاوه بر تأثیر عوارض میکروواسکولار (مانند بیماری‌های قلبی عروقی)، ناتوانی و مرگ‌ومیر نیز از اثرات این بیماری می‌باشد. اگر چه فعالیت بدنی به دلیل اثرات مفید آن بر عوامل خطر متابولیک، به عنوان سنگ بنای مدیریت چندعاملی دیابت نوع ۲ دیده می‌شود، اما تأثیر آن بر عوارض میکروواسکولار «نامشخص» و شواهد محدود و «متعارض» است؛ بنابراین، محققان به دنبال بررسی موارد ارتباط دوز با میزان تأثیر، از جمله حداقل سطح مؤثر، بین فعالیت بدنی در اوقات فراغت و نوروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی بودند. آن‌ها یک مطالعه کوهورت بر روی افراد ۳۷ تا ۸۲ ساله که دیابت نوع ۲ داشتند از Biobank انگلستان انجام دادند و با استفاده از الگوریتم Eastwood $\geq 4.8 \text{ mmol/mol}$ (۵/۶٪) شناسایی شد. در این مطالعه افراد مبتلا به دیابت نوع یک یا دیابت بارداری و همچنین افرادی که دارای اختلالات جسمی ناتوان‌کننده شدید، بیماری‌های عصبی و اختلالات روانی بودند، از مطالعه خارج شدند. فعالیت بدنی افراد در



مترجم: مهندس سید محمد هاشمی

یک مطالعه بر روی افراد بریتانیایی نشان می‌دهد که انجام هر سطحی از فعالیت بدنی در اوقات فراغت، اگر چه تأثیر آن بر رتینوپاتی ضعیف‌تر است اما خطر ابتلا به نوروپاتی و نفروپاتی را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بین یک‌پنجم تا یک‌سوم کاهش می‌دهد. این تحقیق بر اساس داده‌های بیش از ۱۸۰۰۰ شرکت‌کننده در Biobank بریتانیا، نشان می‌دهد که حداقل سطح فعالیت گزارش شده برای کاهش خطر نوروپاتی و نفروپاتی ممکن است معادل کمتر از ۱/۵ ساعت پیاده‌روی در هفته باشد.

به گفته دکتر کریستینسن: (یافته‌های ما به‌ویژه برای نوروپاتی امیدوارکننده است، زیرا در حال حاضر، هیچ درمان اصلاحی برای این بیماری وجود نداشته و تنها استراتژی‌های پیش‌گیرانه محدودی برای آن در دسترس است.) این نتایج هم برای پزشکان و هم برای بیماران دلگرم‌کننده و اطمینان‌بخش است.

کریستینسن تأکید کرد که «بیشتر تحقیقات درباره دیابت بر مرگ‌ومیر ناشی از آن بر عوارض میکروواسکولار این بیماری متمرکز

1 Even an Hour's Walk a Week Lowers Risk in Type 2 Diabetes - Medscape - August 29, 2023.

ارتباط بین فعالیت بدنی و رتینوپاتی ضعیف‌تر بود، با این حال، در aHR های برای فعالیت‌های کم‌تر، به اندازه و بالاتر از سطح توصیه شده به ترتیب ۰/۹۱، ۰/۹۱ و ۰/۹۸ بود. محققان پیشنهاد می‌کنند که این ارتباط کم‌تر می‌تواند به دلیل تفاوت میان علل بروز اشکال مختلف عوارض میکروواسکولار باشد. آن‌ها خاطر نشان می‌کنند که هیپرگلیسمی عامل کلیدی در ایجاد رتینوپاتی است، در حالی که سایر عوامل خطر متابولیک مانند چاقی، مقاومت به انسولین، التهاب، دیس‌لیپیدمی و فشارخون بالا در نوروپاتی و نفروپاتی نقش دارند. این ارتباط در زنان نیز کم‌تر مشخص بود.

کریستنسن گفت که این «یک زمینه مهم است که باید به آن پرداخته شود.» وی افزود: در حالی که نرخ‌های متفاوتی بین مردان و زنان در مورد بروز دیابت نوع ۲، عوامل خطر متابولیک، عوارض و شروع درمان و تبعیت از آن وجود دارد، مکانیسم‌های دقیق همچنان نامشخص است. ما نیاز به درک بیش‌تری از تفاوت‌های جنسی در تنظیم متابولیک و همچنین در شرایط زندگی مادی، عوامل اجتماعی و روانی و دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی داریم که ممکن است بر میزان خطر عوارض تأثیر بگذارد. کریستنسن اضافه کرد: تفاوت‌های جنسی ممکن است در حوزه‌های بیش‌تری از آنچه ما می‌دانیم وجود داشته باشد.



اوقات فراغت بر اساس تعداد دفعات، مدت و انواع فعالیت‌های بدنی گزارش شده توسط خود بود و همچنین برای محاسبه کل فعالیت اوقات فراغت در ساعت‌های MET در هفته ترکیب شد. محققان با استفاده از توصیه‌های انجمن دیابت آمریکا/سازمان جهانی بهداشت در مورد ۱۵۰ تا ۳۰۰ دقیقه فعالیت بدنی متوسط تا شدید در اوقات فراغت در هفته، سطح فعالیت متوسط توصیه شده را ۱۵۰ دقیقه تعیین کردند. (معادل ۲/۵ ساعت یا ۷/۵ MET-ساعت در هفته).

در مجموع، ۱۸۰۹۲ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفتند که ۳۷ درصد از آن‌ها زن بودند. میانگین سنی افراد مورد بررسی ۶۰ سال بود. ده درصد از شرکت‌کنندگان هیچ فعالیت بدنی در اوقات فراغت نداشتند، ۳۸ درصد از آن‌ها فعالیت کم‌تر از آستانه فعالیت متوسط، ۲۰ درصد در سطح توصیه شده و ۳۲ درصد فعال‌تر بودند. آن‌هایی که هیچ فعالیت بدنی انجام نمی‌دادند بیش‌تر احتمال دارد که زن، جوان‌تر و دارای شاخص توده بدنی بالاتر و میانگین A1c بیش‌تری داشته باشند و همچنین مشخصات اجتماعی و جمعیت‌شناختی و رفتاری نامطلوبی نیز داشته باشند. طی یک پی‌گیری متوسط ۱۲/۱ ساله، ۳/۷٪ از شرکت‌کنندگان مبتلا به نوروپاتی، ۱۰/۲٪ با نفروپاتی و ۱۱/۷٪ با رتینوپاتی تشخیص داده شدند که برابر با نرخ ابتلای به ترتیب ۳/۵، ۹/۸ و ۱۱/۴ در هر ۱۰۰۰ نفر در سال است. محققان دریافتند که هر سطح از فعالیت بدنی با کاهش تقریبی خطر نوروپاتی و نفروپاتی مرتبط است.

تجزیه و تحلیل چند متغیره نشان داد که در مقایسه افراد فعال با افراد فاقد فعالیت بدنی، فعالیت کم‌تر از سطح توصیه شده با نسبت خطر تعدیل شده (aHR) برای نوروپاتی ۰/۷۱ همراه بود، در حالی که aHR برای فعالیت در سطح توصیه شده ۰/۷۳ و برای فعالیت بالاتر از سطح توصیه شده بود ۷/۰ بود. aHR برای نفروپاتی در مقایسه بین عدم فعالیت بدنی با فعالیت زیر سطح توصیه شده ۰/۷۹، ۰/۸۰ برای فعالیت در سطح توصیه شده و برای فعالیت بالاتر از سطح توصیه شده ۰/۸۰ بود.

معاینات چشمی و حفظ سلامتی^۱

معمولی چشم می‌تواند بیش از آنکه ناجی بینایی شما باشد، زندگی شما را نجات دهد.

به عنوان مثال باربارا کروپار، یک بازنشسته ۶۵ ساله اهل اوهایو آمریکا را در نظر بگیرید که پس از تجربه برخی تغییرات آزاردهنده در بینایی خود به چشم‌پزشک مراجعه کرد. چشم‌پزشک معالج پس از معاینه چشم، علایم هشداردهنده اولیه احتمالی سکته مغزی را تشخیص داد و به باربارا توصیه کرد که فوراً و به منظور انجام تصویربرداری از سر و گردن به اورژانس مراجعه کند. پزشک اورژانس تشخیص داد که شریان کاروتید در گردن او انسدادی به میزان ۸۵ درصد دارد. او در معرض خطر قریب‌الوقوع سکته بود اما این معاینه چشم جان او را نجات داد.

دکتر باجیک گفت: تجربه باربارا اهمیت انجام معاینه سالانه چشم را به خوبی برجسته می‌کند. به گفته این پزشک، بهترین نوع مراقبت، مراقبت پیش‌گیرانه است. همان‌طور که هر ساله دندان‌هایتان را معاینه می‌کنید، چشم‌ها و بینایی نیز به معاینات روتین و منظم نیاز دارند. توصیه‌هایی از پزشکان و متخصصان چشم به منظور حفظ سلامت چشم و بینایی:

۱. رعایت تغذیه سالم. یک رژیم غذایی سالم برای قلب که سرشار از سبزی‌های برگ‌دار و میوه‌های رنگارنگ باشد، برای سلامت چشم نیز مفید است. مطالعات نشان می‌دهد غذاهای غنی از ویتامین‌های C و E، روی، لوتئین، زیزانتین و اسیدهای چرب امگا ۳ می‌توانند خطر ابتلا به برخی بیماری‌های چشمی از جمله دژنراسانس ماکولا، آب مروارید و خشکی چشم را کاهش دهند.
۲. ورزش کنید. انجمن قلب آمریکا ۳۰ دقیقه ورزش در روز را توصیه می‌کند. پژوهش‌ها نشان داده است که ورزش منظم می‌تواند از بینایی شما محافظت کند و اگر سابقه ابتلا به بیماری‌های چشمی دارید، می‌تواند به شما در مدیریت بهتر آن کمک کند.
۳. تاریخچه خانوادگی خود را بدانید. بسیاری از علل اصلی نابینایی مانند دژنراسانس ماکولا و گلوکوم وابسته به ژنتیک هستند. سابقه



مترجم: مهندس سید محمد هاشمی

بسیاری از مردم پس از دانستن این موضوع که علایم اولیه بسیاری از بیماری‌های خطرناک که می‌توانند بر سلامت و کیفیت زندگی افراد تأثیرات اساسی بگذارد، از چشم‌های آن‌ها قابل تشخیص است، شگفت‌زده می‌شوند. بیماری‌های قلبی، دیابت، سرطان، فشارخون بالا، مالتیپل اسکلروزیس (MS)، بیماری‌های خود ایمنی، بیماری‌های مقاربتی و حتی بیماری آلزایمر را می‌توان در چشم تشخیص داد. علت این موضوع این است که رگ‌های خونی و اعصاب در چشمان ما منعکس‌کننده وضعیت بقیه بدن هستند. یک معاینه

1 Eye Exams Save Lives. American Academy of Ophthalmology. OCT 13, 2022.



خانوادگی خود را بدانید و در معاینه بعدی چشم مشکلات خود را با چشم‌پزشک در میان بگذارید.

۴. معاینات معمول چشم را نادیده نگیرید. معاینات معمول چشم مهم هستند زیرا بیماری‌های چشم اغلب بدون هیچ علامتی شروع می‌شوند. آکادمی چشم‌پزشکی آمریکا به همه بزرگسالان سالم توصیه می‌کند حتی اگر بینایی آن‌ها خوب به نظر برسد پیش از سن ۴۰ سالگی معاینه جامع چشم را انجام دهند و بعد از ۶۵ سالگی نیز این معاینه را به صورت هر سال یا هر دو سال یک بار انجام دهند.

سه عنوان جالب در چشم پزشکی

حضور داشتند (URiM). این گروه سیاه‌پوست‌ها، اسپانیایی‌ها، بومی‌های هاوایی و بومی‌های آمریکایی یا چند نژادی را شامل می‌شود. در حالی که ۷۱ درصد از متقاضیان زن با فاکتورهای پذیرش در بورسیه‌های فوق تخصصی مطابقت داشتند، تنها ۵۵ درصد از متقاضیان URiM با این بورسیه فوق تخصصی مطابقت داشتند که نرخ کم‌تری نسبت به متقاضیان آسیایی (۷۸ درصد) یا سفیدپوست (۶۹ درصد) دارد. در این پژوهش مشخص شد که متقاضیان زن و URiM کم‌ترین نماینده را در فلوشیپ‌های شبکه دارند.

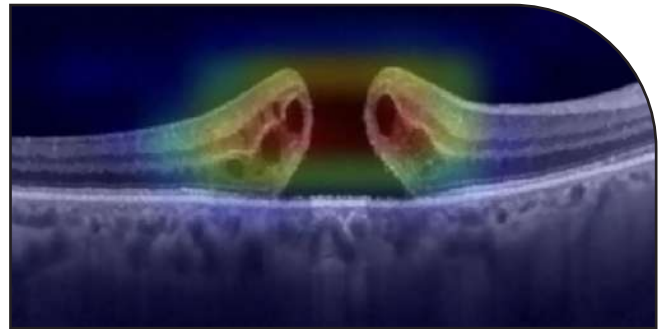
نویسندگان نتیجه می‌گیرند که این یافته‌ها «ممکن است اطلاعات ارزشمندی را برای برنامه‌های کمک هزینه تحصیلی و انجمن‌های فوق تخصصی که در تلاش برای افزایش نمایندگی و تنوع هستند، فراهم کند».

منبع: JAMA Ophthalmology

- استارت‌آپ دانشگاه کالیفرنیا جنوبی برای تحقیق در مورد درمان جدید آتروفی جغرافیایی بودجه دریافت می‌کند. Regenerative Patch Technologies ۱۲/۴ میلیون دلار کمک مالی از مؤسسه پزشکی بازساختی کالیفرنیا دریافت کرد تا کارآزمایی فاز 2b کاشت یک سلول بنیادی در زیر شبکه را که در دست توسعه دارد، برای درمان آتروفی جغرافیایی (GA) به پیش ببرد. این کمک مالی با ۹ میلیون دلار بودجه اضافی از تحقیقات و نوآوری USC و بنیاد مارکوس همراه است. انتظار می‌رود در این کارآزمایی بالینی ۲۴ بیمار مبتلا به از دست دادن بینایی به دلیل GA شرکت کنند.

منبع: Southern

California University



مترجم: مهندس سید محمد هاشمی

مدل‌های یادگیری عمیق (Deep-Learning) ممکن است ناهنجاری‌های شبکه را از تصاویر OCT استنتاج کنند^۱

محققان در ایتالیا از بیش از ۱۰۵۰۰ اسکن OCT فووه‌آ از چشم سالم و مبتلا به بیماری را به صورت ناشناس و برای ایجاد مدل‌های یادگیری عمیق برای شناسایی علایم ناهنجاری‌های شبکه (مانند سوراخ ماکولا، دروزن و غشای اپی‌رتینال) استفاده کردند. ۹ مدل برای ارزیابی این اسکن‌ها بر اساس معماری ۱۶ Visual Geometry Group توسعه یافتند و هر کدام به طور دقیق تمام علایم غیرطبیعی شبکه را شناسایی کردند. این یافته‌ها می‌تواند برای توسعه بیش‌تر مدل‌های یادگیری عمیق برای تشخیص سایر آسیب‌شناسی‌های چشمی مورد استفاده قرار گیرد.

منبع: Scientific Reports

آیا نژاد و جنسیت بر شانس شما برای پذیرش در بورسیه چشم‌پزشکی تأثیر می‌گذارد؟

طبق بررسی اخیر در سان‌فرانسیسکو از داده‌های پذیرش فصلی فلوشیپ بالینی چشم‌پزشکی ۲۰۲۱، این دو فاکتور در پذیرش متقاضیان تأثیرگذار بود. از تمام متقاضیان بورسیه در سال ۲۰۲۱، ۴۳٪ زن بودند و ۱۳٪ از آن‌ها گروهی بودند که در پزشکی کم‌تر

1 Week in review: AI detects retinal disease, diversity in ophthalmology matching, geographic atrophy research. Stephanie Leveene, ELS. American Academy of Ophthalmology.

خشکی چشم در ایران^۱

خلاصه

خشکی چشم یک بیماری شایع به خصوص در کشورهای آسیایی است. ایران با توجه به رشد و مسن تر شدن جمعیت، در معرض شیوع بالای خشکی چشم است. سه مطالعه در زمینه شیوع خشکی چشم در سال‌های ۲۰۲۰، ۲۰۱۰ و ۲۰۰۹ در ایران انجام شده است. معیار مورد توافق بین‌المللی برای تخمین میزان شیوع در مناطق مختلف ندارد و تعیین شیوع را دشوار می‌سازد. عوامل خطر متعددی در خشکی چشم شناخته شده‌اند. خشکی چشم در جوانان ایران و جنس مؤنث شیوع بیشتری نشان داده است که مطابق با مطالعات سایر نقاط جهان است. مسمومیت با گاز خردل نیز یکی از عوامل خطر شناخته شده در ایران است. درمان خشکی چشم بر اساس شرایط هر بیمار متفاوت بوده و الگوریتم و الگوی ثابتی ندارد. یکی از درمان‌های مورد استفاده در ایران استفاده از روغن بنفشه داخل بینی است که متمایز از سایر نقاط دنیا است. مدیریت خشکی چشم در دوران روزهداری نیز از مواردی است که در مطالعات ایرانی مورد توجه قرار گرفته است. کلید واژه خشکی چشم، تست شیرمر، عوامل خطر خشکی چشم، روزهداری، ایران.

مقدمه

خشکی چشم یک بیماری چندعاملی است که اشک و سطح چشم را درگیر میکند، باعث احساس ناراحتی و اختلالات بینایی می‌شود و بالقوه می‌تواند سبب صدمه به سطح چشم شود. ناپایداری لایه اشک، افزایش اسمولاریتی، التهاب و اختلالات حسی - عصبی از عوامل اتیولوژیک شناخته شده آن هستند. خشکی چشم از نظر بهداشتی یک مشکل جدی تلقی می‌گردد که طی آن، فرد چشم خود را حس می‌کند و این موضوع فرد مبتلا را آزار می‌دهد. گزارش‌های توصیفی متعددی در مورد اپیدمیولوژی سندرم خشکی چشم وجود دارد، اما اثر منطقه جغرافیایی بر شیوع این بیماری هنوز به وضوح مشخص نشده است. از آنجا که ایران به عنوان یک اقتصاد نوظهور با رشد روزافزون طبقه متوسط اجتماعی، افزایش مهاجرت شهری و مسن تر شدن جمعیت مواجه است؛ در معرض خطر همه‌گیری

۱ دکتر حسین آقایی، دکتر آسیه اسحاقی،* دکتر فریده درودگر، هانیه دلشاد اقدم، " خشکی چشم در ایران"، Archives of Persian Ophthalmology.

خشکی چشم قرار دارد.

شیوع

شیوع خشکی چشم با توجه به کشور و منطقه جغرافیایی متفاوت است. در گزارش حاصل از کارگاه خشکی چشم (DEWS II) در سال ۲۰۱۷، شیوع خشکی چشم از ۵٪ تا ۵۰٪ تخمین زده شده است. خشکی چشم در آسیا شیوع بیشتری نسبت به کشورهای غربی دارد.

شیوع خشکی چشم در برخی شهرهای ایران

- کرمان:
 - میزان شیوع در یک جمعیت ۱۵۰ نفره:
 - بر اساس آزمون SM tube : ۷/۶٪
 - بر اساس آزمون OSDI : ۴۶/۷٪
- بیرجند
 - میزان شیوع در یک جمعیت ۶۰۰ نفره:
 - شیوع کلی: ۵۹٪
 - نرخ شیوع خشکی هر دو چشم: ۲/۳۸٪
 - نرخ شیوع خشکی یک چشم: ۵/۲۰٪
- شاهرود
 - میزان شیوع در یک جمعیت ۱۰۰۸ نفره: ۷/۸٪

علائم و نشانه‌های گزارش شده

ارزیابی نشانه‌ها در مطالعه شاهرود، آزمون شیرمر غیر طبیعی را در ۸/۱۷ درصد، TBUT غیرطبیعی را در ۲/۲۳ درصد رنگ‌پذیری با فلورسین (بیشتر یا مساوی یک) را در ۳/۱۱٪ و رز بنگال (بیشتر یا مساوی سه) برای قرنیه و یا ملتحمه را در ۹/۴٪ (از افراد) نشان دادند. با توجه به OSDI (ocular surface disease index) ۳/۱۸٪ افراد خشکی چشم داشتند.

عوامل خطر مرتبط با خشکی چشم

برخی عوامل خطر مرتبط با خشکی چشم مانند:

- سن، جنس و نژاد
- آب مروارید
- مسمومیت با گاز خردل

▪ اختلال عملکرد غدد میبومیین

سایر عوامل خطر:

در مطالعه یعقوبی و همکاران در بیرجند، پس از تعدیل سنی، سایر عوامل خطر ساز عبارت بودند از: کشیدن سیگار، یائسگی، فشارخون سیستمیک، دیابت، استفاده از گلی بنکلامید، وجود آب مروارید و سابقه جراحی آب مروارید. در مطالعه انجام شده در جده عربستان، بلفاریت در ۲۱۵ (۹/۹۱ درصد) افراد مبتلا به خشکی چشم وجود داشت. سیگار دومین عامل خطر شایع بود. ۸/۱۸ درصد افراد دارای خشکی چشم سیگار می کشیدند. به علاوه سندرم سیکا در

۴/۲۴ درصد افراد دیده شد. در مطالعه‌ای تحت عنوان Eye Study Beijing در آنالیز چندمتغیره، علایم خشکی چشم به طور معناداری با سن، جنس مؤنث، شهرنشینی، دمای پایین تر، وجود آب مروارید نوکلئار و اصلاح کمتر عیب انکساری ارتباط داشت. تمام آزمون‌های خشکی چشم شامل آزمون شیرمر، رنگ پذیری قرنیه، TBUT و اختلال عملکرد غدد میبومیین بین گروه طبیعی و گروه دارای علایم خشکی چشم تفاوت معناداری نداشتند. در جدول زیر، خلاصه‌ای از عوامل خطر گزارش شده مرتبط با خشکی چشم آورده شده است (جدول ۱).

جدول ۱: گزارش عوامل خطر مرتبط با خشکی چشم

نتایج	گروه	نویسنده‌ها
۶/۳۱ درصد خشکی برای کمتر از ۲۰ سال - ۸/۸۱ درصد خشکی برای بالای ۸۰ سال - هیچ ارتباطی بین خشکی چشم و جنسیت بیماران یافت نشد - میان آب مروارید و خشکی چشم رابطه معناداری مشاهده شد.	- کمتر از ۲۰ سال - بیشتر از ۸۰ سال	یعقوبی و همکاران
میان آب مروارید و خشکی چشم رابطه معناداری مشاهده شد.	- بیماران بدون سابقه جراحی آب مروارید - بیماران با سابقه عمل آب مروارید	معینی و همکاران
خشکی در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی بسیار شایع تر بود.	بیماران دیابتی	معنویت و همکاران
شیوع خشکی چشم بر اساس اسمولاریته اشک ۲۷/۷ درصد بود و رنگ پذیری قرنیه با فلورسین بیشترین اختصاصیت را داشت (۹۷٪).	بیماران با دیابت نوع دو	نجفی و همکاران
خشکی چشم در زنان بالاتر بود و تفاوت معناداری از نظر آماری با سن نداشت. وجود ناخنک با خشکی چشم و افزایش علایم آن مرتبط بود.	جمعیت نرمال	هاشمی و همکاران
تمامی بیماران قبل از عمل از نظر خشکی چشم بدون علامت بودند. خطر ایجاد خشکی چشم به طور قابل ملاحظه‌ای با افزایش عمق ablation میزان بالاتر اصلاح عیوب انکساری و جنسیت مؤنث ارتباط داشت.	لیزیک برای نزدیک بینی	شجاع و همکاران
در مایع زلالیه در بیماران با خشکی چشم، میزان flare قابل ملاحظه‌ای مشاهده گردید؛ وجود التهاب در لایه‌های عمیق تر چشم.	بیماران دچار خشکی چشم	آقایی و همکاران

ارتباط معناداری بین سندرم خشکی چشم و طول مدت ابتلا به دیابت وجود داشت.	دیابت نوع دو	معنویت و همکاران
به علاوه، خشکی چشم خفیف و شدید به ترتیب در ۲۰٪ و ۱۰٪ بیماران نشان داده شد.	عوارض تأخیری مسمومیت با گاز خردل	اعتضاد رضوی و همکاران
نتایج این مطالعه، انجام LASIK با روش ایجاد فلپ در سمت نازال یا فلپ فوقانی قرنیه از نظر ایجاد علایم و نشانه‌های خشکی چشم با هم تفاوتی ندارند.	لیزیک برای نزدیک‌بینی	قریشی و همکاران
شیوع اختلال عملکرد غدد میبومین یک‌طرفه و دوطرفه به ترتیب ۲۶/۳ و ۲۶/۱ درصد بود.	کوهورت شاهرود	هاشمی و همکاران
اگرچه بیشتر بیماران دچار آرتريت روماتوئید، سندرم شوگرن ندارند، اما خشکی چشم حتی در بیماران دچار آرتريت روماتوئید بدون شوگرن هم شایع است.	آرتريت روماتوئید	مرتاجی و همکاران
میان آب مروارید و خشکی چشم رابطه معناداری مشاهده شد. نتایج آزمون شیرمر، TBUT و رنگ‌پذیری قرنیه اختلاف معناداری را نشان ندادند.	- بیماران بدون سابقه جراحی آب مروارید - بیماران با سابقه عمل آب مروارید	بزازی و همکاران
خشکی چشم و خراشیدگی قرنیه در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه شایع است.	بیماران بستری در ۴ بخش مراقبت ویژه	علوی و همکاران
تخمین زده شد که بیشتر از ۶ میلیون نفر از جمعیت بزرگسالان کانادا از خشکی چشم رنج می‌برند و زنان و افراد مسن با احتمال بیشتری به آن دچار هستند.	گروه‌های سنی مختلف	Caffery و همکاران (Ontario)
تمام آزمون‌های خشکی چشم شامل آزمون شیرمر، رنگ‌پذیری قرنیه، TBUT و اختلال عملکرد غدد میبومین بین گروه طبیعی و گروه دارای علایم خشکی چشم تفاوت معناداری نداشتند.	بیماران بدون خشکی چشم و بیماران با خشکی چشم	Jie و همکاران (Beijing)
شیوع خشکی چشم بیشتر بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود.	زنانی که از هورمون‌های جنسی استفاده می‌کنند	Lin و همکاران (Shihpai)
هیچ ارتباطی بین علایم و نشانه‌های خشکی چشم با سن، جنس یا نژاد مشاهده نشد.	بیماران با خشکی چشم	Schein و همکاران (Salisbury)
از نظر آماری هیچ ارتباط معناداری بین خشکی چشم و افزایش سن یا جنسیت فرد یافت نشد.	بیماران با خشکی چشم	بوخاری و همکاران (جده، عربستان)

شیوع خشکی چشم در زنان (۲۰٪) به طور معناداری از مردان (۱۲٪) بیشتر بود. شیوع خشکی چشم در بین کاربران نمایشگرهای ویدئویی و لنزهای تماسی به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به افرادی که از آنها استفاده نمی‌کردند بیشتر بود.	بیماران با خشکی چشم	Hikichi و همکاران (ژاپن)
بروز خشکی چشم در SCIS نسبت به فیکو بیشتر بود.	عمل جراحی آب مروارید به دو روش فیکوآمولسیفیکاسیون و جراحی آب مروارید با برش کوچک SICS	Ishrat و همکاران (عربستان)
بروز خشکی چشم به طور قابل ملاحظه‌ای در مردان در دهه‌های سوم، چهارم، نهم و دهم زندگی بیشتر بود، اما در زنان در دهه‌های پنجم و ششم زندگی این عارضه بیشتر بود.	مطالعه کوهورت	Donthineni و همکاران (هند)
شیوع خشکی چشم در زنان کمتر از ۵۰ سال، بالاتر از ۵۰ سال و بالاتر از ۷۵ سال به ترتیب ۷/۵، ۷/۸ و ۹/۸ درصد بود.	گروه‌های سنی مختلف زنان امریکا	Schaumberg و همکاران (امریکا)
۶/۹ درصد از زنان دچار خشکی چشم تشخیص داده شدند.	جمعیت نرمال	Vehof و همکاران (انگلیسی)
شیوع خشکی چشم با افزایش سن، جنسیت مؤنث، کشیدن سیگار، استعمال سیگار در محیط بسته، دیابت، افزایش فشارخون، مشاغلی که عمدتاً در فضای باز بودند و در معرض آفتاب بودن در ارتباط بود.	افراد ≤ 40 سال	Tandon و همکاران (هند)

روی ۳۸۲۴ زن ۲۰ تا ۸۷ سال از مطالعه هم‌گروهی TwinsUK انجام شد، ۶/۹٪ از زنان دچار خشکی چشم تشخیص داده شدند که به طور هم‌زمان از اشک مصنوعی استفاده می‌کردند و ۸/۲٪ از آنان در سه ماه گذشته علائم خشکی چشم را تجربه کرده بودند. عوامل خطری که در این مطالعه به طور معناداری با خشکی چشم مرتبط بودند شامل سن، آسم، آگزما، وجود هرگونه حساسیت، جراحی آب مروارید، آرتريت روماتوئید، استئوآرتريت، میگرن و سکتة مغزی بودند. افراد دچار افسردگی، درد لگنی، سندرم روده تحریک‌پذیر و افرادی که دچار درد مزمن فراگیر بودند، بیشترین افرادی بودند که تحت‌تأثیر قرار گرفته بودند. در یک مطالعه مقطعی مبتنی بر جمعیت که در افراد ≤ 40 سال در هند به منظور تخمین شیوع و تعیین عوامل خطر خشکی چشم در نواحی مختلف جغرافیایی روی ۹۷۳۵ شرکت‌کننده انجام شد، شیوع خشکی چشم در نواحی مسطح، تپه‌ای و ساحلی به ترتیب ۲۶/۲٪، ۲۴٪ و ۹/۹٪ بود. به‌علاوه شیوع خشکی چشم با افزایش سن، جنسیت مؤنث، کشیدن سیگار، استعمال سیگار در محیط‌های بسته، دیابت، افزایش فشارخون، مشاغلی که به طور عمده در فضای باز بودند و در معرض آفتاب بودن ارتباط مستقیم داشت.

در مطالعه دونسنینی و همکاران در هند، بروز خشکی چشم به طور قابل ملاحظه‌ای در مردان در دهه‌های سوم، چهارم، نهم و دهم زندگی بیشتر بود، اما در زنان در دهه‌های پنجم و ششم زندگی این عارضه بیشتر بود. در تقسیم‌بندی بر اساس علت خشکی چشم، ۵/۳۵٪ خشکی چشم تبخیری، ۶/۲٪ خشکی چشم به علت کمبود لایه آبی اشک و ۹/۳۹٪ ترکیبی از هر دو عامل را داشتند. سن، سکونت در مناطق شهری، کار حرفه‌ای، خانه‌سازی، بیکاری/بازنشستگی و شرایط اجتماعی - اقتصادی به‌عنوان عوامل خطر ایجاد خشکی چشم شناخته شدند. از میان نزدیک به ۵/۱ میلیون بیمار جدید که از ۲۰۰ منطقه جغرافیایی مختلف از روستاهای دورافتاده تا نواحی پیشرفته شهری بودند، مطالعه فوق صورت گرفت. با تعمیم نتایج این مطالعه، میزان بروز خشکی چشم ۱/۵۸٪ در جمعیت شهری (با در نظر گرفتن میزان مرگ‌ومیر شهری ۰/۵۵ درصد، بر اساس جدیدترین سرشماری)، شیوع خشکی چشم احتمالاً به ۱/۰۳ (۰/۵۸ - ۰/۵۵) سالانه تا ۴۵٪ یا نزدیک به نیمی از جمعیت شهری (به طور تقریبی معادل ۲۷۵ میلیون نفر از ۱/۵۳ میلیارد در سال ۲۰۳۰) می‌رسد. در یک مطالعه مقطعی مبتنی بر جمعیت که در انگلیس

سالم نشان ندادند. البته پروتئین‌های اشک و به خصوص لیزوزیم و لاکتوفیرین در اشک افراد روزه‌دار کاهش یافته بود. بر اساس نتایج این گروه مطالعاتی، علی‌رغم تفاوت‌های مختصر در محتوای پروتئین‌های اشک در افراد روزه‌دار، گروه کنترل و افراد مستعد به خشکی چشم، احتمالاً تفاوت در محتوای پروتئین اشک در افراد روزه‌دار و افراد سالم نمی‌تواند به عنوان یک عامل در القای مداوم خشکی چشم در افراد روزه‌دار محسوب شود و احساس خشکی چشم در دوره‌های روزه‌داری با از دست رفتن موقت آب مرتبط است. مطالعه‌ای که برای تعیین اثر تغییر در عادات و دوره‌های غذا خوردن، به خصوص وعده سحری در طی ماه رمضان انجام شد، نشان داد که افزایش حجم مایعات در وعده سحری در طی ماه رمضان ممکن است باعث افزایش فشار داخل چشمی و ترشح اشک در ابتدای صبح شود و این مقادیر به طور قابل ملاحظه‌ای بعد از گذشت ۱۲ ساعت از روزه‌داری به علت دهیدراتاسیون کاهش می‌یابد. گروه تحقیقاتی سریری و همکاران، اشکریزش رفلکسی را در دو دوره زمانی یک ماه قبل از شروع ماه رمضان و در طی ماه رمضان از ۶۰ فرد جمع‌آوری و محتوای پروتئینی آنها را به منظور یافتن تغییرات بررسی کردند. این گروه تحقیقاتی کاهش قند خون را در زمان روزه‌داری به عنوان یک تحریک‌کننده سیستم عصبی سمپاتیک عنوان کردند که سبب کاهش ترشح پروتئین‌ها در اشک چشم به علت افزایش آدرنالین در نتیجه کاهش حساسیت به کاتکول‌آمین‌ها می‌گردد.

درمان‌های رایج خشکی چشم

پس از تأیید تشخیص و تعیین میزان شدت خشکی چشم باید درمان را شروع کرد. درمان خشکی چشم به نوعی خود یک هنر است و از الگوریتم و الگوی ثابتی پیروی نمی‌کند و بر اساس شرایط هر بیمار باید تصمیمات درمانی خاصی اتخاذ گردد. در ادامه، به درمان‌های رایج که در مطالعات ایران انجام شده است اشاره خواهیم کرد.

- مکمل اسید چرب امگا ۳
- روغن درخت چای
- سیکلوسپورین A
- قطره چشمی Plantago Ovata Mucilage
- بتامتازون
- روغن بنفشه
- لنزهای مینی اسکالرال

روزه‌داری و خشکی چشم

در برخی مطالعات از روزه‌داری به عنوان یک عامل محرک برای خشکی چشم نامبرده شده است. در مطالعه مروری سیستماتیک که برای ارزیابی اثر احتمالی روزه‌داری بر وقوع سندرم خشکی چشم انجام شد، پروتئین‌های اشک در افراد مستعد به خشکی چشم (افراد دیابتی و سیگاری) تغییرات قابل ملاحظه‌ای را در مقایسه با افراد

آخرین تازه‌های چشم پزشکی در نشست‌های علمی ماهیانه مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر

- در دویست و بیستمین نشست مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر، خانم دکتر یادگاری در سخنرانی خود در رابطه با وسایل اندازه‌گیری فشار چشم، ابتدا توضیح دادند که گلدمن تونومتری همچنان استاندارد طلایی اندازه‌گیری فشار چشم به شمار می‌رود زیرا تمامی تحقیقات و آزمایشات تکمیلی در رابطه با فشار چشم بر اساس گلدمن تونومتری انجام شده است. این وسیله بر اساس تماس با سطح چشم عمل می‌کند و قطر آن ۳/۰۶ میلی‌متر است. این ابزار یک پریم (منشور) دو لایه دارد و زمانی که با سطح قرنیه تماس پیدا می‌کند، لایه داخلی آن که شامل دو نیم‌دایره است، با هم تماس می‌شوند و میزان فشار چشم بیمار را نشان می‌دهند. سپس، تونومتر پرکینز را معرفی شد که نوعی تونومتر پرتابل است و می‌تواند در حالت خوابیده و نشسته مورد استفاده قرار گیرد. عملکرد آن نیز شبیه به تونومتری گلدمن است. در مورد Tono-Pen و Tono-Pen Avia نیز توضیحاتی ارائه گردید. ایشان افزودند که این ابزارها پرتابل هستند و تحت تأثیر ضخامت قرنیه قرار می‌گیرند؛ بنابراین فقط در بیماران بستری کارایی دارند، اما در فشارهای بالای ۳۰ میلی‌متر جیوه غیر قابل اعتماد می‌باشند. ایشان سپس در مورد Dynamic Contour Tonometry توضیح دادند و بیان نمودند که این وسیله در بیماران تحت جراحی‌های عیوب انکساری مناسب است و از محاسن آن این است که روی اسلیت لمپ نصب می‌شود. البته لازم است ۸ تا ۱۰ ثانیه روی قرنیه قرار گیرد تا کیفیت آن را با اعداد ۱ تا ۶ نمایش دهد. علاوه بر این، درباره فشار چشم بین فشار سیستولیک و دیاستولیک بیمار است. از آنجا که فشار چشم بین سیستول و دیاستول متفاوت است OPA این اختلاف را نشان می‌دهد. اگر OPA بیش‌تر از ۳ میلی‌متر جیوه باشد، نشان می‌دهد چشم فشار را بهتر تحمل می‌کند. در ادامه، دکتر یادگاری در مورد non-Contact tonometry توضیح دادند که این روش بهترین گزینه برای غربالگری است و در بیماران مبتلا به

گردآوری: خانم دکتر فاطمه جعفری

دویست و بیستمین نشست ماهیانه مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر در تاریخ بیست و هفتم فروردین ماه و دویست و بیست و یکمین نشست در تاریخ هفدهم اردیبهشت سال ۱۴۰۲ در محل همایش‌های مرکز فوق تخصصی چشم پزشکی بصیر برگزار شدند.



مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر

Basir Eye Health Research Center

220th
Scientific Monthly Session

دویست و بیستمین نشست علمی ماهیانه مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر

سخنرانان:
دکتر مریم یادگاری

اندازه‌گیری فشار داخل چشم

اپتومتریست علی مرادی
Ocular Trauma

Ant.Segment UBM Study

2.5

امتیاز بازآموزی برای گروه‌های چشم پزشکی و بینایی‌سنج شناسه برنامه 194571

زمان: یکشنبه 27 فروردین ماه ساعت 19 الی 21

ثبت نام: www.ircme.ir

فاصلت شرکت در نشست بصورت مجازی با استفاده از لینکشن آموزش مداوم

مکان: حضوری: سالن کنفرانس کلینیک فوق تخصصی چشم پزشکی بصیر
لینک شرکت به صورت غیر حضوری: live.behir.ir

تلفن تماس: 021-66940404



www.ircme.ir

مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر

Basir Eye Health Research Center

221th
Scientific Monthly Session

2.5
امتیاز بارآموزی برای گروه‌های چشم پزشکی و بینایی سطح شناسه برنامه 195830

دویست و بیست و یکمین نشست علمی ماهیانه مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر

سخنرانان:

دکتر سید هاشم درباری
با موضوع:
پیوند سلولهای بنیادی در چشم

دکتر راحله مروج
با موضوع:
Oculomotor Nerve Palsy

زمان:
یکشنبه 17 اردیبهشت ماه 1402
ساعت 19 الی 21
ثبت نام:
www.irame.ir
قابلیت شرکت در نشست بصورت مجازی با استفاده از لینکشن آموزش مداوم

مکان:
حضور، سالن کنفرانس کلینیک فوق تخصصی چشم پزشکی بصیر
لینک شرکت به صورت غیر حضوری
live.behre.ir

تلفن تماس
021-66940404




سخنرانی کامل آقای علی مرادی را می‌توانید با اسکن QR Code زیر گوش نمایید.



خانم دکتر راحله مروج در دویست و بیست و یکمین نشست مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر، در سخنرانی خود در مورد فلج عصب سوم چشمی، ابتدا توضیح دادند که عصب اکولوموتور یک عصب زوج سه مغزی است که مسئول اصلی ارسال امواج عصبی به عضلات چشم می‌باشد. این عصب شامل دو هسته است: هسته اصلی اکولوموتور در ناحیه mid brain و هسته جانبی یا Edinger Westphal در کنار هسته اصلی. ایشان توضیح دادند که فلج این عصب به دو صورت کامل و ناقص رخ می‌دهد. در نوع کامل، بیمار دچار پتوز، محدودیت در حرکات چشم به داخل، بالا و پایین و میدریاز می‌شود.

آب مروارید و ادم پلک بیش‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما در فشارهای بالای ۲۰ میلی‌متر جیوه غیر قابل اعتماد است. ایشان در ادامه، Ocular Response Analyser را معرفی کردند که کم‌تر تحت تأثیر بیومکانیک قرنیه قرار می‌گیرد و نکته مهم این ابزار این است که غیر تماسی است، بنابراین در بیماری‌های قرنیه مانند کراتوکونوس می‌تواند مفید باشد. همچنین درباره Corvis ST توضیح دادند که فشار چشم را کم‌تر نشان می‌دهد و بر اساس بیومکانیک قرنیه، IOP را اصلاح می‌کند. این روش نیز غیر تماسی است. در نهایت در مورد Rebound Tonometry توضیح دادند که در کودکان، نوزادان و بیماران بستری مناسب است و در فشارهای ۱۶ تا ۲۳ قابل اعتمادتر می‌باشد. ورژن Home این روش نیز برای استفاده در منزل وجود دارد.

خانم دکتر یادگاری در پایان نیز تست نوشیدن آب را به عنوان روشی برای بررسی بالاترین فشار چشم در طول شبانه‌روز معرفی کردند. در این تست، بیمار باید یک لیتر آب یا ۱۰ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مدت ۵ دقیقه بنوشد. سپس هر ۱۵ دقیقه تا ۳ نوبت فشار چشم اندازه‌گیری می‌شود. بالاترین فشار چشم ثبت شده به عنوان بالاترین فشار چشم روزانه در نظر گرفته می‌شود. سخنرانی کامل خانم دکتر مریم یادگاری را می‌توانید با اسکن QR Code زیر گوش نمایید.



در دویست و بیست و یکمین نشست مرکز تحقیقات چشم بصیر، آقای مرادی، اپتومتریست، در مورد کاربرد دستگاه UBM در ارزیابی ترومای چشم صحبت کردند.

ابتدا ایشان به بیان این مسئله پرداختند که ترومای چشم می‌تواند منجر به آسیب‌های بافتی در قسمت‌های مختلف چشم شود. به گفته ایشان، UBM یک دستگاه تصویربرداری اولتراسون است که برای ارزیابی سگمان قدامی شامل قرنیه، زاویه اتاق قدامی، عنبیه، جسم سیلیاری، لنز و زنون‌ها به کار می‌رود. این دستگاه تصاویری با کیفیت بالا ارائه می‌دهد.

سپس ایشان به برخی از مواردی که UBM می‌تواند در ترومای سگمان قدامی مفید باشد اشاره کردند. این موارد شامل دررفتگی عدسی، صدمات زاویه چشم مانند سیکلودیالیز، ایریدودیالیز، ترومای عدسی، جابه‌جایی لنز داخل چشمی و اجسام خارجی می‌باشند.

سپس ایشان LSCD = Limbal Stem Cell Deficiency را به سه مرحله تقسیم کردند:

مرحله اول زمانی است که کم‌تر از ۵۰٪ سلول‌های بنیادی درگیر باشند و قرنیه دچار کدورت و پانوس در فاصله ۵ میلی‌متری از مرکز قرنیه (پریفری) شود.

مرحله دوم زمانی است که کدورت قرنیه هم در محیط و هم در ۵ میلی‌متر مرکزی اتفاق بیفتد و همچنان کم‌تر از ۵۰٪ سلول‌های بنیادی درگیر شده باشند.

مرحله سوم زمانی است که بافت ملتحمه در تمام سطح قرنیه مشاهده شده و قرنیه دچار کدورت و واسکولاریزاسیون کامل شود و گاهی بیش از یک دیفکت در سطح اپی‌تلیال قرنیه دیده شود.

در ادامه، علل شایع کاهش سلول‌های بنیادی را تروما، عوامل آسیب‌رسان و بدخیمی‌ها عنوان کردند. در تشخیص، کنژکتیوالیزاسیون مهم‌ترین یافته بالینی است. اما گاهی نیاز به سیتولوژی وجود دارد. درمان پیچیده و شامل درمان‌های دارویی محافظه‌کارانه، جراحی و استراتژی‌های نوآورانه است. قبل از درمان باید سطح چشم به حد مطلوب برسد. دو نوع جراحی پیوند وجود دارد. نوع اول پیوند مستقیم بافت بنیادی است. نوع دوم جراحی پیوند، کشت سلول‌های بنیادی و پیوند بافت حاصل از آن می‌باشد.

سخنرانی کامل دکتر سید هاشم دریاباری را می‌توانید با اسکن QR Code زیر گوش نمایید.



در نوع ناقص نیز ممکن است تمام این مشکلات به جز درگیری مردمک را داشته باشد. سپس اشاره کردند که فلج عصب سه به دو دسته مادرزادی و اکتسابی تقسیم می‌شود. نوع مادرزادی در زمان تولد یا اوایل دوران پس از تولد رخ می‌دهد. اما نوع اکتسابی به صورت حاد بروز می‌کند و عوامل شایع آن شامل بیماری‌های عروقی مغزی، آنوریسم، ضربه به سر، التهاب، تومور، اختلالات متابولیک و اندوکراین است. در پایان نیز توضیح دادند که درمان این فلج شامل درمان‌های دارویی و جراحی است، اما معمولاً درمان‌های دارویی کارآمد نیستند و جراحی می‌تواند انتخاب اول باشد تا هم ظاهر چشم و هم عملکرد بینایی بهبود یابد.

سخنرانی کامل خانم دکتر راحله مروج را می‌توانید با اسکن QR Code زیر گوش نمایید.



- آقای دکتر سید هاشم دریاباری در دویست و بیست و یکمین نشست مرکز تحقیقات سلامت چشم بصیر، در سخنرانی خود در مورد پیوند سلول‌های بنیادی در چشم، ابتدا توضیح دادند که سلول‌های بنیادی در ناحیه لیمبوس قرنیه قرار دارند. سلول‌های بنیادی دو وظیفه دارند. وظیفه اول آن‌ها تولید سلول‌های اپی‌تلیال است. وظیفه دوم آن‌ها این است که به عنوان سد در برابر نفوذ بافت ملتحمه به قرنیه عمل کنند. ایشان افزودند محل قرارگیری سلول‌های بنیادی، Palisades of Vogt است و اگر این سلول‌ها از بین بروند، قرنیه دچار کدورت می‌شود.



تهران،
بلوار کشاورز، خیابان جمالزاده شمالی،
نبش کوچه شیبانی، شماره ۳۵۹
تلفن : ۶۶۵۶۵۷۵۷
فکس: ۶۶۴۲۸۷۸۱
info@basirclinic.ir



شیراز،
بلوار پاسداران، خیابان مبعث نرسیده
به پارک حدیث
تلفن : ۰۷۱۳ ۶۴۸۴۸۱۴
۰۷۱۳ ۸۲۳۴۶۷۸
فکس: ۰۷۱۳ ۶۴۸۳۰۶۹
shirazinfo@basirclinic.ir



کرمان،
خیابان استقلال کوچه شماره ۱۰، پلاک ۶۴
تلفکس : ۰۳۴۳ ۲۵۲۲۶۳۰
kermaninfo@basirclinic.ir