

Chemical Eye Burns

Sadoughi MM, MD; Baradaran Rafii AR, MD; Abazar B, MD; Javadi MA, MD*

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

*Corresponding author: ma_javadi@yahoo.com

Chemical injuries of the cornea are ophthalmic emergencies. These injuries often result in significant ocular morbidity and generally strike young adults in the prime years of life. Classification schemes enable the ophthalmologist to determine the severity of injury and the prognosis for the injured eye. Immediate management consists of copious irrigation following exposure. Effective management in the intermediate and late phases requires an understanding of the cellular events that occur during each phase. Appropriate medical and surgical care helps ensure the best outcomes for these potentially blinding injuries. With appropriate management, it is possible to restore vision to all but the most severely burned eyes. While our current understanding of these injuries allows us to save many of these eyes, more work is needed to improve the prognosis of grade IV injuries. Ongoing animal and human research is investigating the use of novel topical agents to reduce angiogenesis, inhibit inflammation, promote repair, and reduce the risk of corneal melting. Efforts at preventing ocular chemical burns are equally important and deserve emphasis.

Key Words: Chemical Burns, Acid Burns, Alkaline Burn, Limbal Allograft, Eye Burns

• Bina J Ophthalmol 2012; 17 (3): 259-275.

Received: 7 June 2011

Accepted: 11 December 2011

سوختگی های شیمیایی چشم

دکتر محمدمهدی صدوقی^۱، دکتر علیرضا برادران رفیعی^۲، دکتر بیژن آب آذر^۳ و دکتر محمدعلی جوادی^۴*

سوختگی های شیمیایی قرنیه از اورژانس های چشم پزشکی محسوب می شوند. این آسیب ها که موجب اختلال بارز عملکرد چشم می شوند، اغلب در بالغین جوان رخ می دهند. طبقه بندی این آسیب ها در تعیین صحیح شدت و پیش آگهی چشم آسیب دیده، به چشم پزشکان کمک می کند. مداخله درمانی فوری به دنبال تماس با مواد شیمیایی، شستشو با مایع فراوان است. درمان موثر در فازهای بینابینی و تاخیری بیماری، نیازمند فهم صحیح وقایع سلولی است که در هر فاز رخ می دهد. مراقبت های صحیح و به موقع دارویی و جراحی در این گونه آسیب ها که بالقوه کورکننده می باشند، منجر به نتایج مطلوبی می شود. با کمک دانش فعلی، تعداد زیادی از چشم های آسیب دیده حفظ می شوند، ولی برای بهبود پیش آگهی در آسیب های درجه چهار نیاز به پژوهش های بیش تری وجود دارد. تحقیقات حیوانی و انسانی پیش رو بر روی استفاده از ترکیبات موضعی جدید برای کاهش نورگزایی، مهار التهاب و تسریع بازسازی متمرکز است. توجه خاص در پیش گیری از سوختگی شیمیایی اهمیتی معادل درمان آن داشته و نیازمند تاکید ویژه است.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۷، شماره ۳: ۲۷۵-۲۵۹.

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

دریافت مقاله: ۱۷ خرداد ۱۳۹۰

تایید مقاله: ۲۰ آذر ۱۳۹۰

۱- استادیار - چشم پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دانشیار - چشم پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- فلوشیپ قرنیه - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- استاد - چشم پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

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

مقدمه

آسیب‌های شیمیایی چشم می‌توانند منجر به تخریب وسیع اپی‌تلیوم سطحی، قرنیه و اتاق قدامی شوند. این آسیب‌ها اغلب اتفاقی و خفیف بوده و موارد شدید آن که ممکن است منجر به آسیب بینایی واضح و در مواردی دایمی در یک یا هر دو چشم شوند، نادر می‌باشند.^۱ آسیب‌های شیمیایی شدید در مردان، به ویژه در سنین ۱۶-۴۵ سال و اغلب حین کار یا در منزل رخ می‌دهند.^{۲-۵}

شدت آسیب به عوامل متعددی از جمله: قدرت ماده سوزاننده، مدت زمان تماس، غلظت، حجم و میزان نفوذ ماده شیمیایی بستگی دارد.^{۶،۷} آسیب‌های شیمیایی شدید قرنیه در اثر مواد اسیدی یا قلیایی قوی ایجاد می‌شوند.^۵ ترکیبات قلیایی به دلیل خواص آب دوستی (هیدروفیلیک) و چربی دوستی (لیپوفیلیک) می‌توانند پس از عبور از غشاهای سلولی، وارد اتاق قدامی شده و منجر به تخریب شدید شوند. سوختگی‌های اسیدی به طور معمول نسبت به سوختگی‌های قلیایی آسیب کم‌تری ایجاد می‌کنند، زیرا میزان زیادی از پروتئین‌های قرنیه با اسید باند شده و به صورت یک بافر شیمیایی عمل می‌کنند. به علاوه، بافت‌های منعقد شده به صورت یک سد عمل کرده و از نفوذ بیش‌تر اسید جلوگیری می‌کنند.^۱

هدف از درمان اولیه، حفظ تمامیت چشم همراه با سلامت سطح آن است که با تسریع در بهبود اپی‌تلیوم سطحی، سرعت بخشیدن به ترمیم ضایعات قرنیه، کوچک کردن سریع زخم و کاهش پاسخ‌های التهابی محقق می‌شود.^۱ در صورت عدم بهبودی، ممکن است در فاز حاد نیاز به اقدام جراحی وجود داشته باشد. در فازهای مزمن آسیب‌های شیمیایی، نقص سلول‌های بنیادی می‌تواند خود را نشان دهد.^۸ اهداف طولانی مدت اقدامات درمانی حفظ عملکرد بینایی، حفظ تولید اشک، درمان نقص سلول‌های بنیادین ناحیه لیمبوس و درمان عوارض مرتبط مانند تغییر شکل پلک، آب‌مرورید و گلوکوم و سیمبلفارون می‌باشند.^{۱۰-۸} این مقاله مروری بر علل، بیماری‌شناسی، طبقه‌بندی، ارزیابی سیر بالینی و درمان‌های غیرجراحی و جراحی در مبتلایان به سوختگی‌های چشم ناشی از مواد شیمیایی دارد.

علل و اپیدمیولوژی

در سوختگی‌های شیمیایی چشم، اغلب افراد درگیر جوان بوده و این آسیب‌ها بیش‌تر در اثر حوادث مربوط به محیط کار یا منزل و یا در سو قصد به افراد رخ می‌دهند.^{۴-۷} مواد شیمیایی قلیایی به

طور وسیعی در محصولات تمیز کننده خانگی و در بسیاری از ترکیبات مورد استفاده در خانه‌سازی به کار می‌روند و به همین دلیل شیوع آسیب‌های شیمیایی ناشی از مواد قلیایی بیش‌تر از اسیدهاست.^{۱۱}

شایع‌ترین مواردی که باعث آسیب‌های قلیایی چشم می‌شوند، عبارتند از: آمونیاک (NH_3)، زاج سیاه (NaOH)، هیدروکسید پتاسیم (KOH)، هیدروکسید منیزیموم [$\text{Mg}(\text{OH})_2$] و آهک [$\text{Ca}(\text{OH})_2$].^{۱۲} آهک شایع‌ترین ماده قلیایی آسیب رساننده به چشم می‌باشد.^{۱۳} آمونیاک که در اکثر ترکیبات پاک‌کننده خانگی موجود است، شایع‌ترین علت آسیب‌های جدی و شدید ناشی از مواد قلیایی است.^{۱۲} آهک بعد از عبور از غشا سلولی، صابون کلسیمی تشکیل می‌دهد که رسوب کرده و مانع نفوذ بیش‌تر ماده آزاردهنده می‌شود.^{۱۲} نکته مهم در تماس با آهک، احتمال باقی ماندن تکه‌های آن در فورنیکس‌ها به ویژه فورنیکس فوقانی است که در صورت عدم تشخیص به صورت یک منبع قلیا در چشم عمل کرده، منجر به آسیب شدید چشم می‌گردد.^۱

شایع‌ترین علل آسیب‌های اسیدی عبارتند از اسید سولفوریک (H_2SO_4)، اسید سولفورو (H_2SO_3) اسید هیدروفلوریک (HF)، اسید استیک (CH_3COOH) و اسید هیدروکلوریک (HCL) که در این میان اسید سولفوریک شایع‌ترین ماده اسیدی آسیب‌رساننده به چشم می‌باشد، در حالی که جدی‌ترین آسیب در اثر اسید هیدروفلوریک ایجاد می‌شود.^{۱۴} اسید سولفوریک با آب موجود در لایه اشکی واکنش داده و با تولید حرارت منجر به آسیب اپی‌تلیوم ملتحمه و قرنیه می‌شود. ولی آسیب‌های شدید حاصل از آن نادر است. اسید هیدروفلوریک به دلیل وزن ملکولی پایین و اندازه کوچک ملکول، به سادگی به قرنیه نفوذ کرده، با عبور از استروما منجر به آسیب شدید قرنیه و سگمان قدامی می‌شود.^{۱۴،۱۵}

پاتوفیزیولوژی

شدت آسیب به دنبال تماس با مواد شیمیایی، ارتباط مستقیم با سطح تماس و میزان نفوذ ماده شیمیایی دارد. به طور کلی مواد قلیایی، دارای قدرت نفوذ بیش‌تری نسبت به مواد اسیدی می‌باشند.^{۶،۷،۱۶} بسته به میزان نفوذ ماده شیمیایی اپی‌تلیوم قرنیه و ملتحمه، غشا پایه، کراتوسیت‌های استروما، انتهای اعصاب استروما، اندوتلیوم، اپی‌تلیوم لنز و اندوتلیوم عروق بافت‌های ملتحمه، اپی‌اسکلرا، عنبیه و اجسام مژگانی دچار آسیب می‌شوند.^{۱۷-۱۳}

هیدروکسیلاسیون (OH)، اسیدهای چرب با صابونی کردن غشای سلولی منجر به تخریب و مرگ سلول می‌شود در حالی که کاتیون مسئول نفوذ بعضی از مواد قلیایی می‌باشد.^{۱۲} کاتیون‌ها با

ارتباط با آسیب های ملتحمه بولبار، ملتحمه تارسال و بافت های قدامی حفره چشم ایجاد شود. نکرور در بافت ملتحمه بولبار منجر به ارتشاح گلبول های سفید می شود که به صورت منبعی برای التهاب سطح چشم عمل می کنند. تجمع گلبول های سفید باعث آزاد شدن و افزایش سطوح N-استیل گلوکوز آمینیداز و کاتپسین-D در لایه اشکی می شود.^{۲۰} به دنبال پیدایش نکرور ایسکمیک در ملتحمه، رگ زایی ناحیه لیمبوس دچار اختلال شده و میزان مهارکننده کلاژناز کاهش می یابد؛ پدیده ای که می تواند در پیدایش زخم و سوراخ شدن قرنیه موثر باشد.^{۲۱} عوارض تاخیری آسیب های شدید ملتحمه، شامل اختلال در رطوبت سطح چشم ناشی از نقص در غشا مخاطی، زخم ملتحمه، تشکیل سیمبلفارون و ایجاد انتروپيون می باشد.^{۲۲}

بدون توجه به نوع ماده شیمیایی، اصل اساسی در ارزیابی و درمان بیماران مبتلا به سوختگی شیمیایی، فهم ارتباطات پیچیده بین بازسازی دوباره اپی تلیوم سطح چشم، ترمیم و شکل گیری ماتریکس استروما و ارتشاح التهابی قرنیه است.

ارزیابی و سیر بالینی

مک کولی (Mc Culley) سیر بالینی آسیب های شیمیایی را به چهار فاز مجزای آسیب شناسی و بالینی تقسیم کرده است. فاز آنی (Immediate)، فاز حاد (Acute) از روز صفر تا روز هفتم، فاز ترمیم اولیه (Early repair) از روز هفتم تا روز بیست و یکم و فاز ترمیم تاخیری (Late repair) از روز بیست و یکم به بعد.^{۱۲}

الف - فاز آنی (Immediate): یافته های فاز آنی با منطقه درگیری، عمق نفوذ و سمیت ماده شیمیایی در ارتباط است. با رنگ آمیزی فلوروسین می توان سطح درگیری را ارزیابی نمود و با توجه به از دست رفتن شفافیت قرنیه می توان عمق نفوذ ماده شیمیایی را تخمین زد. با مشاهده مستقیم ایسکمیک و نکرور عروقی در ملتحمه بولبار و لیمبال می توان در مورد عمق نفوذ به ملتحمه قضاوت کرد. با کمک فلوروسین آنژیوگرافی سگمان قدامی، میزان نفوذ داخل چشمی و ملتحمه ای قابل تخمین بوده، می توان توسط آن شدت اختلال خون رسانی عروقی در سگمان قدامی را نشان داد.

جهت تشخیص و ایجاد ارتباط بین تظاهرات اولیه درگیری چشم و پیش آگهی نهایی در آسیب های شیمیایی، طبقه بندی Hughes ابداع گردید^{۲۳} و^{۲۴} که بعدها توسط Balen^{۲۵} و Roper^{۲۶} اصلاح شد. به این ترتیب شدت از دست رفتن شفافیت قرنیه و میزان کم خون رسانی ناحیه لیمبوس با پیش آگهی نهایی

گروه های کربوکسیل (COOH) موجود در کلاژن و گلیکوز آمینوگلیکان های قرنیه واکنش نشان می دهند.^{۱۳} هیدراسیون گلیکوز آمینوگلیکان ها موجب از دست رفتن شفافیت استروما و هیدراسیون رشته های کلاژن منجر به ضخیم و کوتاه شدن آن ها می شود که متعاقب آن شبکه ترابکولار تغییر شکل یافته و پروستاگلاندین ها آزاد می شوند که نتیجه آن افزایش فشار داخل چشم در مدت زمان کوتاهی بعد از آسیب قلیایی می باشد^{۱۴} و^{۱۵}. نفوذ به اتاق قدامی بلافاصله بعد از آسیب با آمونیاک رخ می دهد در حالی که در آسیب ناشی از هیدروکسید سدیم این زمان، ۳-۵ دقیقه است. اگر PH سطح خارجی چشم به میزان طبیعی برگردانده شود، PH زلالیه بسته به میزان نفوذ ماده شیمیایی در مدت ۳۰ دقیقه الی ۳ ساعت به مقادیر طبیعی برمی گردد.^{۱۸}

آسیب به اپی تلیوم جسم مژگانی منجر به کاهش ترشح اسید اسکوریک از این بافت و در نتیجه کاهش غلظت آن در اتاق قدامی و ساخت کلاژن توسط کراتوسیت های قرنیه شده و به دنبال آن بهبودی استروما مختل می گردد. در مواردی که سطح PH زلالیه به مدت طولانی مساوی یا بیش از ۱۱/۵ باشد آسیب های غیر قابل برگشت داخل چشمی به صورت هایپوتونی و Phthisis bulbi رخ خواهد داد.^{۱۸}

به جز اسید هیدروفلوریک، میزان نفوذ سایر اسیدها از خلال استرومای قرنیه بسیار کم است. یون هیدروژن (H^+) منجر به آسیب ناشی از تغییرات PH می شود، در حالی که آنیون ها موجب به تولید رسوبات پروتینی و تغییر ماهیت اپی تلیوم قرنیه و استرومای سطحی می شوند.^{۱۹} همین انعقاد پروتینی است که باعث پیدایش نمای (ground glass) در اپی تلیوم قرنیه شده و به صورت یک سد از نفوذ بیش تر و آسیب به بافت های داخل چشمی جلوگیری می کند. اغلب پس از برداشتن اپی تلیوم نکرور شده، استرومای قرنیه به صورت تعجب آوری شفاف است.^{۱۹} در صورت نفوذ مواد اسیدی به استرومای قرنیه آسیب بافتی مشابه آنچه در ضایعات ناشی از مواد قلیایی دیده می شود، رخ می دهد. این تغییرات عبارتند از رسوب گلیکوز آمینوگلیکان های خارج سلولی و کدورت قرنیه، هیدراسیون و کوتاه شدن رشته های کلاژن که با ایجاد تغییر شکل در شبکه ترابکولار منجر به افزایش گذرا در فشار داخل چشمی، تغییر در PH اتاق قدامی، آسیب سگمان قدامی و کاهش سطح اسید اسکوریک مایع زلالیه می شود.^{۱۵، ۱۶، ۱۹}

علاوه بر عوارض مرتبط با آسیب قرنیه و اجزای داخل چشمی، تعداد زیادی از عوارض کوتاه مدت و طولانی مدت ممکن است در

مرتبط می‌شود.

مرحله ۴- قرنیه به حدی کدر است که عنبیه یا مردمک دیده نمی‌شود. بیش از نیمی از لیمبوس دچار کم‌خون‌رسانی شده و نکروز ایسکمیک در ملتحمه و صلبیه مشاهده می‌شود. پیش‌آگهی در این وضع بسیار بد است.

میزان موفقیت یا شکست درمانی که از مراکز مختلف در ارتباط با اقدام درمانی یکسان در درجات مساوی بیماری گزارش می‌شود، متفاوت است. این تفاوت به میزان زیاد ناشی از عدم کفایت سیستم طبقه‌بندی فعلی به ویژه در مرحله ۴ بیماری است. بنابراین روش‌های طبقه‌بندی پیچیده تری توسط Dua^{۲۷} و سایر محققین پیشنهاد شده است (جدول ۱).

مرحله ۱- کم‌خون‌رسانی در ناحیه لیمبوس و کدورت در قرنیه مشاهده نمی‌شود و پیش‌آگهی عالی است.

مرحله ۲- قرنیه تا حدودی شفافیت خود را از دست داده اما جزئیات عنبیه قابل مشاهده است و کم‌تر از ۱/۳ لیمبوس دچار کم‌خون‌رسانی (ایسکمی) می‌باشد. پیش‌آگهی در این حالت خوب است.

مرحله ۳- کدورت قرنیه به حدی است که جزئیات عنبیه قابل مشاهده نیست و ۱/۳ الی ۱/۲ لیمبوس دچار کم‌خون‌رسانی است. در این حالت پیش‌آگهی خوب نیست.

جدول ۱- طبقه‌بندی Dua

درجه	پیش‌آگهی	یافته‌های بالینی	درگیری ملتحمه	
			درگیری لیمبوس بر حسب ساعت	درصد درگیری ملتحمه
I	خیلی خوب	عدم درگیری لیمبوس	صفر	صفر
II	خوب	کم‌تر یا مساوی ۳ ساعت درگیری لیمبوس	کم‌تر یا مساوی ۳۰	۰/۱-۳
III	خوب	۳-۶ ساعت درگیری لیمبوس	۳۰-۵۰	۳/۱-۶
IV	خوب تا متوسط	۶-۹ ساعت درگیری لیمبوس	۵۰-۷۵	۶/۱-۹
V	متوسط تا بد	۹-۱۲ ساعت درگیری لیمبوس	۷۵-۱۰۰	۹/۱-۱۱/۹
VI	خیلی بد	درگیری کامل لیمبوس (۱۲ ساعت)	۱۰۰	۱۲

• Analogue scale نسبت میزان درگیری لیمبوس بر حسب ساعت به درصد درگیری ملتحمه (در ارزیابی درگیری ملتحمه بولبار و ملتحمه فورنیکس ها مورد نظر است).

سلول‌ها، ایسکمی ناحیه لیمبوس است^۱. آسیب سلول‌های بنیادین لیمبوس بر اساس آنچه در جدول شماره ۲ آمده است طبقه‌بندی می‌شود.

ب- فاز حاد (از روز صفر تا روز هفتم)

آسیب‌های درجه I: به طور معمول بدون اتفاق خاصی در طول فاز حاد بهبود می‌یابند.

آسیب‌های درجه II: به طور اولیه دچار بازیافت اپی‌تلیوم (re-epithelialization) شده و شفافیت استرومای قرنیه به آهستگی بهبود می‌یابد.

آسیب‌های درجه III و IV: در این مراحل کاهش بازیافت اپی‌تلیوم و ازدیاد اولیه کراتوسیت‌ها اتفاق افتاده، اولین موج از ارتشاح سلول‌های التهابی دیده می‌شود، کلاژناز به میزان کم تولید شده و نورگ زایی قرنیه دیده نمی‌شود^۱.

با وجود محدودیت‌های طبقه‌بندی Roper-Hall، ساده بودن آن منجر به استفاده بیش‌تر از این روش طبقه‌بندی گردیده است. بر اساس مدل آسیب به سلول بنیادین لیمبوس، در مرحله ۱ آسیب به سلول بنیادین وجود ندارد یا بسیار مختصر است. در مرحله ۲ از دست رفتن سلول‌های بنیادین به صورت غیر کامل وجود دارد. در مرحله ۳ سلول‌های بنیادین به طور کامل از بین رفته‌اند در حالی که درجاتی از اپی‌تلیوم و عروق ملتحمه باقی مانده‌اند. در مرحله ۴ سلول‌های بنیادین به صورت کامل از بین رفته‌اند و اپی‌تلیوم دیده نمی‌شود.

آسیب‌های مرحله ۴ ممکن است با نکروز بافت‌های ساب‌اپی‌تلیال، ایسکمی بارز ملتحمه و لیمبوس و آسیب گسترده به اتاق قدامی همراه باشد^۱.

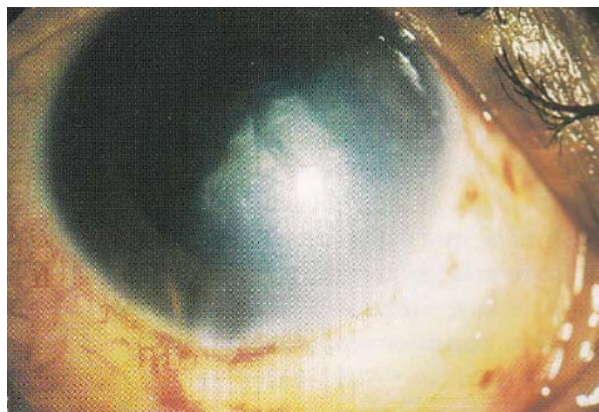
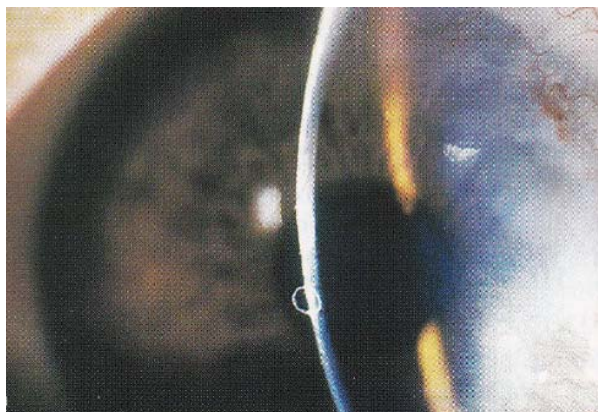
بهترین روش بالینی برای ارزیابی شدت آسیب سلول‌های بنیادین در موارد عدم دسترسی به رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی این

جدول ۲- طبقه بندی Roper-Hall

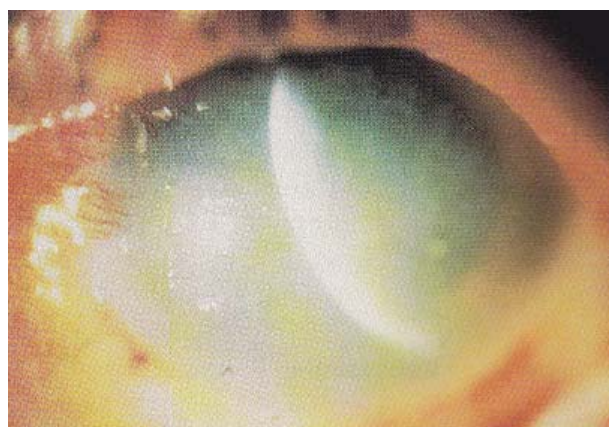
درجه یک	فقدان ایسکمی لیمبوس یا مقادیر بسیار مختصر ایسکمی
درجه دو	ایسکمی کم تر از ۱/۲ لیمبوس
درجه سه	ایسکمی بیش تر از ۱/۲ لیمبوس
درجه چهار	ایسکمی کامل ناحیه لیمبوس همراه با از دست رفتن اپیتلیوم ملتحمه مجاور و آسیب واضح سطح چشم و سگمان قدامی



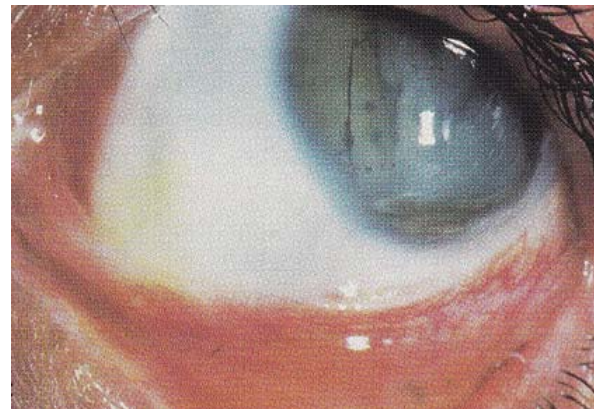
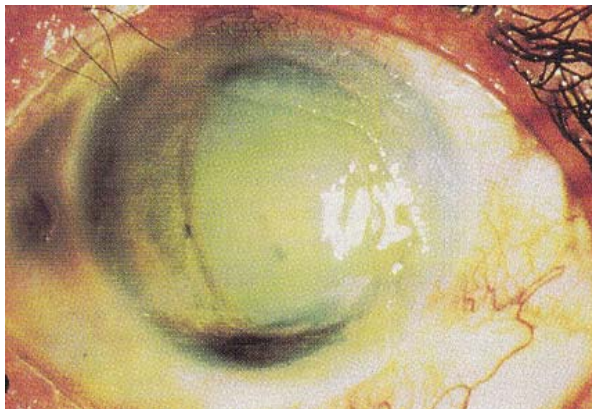
سوختگی شیمیایی درجه ۱



سوختگی شیمیایی درجه ۲



سوختگی شیمیایی درجه ۳



سوختگی شیمیایی درجه ۴

طبیعی خواهد شد. تخریب سلول‌های جامی در آسیب‌های درجه ۱ غیر معمول است اما در صورت وجود ممکن است منجر به نقص در ترشح موکوس و اختلالات گذرا در مرطوب‌سازی سطح چشم و خراش مختصر اپی‌تلیوم قرنیه شود.^۱

۲- تیپ II: تمایز تاخیری

الگوی بهبودی تیپ II که با آسیب‌های درجه II سلول‌های بنیادین لیمبوس مطابقت دارد، به صورت بازیافت کامل اپی‌تلیوم در ربع‌هایی است که سلول‌های بنیادین لیمبوس باقی مانده‌اند و در ربع‌هایی که سلول‌های بنیادین آنها بطور کامل از دست رفته‌اند، نقص اپی‌تلیوم وجود دارد. با توجه به شدت آسیب که قادر به تخریب سلول‌های بنیادین لیمبوس (که به خوبی محافظت می‌شود)، بوده است، انتظار می‌رود سلول‌های جامی بیش‌تری نسبت به آسیب درجه I از بین رفته باشند. بنابراین ممکن است نقص مرطوب‌سازی سطح چشم برای هفته‌ها تا ماه‌ها بعد از آن شدن بازیافت اپی‌تلیوم باقی مانده و اپی‌تلیوپاتی پایدار ناشی از آن برای چندین ماه منجر به نقص بینایی گردد.^۱

۳- تیپ III: پانوس فیبروواسکولار

الگوی بهبودی تیپ III با آسیب‌های درجه III مطابقت دارد. در طی سه هفته اول بعد از آسیب هیچ‌گونه بازیافت اپی‌تلیالی رخ نمی‌دهد، اگر چه نمای ملتحمه‌ای لیمبوس ممکن است به نسبت طبیعی بوده و قرنیه به صورت گول‌زننده‌ای شفاف باشد. الگوی بهبودی مورد انتظار در این مرحله را می‌توان بر اساس وضعیت بالینی اپی‌تلیوم قرنیه پیش‌بینی کرد، اما در بیمارانی که مورد اقدام جراحی قرار می‌گیرند، ممکن است تا چندین ماه روند پاتوفیزیولوژیک و نمای بالینی آن‌ها کامل نشود. در این مرحله تنها

ج- فاز ترمیم اولیه (Early repair phase) (از روز هفتم تا روز بیست و یکم)

در شروع فاز ترمیم اولیه، التهاب قرنیه، ساخت کلاژن و ساخت و فعال‌سازی کلاژناز در بیش‌ترین مقدار ممکن است. در طول این فاز در آسیب‌های خفیف‌تر (درجه II)، مهاجرت سلول‌های اپی‌تلیالی ادامه می‌یابد در حالی که در آسیب‌های شدیدتر (درجه III و IV) این اتفاق به تاخیر می‌افتد. در آسیب‌های درجه III در این مرحله، بازیافت اپی‌تلیوم مختصر است اما به صورت تعجب‌آوری نمای منطقه لیمبوس طبیعی بوده و قرنیه به طور نسبی شفاف است و با مشاهده این وضعیت، پزشک از عدم آسیب کامل سلول‌های بنیادین اطمینان حاصل می‌کند. در بیماران درجه IV به دلیل آسیب‌های گسترده و نکرور اپی‌تلیوم ملتحمه و نکرور ایسکمیک ناحیه لیمبوس به طور معمول در فاز ترمیم اولیه تغییر خاصی در نمای بالینی دیده نمی‌شود به ویژه اگر در مراحل اولیه، بافت‌ها نکروزه باشند. اگر تا خاتمه زمان این فاز هیچ‌گونه ترمیم اپی‌تلیالی رخ نداده باشد، می‌توان از فقدان کامل سلول‌های بنیادین اطمینان حاصل کرد.^{۲،۳}

د- فاز ترمیم تاخیری (Late repair phase) (از روز بیست و یکم به بعد)

بر اساس الگوی بهبودی اپی‌تلیوم در این فاز، می‌توان آسیب شیمیایی را در این مرحله دسته‌بندی کرد. این طبقه‌بندی می‌تواند پیش‌آگهی عملکرد چشم را پیش‌بینی کرده و به عنوان پایه‌ای جهت مداخلات درمانی بعدی در نظر گرفته شود.

۱- تیپ I: بازیافت طبیعی اپی‌تلیوم

این الگو به صورت بازیافت کامل اپی‌تلیوم در شروع فاز ترمیم تاخیری بروز می‌نماید. اپی‌تلیوم قرنیه به صورت بالینی و فوتویی،

اطراف را از دست داده و به شدت ناتوان می شود. بنابراین باید وی را هر چه زودتر از منطقه خطر دور کرد و اقدامات لازم را جهت حفظ چشم های وی انجام داد.^۵ اولین اقدام، غلبه بر بلفارواسپاسم بیمار با باز کردن پلک ها و انجام شستشوی چشم ها می باشد. تمامی سطح ملتحمه و قرنیه باید مورد شستشو قرار گیرد. باید از بیمار بخواهیم هنگام شستشو، چشم های خود را در تمامی جهات حرکت دهد. در صورت در دسترس نبودن اسپکولوم، بهتر است یک فرد پلک ها را باز نگه داشته و فرد دوم چشم را با یک جریان مایع ملایم و کنترل شده شستشو دهد. ممکن است جهت کاهش درد و غلبه بر بلفارواسپاسم و تسهیل شستشو، از قطره های بی حس کننده موضعی به طور مکرر استفاده شود.^{۳۰}

بر اساس دستورالعمل انجمن استاندارد ملی آمریکا (ANSI)، سوختگی های شدید چشمی باید به مدت پانزده دقیقه مورد شستشو قرار گیرند. شستشوی متوالی به مدت دو الی چهار ساعت بعد از سوختگی نیز توصیه شده است.^{۳۱} برای این امر حداقل ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی متر مایع شستشو لازم است. محلول های آمفوتریک یا بافر شده می توانند در طول این مدت PH اتاق قدامی را طبیعی کنند. ممکن است تکه های مواد شیمیایی در فورنکس ها یا زیر پلک فوقانی گیر افتاده باشد، لذا برگرداندن پلک فوقانی و شستشوی کافی کلدوساک ها ضروری است.^{۳۰} مواد حاوی اکسید کلسیم مانند آهک و سیمان به شدت با آب واکنش داده و محلول هیدروکسید کلسیم با PH معادل ۱۲/۴ تولید می کنند، بنابراین برای تسهیل تمیز کردن کلدوساک ها از این گونه مواد می توان از یک اپلیکاتور که در محلول EDTA یک درصد (دی سدیم اتیلن دی آمین تترا استات) مرطوب شده است، استفاده نمود.^{۳۲}

شستشوی کافی و فوری، تاثیر به سزایی بر مسیر بالینی و تعیین پیش آگهی دارد. در یک مطالعه مقایسه ای بین چشم های با دید بهتر و کم تر از ۱/۵۰ (ناشی از سوختگی های شیمیایی)، نشان داده شد که شستشوی فوری نقش بارزی در بهبود پیش آگهی داشته است.^{۳۳} در چشم هایی که به دنبال سوختگی شیمیایی بلافاصله مورد شستشو قرار گرفته اند، مدت زمان مورد نیاز بستری در بخش و تعداد عمل های مورد نیاز بر روی چشم، به طور قابل ملاحظه ای کاهش یافته است.^{۳۴}

مایع انتخابی جهت شستشو

سوختگی های شیمیایی به طور معمول در طی چند ثانیه باعث از دست رفتن اپی تلیوم می شوند. این مواد به واسطه اسمولاریته بالا و به کمک فشار اسمزی به قرنیه نفوذ می کنند. بنابراین یکی از

مورد نامشخص این است که آیا اپی تلیوم ناشی از ملتحمه، پانوس فیبروواسکولار کافی برای سطح قرنیه ایجاد خواهد کرد و آیا به اندازه کافی مهارکننده های کلاژناز مشتق از عروق برای جلوگیری از پیدایش زخم های استریل یا سوراخ شدگی قرنیه وجود خواهد داشت؟

علاوه بر این هم زمان با پیشرفت و کامل شدن پانوس فیبروواسکولار در سطح قرنیه، عوارض دیگر در سطح چشم به واسطه سیمبلفارون پیش رونده و یا تریکیازیس ممکن است تشدید شود. در چنین بیماری، با فقدان کامل سلول های بنیادین لیمبوس، بهترین نتیجه مورد انتظار، تشکیل یک پانوس فیروواسکولار با رشد آهسته به داخل ملتحمه و نورگ زایی استرومای قرنیه است. در این حالت ممکن است چشم به صورت تکتونیک پایدار شود اما احتمال می رود مشکلات بارزی در بازتوانی بینی چشم به وجود آید!

تیپ ۱۷: زخم استریل قرنیه

در الگوی بهبودی تیپ ۱۷ که مرتبط با آسیب های درجه ۱۷ است، در طی سه هفته اول آسیب، فقدان اپی تلیوم ملتحمه و قرنیه ادامه خواهد یافت، هم چنان که ایسکمی لیمبوس و ملتحمه و پیشرفت نکروز ادامه دارد. در این بیماران زخم های پیش رونده استریل ناشی از تخریب آنزیماتیک، آغاز می شود. اگر در این مرحله این زخم ها ایجاد نشده باشند، در صورت عدم مداخله درمانی مناسب، این اتفاق ممکن است در فاز ترمیم تاخیری بیافتد. اگر چه در این مرحله بر اساس وضعیت بالینی اپی تلیوم قرنیه و نمای ملتحمه بولبار، در شروع فاز ترمیم تاخیری ممکن است تا حدودی بتوان الگوی بهبود را پیش بینی کرد اما تکمیل واقعی روند پاتوفیزیولوژیک که نمای نهایی بالینی و پیش آگهی را تعیین می کند تا چندین ماه کامل نخواهد شد. به واسطه احتمال آسیب مخرب تمامی اجزا سگمان قدامی در چنین بیماری پیدایش نکروز سگمان قدامی، غشا خلف قرنیه، چسبندگی های قدامی محیطی (PAS)، آب مروارید، گلوکوم، هایپوتونی و Phthisis bulbi محتمل است.^{۳۵} حتی با وجود درمان های تهاجمی، پیش آگهی نهایی دید در آسیب های درجه ۱۷ بسیار ضعیف است.^{۳۶}

درمان های دارویی

درمان اورژانسی

در سوختگی های شیمیایی، شستشوی فوری چشم ها از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است. در اغلب موارد، قربانی این سوختگی ها، به واسطه بلفارواسپاسم شدید احاطه خود بر محیط

رینگر لاکتات استریل و BSS (Balanced Saline Solution) می‌باشند. رینگر لاکتات بافر شده، می‌تواند از نرمال سالین موثرتر باشد. اسمولاریته BSS مشابه زلالیه بوده، PH آن خنثی و همچنین حاوی استات سدیم و سیترات است. مایع BSS دارای توانایی بافرکنندگی بوده، از متورم شدن قرنیه جلوگیری کرده و اندوتلیوم قرنیه را حفظ می‌نماید^{۳۰} (جدول ۳). یکی از ترکیبات آمفوتریک جدید و مناسب برای شستشو، دیفوترین (Diphoterine) است. این مایع صناعی توانایی بافر شدن با قلیاها و اسیدها را دارد. PH دیفوترین ۴ درصد، ۷/۴ و اسمولاریته آن ۸۲۰ میلی‌اسمول در لیتر است. به دنبال شستشوی با این مایع، PH کلدوساک‌ها و استرومای قرنیه به همان سرعتی که به دنبال شستشو با بافر فسفات اتفاق می‌افتد، کاهش می‌یابد^{۳۰} (جدول ۴).

اهداف شستشوی چشم، برداشتن و دور کردن این مواد از سطح چشم است. آب معمولی، به عنوان مایع شستشو توصیه شده است. آب تقریباً همه جا در دسترس است و حجم بالای آب جهت شستشو، تاثیر رقیق‌کنندگی دارد. آب نسبت به استرومای قرنیه، هایپوتونیک محسوب می‌شود. هنگام شستشو مقداری از آب به واسطه خاصیت انتشار، وارد قرنیه شده که می‌تواند به همراه خود مواد سوزاننده را به لایه‌های عمقی‌تر قرنیه منتقل نماید. بنابراین شستشو با مایعات با اسمولاریتی بالاتر جهت شستشوی اولیه ممکن است مفیدتر باشد^{۳۰}. نرمال سالین که اغلب به عنوان مایع شستشو توصیه می‌شود نیز اسمولاریتی پایین تری نسبت به اشک دارد و حتی پس از شستشوی طولانی مدت در طبیعی کردن PH اتاق قدامی خیلی موثر نیست. مایعات مناسب جهت شستشو

جدول ۳- مقایسه مشخصات مایعات مورد استفاده جهت شستشوی چشم

ترکیبات	اسمولاریتی	PH	توان بافرکنندگی
سدیم، پتاسیم، کلر، کلسیم فسفات و پروتئین	۳۰۴	۷/۴	۰/۰۰۰۸
سدیم، پتاسیم، کلر، کلسیم، گوگرد، فسفات، سولفات، پرتئین چربی و گلیکوزامین گلیکان	۴۲۰	۷/۴	۰/۰۰۰۴
سدیم و کلر	۲۹۰	۷	۰/۰۰۰۲
سدیم، پتاسیم و فسفات	۲۶۰	۷/۴	۰/۰۰۶۲۵
سدیم، پتاسیم، کلسیم، کلر و لاکتات	۲۸۰-۳۰۹	۵-۷/۵	۰/۰۰۰۶۹
سدیم، پتاسیم، کلسیم، کلر، سیترات و استات	۳۱۰	۷/۲	۰/۰۰۱
دیفوترین، گلیسین، سدیم و کلر	۸۲۰	۷/۴	۰/۰۲

آن‌ها را دید یا خارج کرد، عدم آشنایی با استفاده از این وسایل باعث اتلاف وقت و در نتیجه آسیب بیش‌تر به چشم می‌شود^{۳۰}. موثر و کافی بودن شستشو را می‌توان توسط کاغذهای سنجش میزان PH ارزیابی نمود. شستشو را باید تا زمانی که PH در خارج از محدوده طبیعی است ادامه داد. در صورتی که با وجود شستشوی طولانی، PH طبیعی حاصل نشد، باید احتمال وجود تکه‌های ماده شیمیایی در کلدوساک‌های فوقانی و تحتانی را در نظر داشت^{۳۰}. اقدامات بعدی در درمان آسیب‌های شیمیایی چشم، وابسته به شدت آسیب بوده و نوع مداخلات درمانی بر اساس وسعت آسیب تعیین می‌شود. در درمان چشم‌های به شدت آسیب دیده باید سه هدف عمده دنبال شود: الف- تسریع بهبود لایه اپی‌تلیال پوششی سطح چشم ب- تسریع بهبود قرنیه با تحریک تولید کلاژن توسط کراتوسیت‌ها و کاهش احتمال ایجاد زخم ناشی از فعالیت کلاژناز ج- کنترل التهاب و پیش‌گیری از عفونت^۱.

جدول ۴- ترکیبات تشکیل دهنده دیفوترین (Diphoterine)

آمفوتر دیفوترین	۳/۸/۱۰۰ ml
کلرید سدیم	۱/۸/۱۰۰ ml
گلیسین	۰/۷۵/۱۰۰ ml
ماده نگه‌دارنده	۰/۰۵/۱۱۰ ml
مایع استریل	۱۰۰ ml

اسیدها و قلیاهای قوی، در طی چند ثانیه تا چند دقیقه به داخل چشم نفوذ می‌کنند و برای ساعت‌ها باقی می‌مانند. بنابراین شستشوی چشم نباید در طی انتقال بیمار به مراکز تخصصی چشم پزشکی متوقف شود. یکی از خطرات بالقوه در سوختگی با آهک و سیمان، باقی ماندن قطعات آنها در زیر پلک‌هاست که بدون استفاده از وسایل اپتیکی با قدرت بزرگ‌نمایی مانند لوپ نمی‌توان

به ماتریکس شده و تاثیری بر روی میتوز یا مهاجرت سلولی ندارد. فیبرونکتین تولید شده توسط سلول های اپی تلیال یا کراتوسیت ها هشت ساعت پس از آسیب اپی تلیوم قرنیه، قابل تشخیص می باشد. این ماده در سطح غشا پایه برهنه و در زیر اپی تلیوم در حال پیشرفت قرار می گیرد و تا زمان تکمیل روند بازسازی اپی تلیوم، باقی می ماند. پلاسمینوژن که به دنبال آسیب های شیمیایی توسط سلول های اپی تلیال پایه تولید می شود ممکن است باعث تخریب فیبرین و فیبرونکتین شده و در اتصال سلول های اپی تلیال مهاجر، اختلال ایجاد نماید. اگر چه در مطالعات آزمایشگاهی به دنبال آسیب شیمیایی اثرات مفید فیبرونکتین موضعی بر روی تسریع بازسازی اپی تلیوم نشان داده شده است اما هنوز استفاده بالینی از آن در دسترس نمی باشد^{۳۶-۳۸}.

۴- فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)

پلی پپتیدی جدا شده از غده تحت فکی موش است. این عامل باعث تحریک برداشت DNA، RNA و پیش سازهای پروتئینی توسط اپی تلیوم قرنیه و تشدید مهاجرت اپی تلیالی به واسطه تحریک هایپرپلازی می شود. عملکرد آن وابسته به مقدار نبوده، بیشترین میزان تحریک ناشی از آن در یک محدوده با مقادیر مشخصی مشاهده می شود. این عامل تاثیری بر روی اتصال سلول های اپی تلیال مهاجر به غشا پایه آسیب دیده ندارد. از نظر تئوری، تاثیر آن در آسیب های درجه ۱ و II واضح است. فواید این عامل در آسیب های درجه III محدود به تسریع بهبود اپی تلیوم سطح قرنیه است و در آسیب های درجه IV به طور معمول موثر نیست. در مطالعات تجربی و انسانی به دنبال سوختگی قلیایی، تاثیر مفید آن در تسریع مهاجرت اپی تلیالی نشان داده شده است. همانند فیبرونکتین، EGF نیز در مرحله تحقیقاتی باقی مانده و برای استفاده بالینی، در دسترس نیست^{۳۹}.

۵- اسید رتینویک (ویتامین A)

این ماده ممکن است باعث تسریع ملتحمه ای شدن (conjunctivalization) قرنیه در سوختگی های شدید شیمیایی شود. اثرات مفید آن در اختلالات سطح چشم مرتبط با نقص عملکرد سلول های جامی و شاخی شدن (کراتینیزاسیون) غیرطبیعی، مشخص گردیده است. این نظریه مطرح است که به دنبال آسیب های شیمیایی شدید، استفاده از این ماده می تواند در باز یافت سلول های جامی، پایداری فیلم اشکی و بهبود رطوبت سطح چشم مفید باشد^{۴۰،۴۱}. در حال حاضر استفاده بالینی از اسیدرتینویک در حال بررسی می باشد.

الف- تسریع در اپی تلیالیزه شدن دوباره و تمایز آن

بازیابی اپی تلیومی یکپارچه و با نمای طبیعی در قرنیه، مهم ترین مساله در دست یابی به پیش آگهی قابل قبول در آسیب های شیمیایی است. جهت تسهیل اپی تلیالیزه شدن دوباره، درمان دارویی جدی ضروری است. این مساله به ویژه در سوختگی های درجه I و II با پیش آگهی عالی خیلی مهم است زیرا که اپی تلیالیزه شدن از عوارض ثانویه مثل کراتیت های میکروبیال که ممکن است قبل از اپی تلیالیزه شدن رخ دهد، جلوگیری می کند. در آسیب های درجه III ممکن است شدت آسیب به طور اولیه بیش از میزان واقعی تخمین زده شده باشد و هنوز تعدادی از سلول های بنیادین ناحیه لیمبوس باقی مانده و اپی تلیالیزه شدن مجدد امکان پذیر باشد. به طور معمول اگر پس از گذشت سه هفته اپی تلیالیزه شدن رخ ندهد، مداخله جراحی ضرورت دارد. در آسیب های درجه IV درمان دارویی به تنهایی، محکوم به شکست بوده و مداخله جراحی زود هنگام توصیه می شود^۱.

۱- جایگزین های اشک

اغلب آسیب های شیمیایی در افراد جوان و سالمی رخ می دهد که قادر به تولید اشک بوده و نیازی به استفاده از جایگزین های اشک ندارند. در مواردی نادر که آسیب شیمیایی در افراد با پیش زمینه قبلی خشکی چشم رخ می دهد، استفاده از جایگزین های اشک بدون ماده نگه دارنده مفید است. انسداد موقت یا دائمی پانکتوم ها، عملکرد جایگزین های اشک را بهبود می بخشد. ادامه استفاده از جایگزین های اشک، پس از اپی تلیالیزه شدن دوباره از اهمیت خاصی برخوردار است زیرا خطر خراش های راجعه را کاهش داده، بازیابی دید را تسریع می کند^۱.

۲- لنزهای تماسی پانسمانی

این لنزها، باعث محافظت سطح چشم از اثرات نامطلوب پلک زدن، تسریع مهاجرت سلول های اپی تلیال، بازسازی غشا پایه و اتصال بهتر اپی تلیوم و استروما می شوند. استفاده از این لنزها به ویژه در شرایط در معرض هوا بودن چشم، می تواند باعث پوشش دائمی سطح چشم با یک لایه از پوشش اشک گردد. متاسفانه این لنزها، در چشم هایی که بطور حاد دچار آسیب شیمیایی شده اند، به خوبی قابل تحمل نمی باشند^{۳۵}.

۳- فیبرونکتین (Fibronectin)

این گلیکوپروتئین که به طور طبیعی در ماتریکس خارج سلولی وجود دارد، باعث استحکام اتصال سلول به سلول و سلول

۶- هیالورونات سدیم

موفقیت بالینی استفاده از سدیم هیالورونات موضعی در تسهیل مهاجرت سلول‌های اپی‌تلیالی در آسیب‌های شیمیایی شدید گزارش شده است. علاوه بر این، استفاده از آن ممکن است در کاهش میزان زخم ملتحمه و تشکیل سیمبلفارون مفید باشد.^{۴۲}

**ب- حمایت از روند ترمیم و کوچک کردن زخم
۱- آسکوربات (ویتامین C)**

ویتامین C یکی از ویتامین‌های ضروری محلول در آب است که جهت حفظ ذخیره آن در بدن، باید آن را به صورت روزانه دریافت نمود. فواید استفاده از مکمل‌های آسکوربات در باز یافت سطح کاهش یافته آن در مایع زلالیه و کاهش میزان نازک‌شدگی و زخم قرنیه به دنبال آسیب‌های تجربی ناشی از آسیب‌های قلیایی نشان داده شده است.^{۴۳} در آسیب‌های شدید، ممکن است استفاده موضعی از آن بر تجویز سیستمیک ارجحیت داشته باشد که احتمال می‌رود به دلیل آسیب اپی‌تلیوم اجسام مژگانی همراه با کاهش فعالیت انتقال و تغلیظ آسکوربات در اتاق قدامی باشد. هر دو شکل تجویز موضعی و سیستمیک آسکوربات موجب کاهش میزان بروز زخم قرنیه می‌شوند، اما تاثیری در جلوگیری از پیشرفت زخم پایدار قرنیه ندارند. این امر ضرورت تجویز زودرس این مکمل را نشان می‌دهد.^{۴۳}

۲- تتراسیکلین

در مطالعات تجربی ناشی از آسیب‌های قلیایی، تاثیر مشتقات تتراسیکلین در کاهش فعالیت کلاژناز و ایجاد زخم قرنیه مشخص شده است. این نقش دارو، وابسته به خصوصیات ضد میکروبی آن نیست و احتمال می‌رود ناشی از به دام انداختن روی (zinc) در مناطق فعال آنزیم باشد.^{۴۴} داکسی‌سیکلین با توجه به اتصال قوی‌تر به روی نسبت به سایر مشتقات تتراسیکلین (تتراسیکلین و ماینوسیکلین) کلاژناز را به شکل موثرتری مهار می‌کند.

مشتقات تتراسیکلین هم‌چنین فعالیت لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلنار (PMN) را مهار کنند.^{۴۵} PMNها با تولید ترکیبات اکسیژن دار مانند اسید هایپوکلروس و سوپراکسیددیس موتاز باعث تبدیل پیش ساز غیر فعال کلاژناز به کلاژناز فعال و مخرب می‌شوند، بنابراین مشتقات تتراسیکلین با مهار PMNها به طور غیر مستقیم روند پیدایش زخم را کند کرده، باعث تسهیل بازسازی اپی‌تلیوم می‌شوند.^{۴۶}

۳- مهارکننده‌های کلاژناز

ابتدایی‌ترین داروهای مورد استفاده در آسیب‌های شدید

شیمیایی، مهارکننده‌های کلاژناز می‌باشند.^{۴۷} از جمله این ترکیبات سیستین (cysteine)، استیل سیستین (Mucomyst)، سدیم EDTA، کلسیم EDTA و پنی‌سیلامین می‌باشند که متاسفانه جهت استفاده بالینی تنها استیل سیستین در دسترس است. این دارو ناپایدار بوده و باید در یخچال نگهداری و به صورت هفتگی جایگزین شود، داروی مذکور نفوذ ضعیفی به استرومای قرنیه داشته و باید به دفعات زیاد استفاده گردد و به طور نسبی نیز سمی است.^{۴۸} مطالعات تجربی اخیر نقش قابل توجهی از استیل سیستین را به دنبال سوختگی قلیایی نشان داده‌اند. تاثیر آن به طور نسبی ضعیف و قابل مقایسه با سیترات است. اما نسبت به تتراسیکلین و سایر مهارکننده‌های صنعتی به طور مشخص ضعیف‌تر است.^{۴۴}

گرچه مهارکننده‌های اولیه کلاژناز در درمان موفق نبوده‌اند، یافته‌های اخیر به واسطه مهارکننده‌های قوی‌تر کلاژناز مشتق از تتراسیکلین و مهارکننده صنعتی جدید، افق جدیدی از نقش این داروها را گشوده است.^{۴۴} تیول (thiol) صنعتی و کربوکسیل پتید، ۱۰ برابر قوی‌تر از استیل سیستین بوده، در آزمون‌های تجربی نقش موثر آن‌ها در کاهش بروز نازک‌شدگی زخم و سوراخ‌شدگی قرنیه مشخص شده است.^{۴۹} مهارکننده نوترکیب بافتی متالوپروتیناز (TIMP) نقش مشابهی با تیول در خصوصیات ضدکلاژنولیتیک و مهار زخم قرنیه دارد.^{۵۰}

ج- کنترل التهاب و پیش‌گیری از عفونت**۱- کورتیکواستروئیدها**

کورتیکواستروئیدها در درمان آسیب‌های بافتی ناشی از التهابات حاد و مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها میزان ارتشاح سلول‌های التهابی را کاهش داده و غشا سیتوپلاسمی و لیزوزومی گلبول‌های سفید چند هسته‌ای را حفظ می‌کند.^{۵۱} به علت نامشخص عده‌ای از پزشکان در استفاده از کورتیکواستروئیدها در چشم‌های بسیار ملتهب به ویژه در چشم‌های دچار آسیب شیمیایی، مقاومت می‌کنند. پیش‌آگهی ضعیف چنین چشم‌هایی به طور ناخواسته منجر به حذف این خانواده دارویی بالقوه مفید از درمان آسیب‌های شدید شیمیایی گردیده است. اغلب چشم پزشکان بر این موضوع اتفاق نظر دارند که خطر پیدایش زخم‌های استریل در یک هفته اول بعد از سوختگی‌های شیمیایی شدید، بسیار پایین است (چه از کورتیکواستروئیدها استفاده شده باشد چه استفاده نشده باشد). در مدل‌های تجربی نیز نشان داده شده است که استفاده از کورتیکواستروئیدها در مدت ۱۰ روز اول تاثیر ناخوشایندی بر روی پیش‌آگهی ندارند.^{۵۲}

۴- آنتی بیوتیک های موضعی

در استفاده از آنتی بیوتیک های موضعی جهت جلوگیری از بروز کراتیت عفونی تا زمان تکمیل روند بازسازی اپی تلیوم قرنیه، باید به سمیت موضعی این داروها نیز توجه داشت. آمینوگلیکوزیدهای موضعی مانند جنتامایسین و توبرامایسین در غلظت های بالا می توانند منجر به تاخیر روند بازسازی اپی تلیوم قرنیه شوند. سمیت مشابهی در استفاده از فلوروکینولون های موضعی از جمله سیپروفلوکساسین گزارش شده است.^{۵۷}

اقدامات جراحی

به دنبال مرحله حاد آسیب شیمیایی، فازهای ترمیمی آغاز می گردد که با مداخلات جراحی در این مرحله می توان پیش آگهی را بهبود بخشید. هدف از مداخلات زود هنگام جراحی، محافظت سطح چشم و تسریع ترمیم اپی تلیوم است. مداخلات جراحی در مراحل تاخیری تر با هدف بازسازی سطح چشم و بازیابی دید صورت می گیرد. قبل از اقدام به هرگونه بازسازی، سطح چشم باید به بهترین نحو ممکن بهسازی شود. این اقدام با اصلاح سیمبلفارون ها، تغییر شکل پلک و تریکیازیس صورت می گیرد. درمان طبی و جراحی گلوکوم همراه دارای اهمیت فراوان است. اگر بر روی سطح قرنیه پیشرفت ملتحمه (conjunctivalization) رخ داده باشد، پیوند سلول های بنیادین لیمبوس می تواند منجر به بازیافت فنوتیپ سلول های اپی تلیال قرنیه گردد. پیوند سلول های بنیادین کشت داده شده به عنوان یک روش جایگزین برای روش های پیوند اتوگرفت و آلوگرفت مطرح شده است. پس از این مرحله، انجام پیوند قرنیه و جراحی آب مروارید ممکن است جهت بازیافت بینایی ضروری باشد. در نهایت، انجام عمل کراتوپروستزیس (Keratoprosthesis) یکی از انتخاب های مطرح در چشم های به شدت آسیب دیده می باشد.^{۵۸}

الف- مداخلات جراحی زود هنگام (Early intervention)

در فاز حاد آسیب های شیمیایی، ممکن است دبریدمان بافت های نکروتیک ملتحمه و فورنیکس ها مورد نیاز باشد که این اقدام در نوزادان و کودکان نیاز به بی هوشی عمومی دارد. پیوند غشا آمنیوتیک، باعث کاهش التهاب، حفظ سلول های بنیادین ناحیه لیمبوس، بهبود اپی تلیالیزه شدن، کاهش درد و کاهش تشکیل سیمبلفارون می گردد.^{۵۹} در چشم های دچار آسیب شدید شیمیایی، می توان برای کاهش سریع PH مایع زلالیه از پاراستنز اتاق قدامی و یا شستشوی اتاق قدامی با BSS بهره جست^{۱۸}، اگر

کورتیکواستروئیدها با مختل کردن مهاجرت کراتوسیت ها به منطقه آسیب دیده و مهار سنتز کلاژن در بهبود زخم اختلال ایجاد می کند. این عارضه جانبی کورتیکواستروئیدها تا زمانی که روند ترمیم قرنیه (زمانی که برای پیش گیری از نازک شدن و سوراخ شدن قرنیه، باید بین سنتز کلاژن و دبریدمان پروتئولیتیک تعادل برقرار باشد) آغاز شود خود را نشان نمی دهد.^{۵۳} در طی این فاز که اوج آن به طور معمول در روزهای ۱۴-۱۰ اتفاق می افتد، مهار سنتز کلاژن توسط کراتوسیت ها با استفاده از کورتیکواستروئیدها بر فوائد ضد التهابی آن غلبه کرده، می تواند روند ترمیم قرنیه را به سمت سوراخ شدگی سوق دهد.^{۵۴} لذا کلید موفقیت در استفاده از کورتیکواستروئیدها، استفاده از اثرات ضد التهابی آنها در خلال ۱۰-۷ روز اول است. پس از این دوره یعنی زمانی که خطر نازکی قرنیه وجود دارد، باید میزان مصرف کورتیکواستروئیدها را کاهش داد یا آن را با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) جایگزین نمود.^۱

۲- داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID)

داروهای این دسته مثل دیکلوفناک سدیم، کتورولاک، مهارکننده های لکوترین ها و مهارکننده موثر بر لکوسیت های چند هسته ای می باشند. این داروها حداقل به اندازه کورتیکواستروئیدها در کاهش التهاب به دنبال جراحی آب مروارید و یوییت تجربی ناشی از لنز موثر می باشند. آزمون های تجربی اولیه در ارتباط با تاثیر NSAID در کاهش التهاب چشم به دنبال سوختگی شیمیایی چشم امیدوار کننده بوده است. استفاده ترکیبی ایندومتاسین موضعی با دگزامتازون در مراحل اولیه درمان می تواند در آسیب های شیمیایی خفیف تا متوسط موثر باشد.^{۵۵}

۳- سترات (Citrate)

سترات یک ماده خوراکی طبیعی با خصوصیات فیزیکی مشابه آسکوربات بوده و به واسطه خاصیت به دام انداختن کلسیم (calcium chelator) باعث کاهش سطح کلسیم داخل سلولی و غشا سلولی گلبول های سفید چند هسته ای (PMN) می شود و به این وسیله کموتاکسی، فاگوسیتوز، اتصال و آزاد شدن آنزیم های لیزوزومی را مختل می کند. قدرت آن در مهار کلاژناز معادل استیل سیستین است.^{۵۶} تجویز زود هنگام سترات در فاز اولیه به میزان ۶۳ درصد و در فاز تاخیری به میزان ۹۲ درصد ارتشاح گلبول های سفید چند هسته ای و بروز زخم قرنیه را کاهش می دهد. ممکن است تجویز موضعی بر تجویز سیستمیک آن ارجح باشد.^{۴۸}

ذوب شدن سریع و پیش‌رونده استروما ممکن است دلیل بر عفونت ثانویه باشد که نیاز به ارزیابی و درمان سریع دارد. با استفاده از چسب بافتی (tissue glue) می‌توان با حذف سلول‌های التهابی و واسطه‌های آن‌ها، باعث توقف ذوب بافت قرنیه شد.^{۶۲}

در صورت سوراخ شدن قرنیه ممکن است انجام پیوند نفوذی یا لایه‌ای با اندازه کوچک (Patch graft) ضرورت یابد. انجام تنوپلاستی (tenoplasty) جهت بهبود بازسازی اپی‌تلیوم و جلوگیری از ذوب‌شدگی قرنیه موثر است. این کار با چرخاندن و یا جلوآوردن یک پایه رگ‌دار کپسول تنون بر روی صلبیه یا قرنیه انجام می‌شود.^{۶۳} انجام پیوند ملتحمه در صورت وجود ملتحمه سالم و کافی در ناحیه بولبار کمک کننده است. هم‌چنین در مواردی که کم‌خون‌رسانی صلبیه در ناحیه وسیعی بوده و نازکی پیش‌رونده در آن ایجاد گردد، انجام تنوپلاستی با و یا بدون پیوند پرده آمنیوتیک کمک کننده می‌باشد. زمانی که اپی‌تلیوم سطح چشم پایدار شد و التهاب کنترل گردید، سایر اقدامات جهت بازسازی سطح چشم را می‌توان مد نظر داشت.^۱

هر گونه اختلال پلکی مانند اکتروپیون، آنتروپیون، تریکیازیس، فقدان پلک و یا فرورفتگی آن (notching) که بتواند منجر به در معرض هوا قرار گرفتن چشم، عفونت، نازکی پیش‌رونده و در نهایت سوراخ‌شدگی گردد، باید در حد امکان در این مرحله اصلاح گردد. لوبریکاسیون فراوان سطح چشم به ویژه در صورت وجود زخم اپی‌تلیالی پایدار بسیار کمک کننده است. انجام تارسورافی در شرایطی که تغییر سلول‌های بنیادی کامل نباشد مفید می‌باشد.^۱

کنترل فشار چشم در بیماران دچار سوختگی شیمیایی مهم است. میزان شیوع گلوکوم در بیماران دچار سوختگی شیمیایی شدید در حدود ۶۰ درصد و میزان بروز آن بعد از درمان اولیه ۲۶ درصد گزارش شده است. تشخیص و درمان گلوکوم در این بیماران با مشکلاتی همراه است. برای تشخیص و ارزیابی روند گلوکوم در این بیماران، معاینات و آزمون‌های معمول کارآیی مطلوبی ندارند. استفاده از تونومتری گلدمن جهت ارزیابی فشار داخل چشم به دلیل زخم قرنیه مشکل بوده و از صحت کمی برخوردار است. در این بیماران به دلیل ترس از نور و همکاری ضعیف، زخم قرنیه و آب‌مروارید؛ ارزیابی عصب اپتیک و گونیوسکوپي دشوار است. هم‌چنین به دلیل دید ضعیف این بیماران، انجام آزمون‌های میدان بینایی غیرممکن می‌باشد.^{۶۴}

در صورت بالا بودن فشار چشم، استفاده از داروهای موضعی و سیستمیک ضد گلوکوم بسیار مهم است. هر چند در درمان گلوکوم در بیماران سوختگی شیمیایی باید توجه داشت که

چه این اقدام به طور معمول انجام نمی‌شود. پاراسنتز اتاق قدامی، هم‌چنین در مواردی با افزایش ناگهانی فشار داخل چشمی توصیه می‌شود.^{۵۸} در مواردی که پلک‌ها به درستی بسته نمی‌شوند ممکن است استفاده از لنزهای تماسی درمانی یا انجام تارسورافی موقتی، ضرورت یابد.^{۵۸}

ب- مداخلات جراحی در فاز بینابینی (Post acute intervention):

هدف از مداخلات این مرحله (۷ تا ۲۱ روز پس از آسیب شیمیایی)، هدایت آرام چشم به سمت ملتحمه ای شدن می‌باشد. این امر با کنترل التهاب و تحریک ساخت اپی‌تلیوم طبیعی سطح چشم بدون ایجاد عوارض ثانویه مانند زخم‌های عفونی، نازکی پیش‌رونده و سوراخ‌شدگی و تشکیل سیمبلفارون امکان‌پذیر می‌باشد. دوباره‌سازی اپیتلیوم قرنیه ممکن است ناشی از گسترش آن از نواحی بدون آسیب لیمبوس و یا از اپی‌تلیوم محیطی ملتحمه باشد.^{۶۰} اگر به واسطه باز ماندن چشم، خشکی چشم، نکرز استروما و فقدان وسیع اپی‌تلیوم قرنیه و ملتحمه، اپی‌تلیوم قرنیه به درستی و به موقع ترمیم نشود، نقص پایدار اپی‌تلیوم رخ می‌دهد. این روند، خطر پیدایش عفونت‌های میکروبی ثانویه را افزایش داده، با ورود ماکروفاژها به جریان این روند التهابی، احتمال تخریب استرومای قرنیه را می‌افزاید. با تکمیل روند ساخت اپی‌تلیوم، ذوب شدن قرنیه متوقف خواهد شد.^{۵۸}

جهت بهبود روند اپی‌تلیوم سازی در این مرحله، شیوه‌های درمانی متفاوتی به کار می‌رود. استفاده از لنز تماسی پانسمانی، بلغارورافی یا تارسورافی، تزریق سم بوتولونیوم و یا انجام پیوند غشا آمنیوتیک از اقدامات این مرحله می‌باشند. از غشا آمنیوتیک می‌توان به صورت onlay به عنوان یک لایه محافظتی مشابه لنز تماسی پانسمانی بهره جست یا با بخیه کردن این غشا به فورنیکس‌های ملتحمه از پیدایش زخم و سیمبلفارون جلوگیری کرد. به علاوه از این غشا می‌توان به صورت Inlay همراه با کراتکتومی سطحی (برداشتن استرومای سطحی نکرزه) در درمان نقص اپی‌تلیالی پایدار بهره جست.^{۵۸} استفاده از غشا آمنیوتیک به صورت onlay در کنترل درد، کاهش میزان رگ سازی و پیدایش زخم موثر است.^{۶۱} البته در التهاب شدید سطح چشم، غشا آمنیوتیک ممکن است به سرعت ذوب شده و انجام جراحی‌های مکرر ضرورت داشته باشد. در همین راستا در ارزیابی نقش غشا آمنیوتیک بدون نیاز به بخیه (ProKera)، مشخص گردیده که این نوع از غشا آمنیوتیک علاوه بر خواص زیست‌شناختی و کمک به تکثیر سلول‌های بنیادین باقی‌مانده، می‌تواند تا حدودی از پیدایش بافت‌های جوشگاهی (cicatricial) تاخیری پیش‌گیری کند.^{۶۱}

داشت، تداخل کلسیفیه شدن استرومای قرنيه با انجام پاکی متری اولتراسوند است که می تواند باعث افزایش کاذب مقادیر پاکی متری شده و به اشتباه نقص عملکرد اندوتلیالی را مطرح نماید. قرنيه بسیاری از این بیماران به دلیل نکرور بافتی نازک می باشد.

اساس اقدامات جراحی بازسازی سطح چشم، پیوند سلول های بنیادین لیمبوس است.^{۶۷} هدف نهایی انتقال سلول های بنیادین زنده به قرنيه آسیب دیده جهت بازیافت فنوتیپ آن است. در موارد یک طرفه و نسبی، می توان پیوند پرده آمیون و یا sequential SSCF (sector conjunctival epitheliectomy) را مورد استفاده قرار داد. در موارد یک طرفه کامل می توان از اتوگرافت ملتحمه ای لیمبال CLAU (Conjunctival Limbal Autograft) و یا Cultivated (Cultivated Oral Limbal Epithelial Transplantation) CLET و یا در موارد آسیب های یک طرفه، بافت دهنده را می توان از چشم سالم برداشت و به چشم آسیب دیده پیوند زد اما در موارد آسیب های دو طرفه، استفاده از بافت دهنده جسد (Cadaver) ضرورت دارد.^{۶۹} در موارد دو طرفه نقص سلول های بنیادین می توان از KLAL (Living-related Conjunctival Keratolimbal Allograft) و یا Lr-CLAL (Limbal Allograft) استفاده نمود.^{۷۰} هم چنین در موارد یک طرفه زمانی که برداشت از چشم سالم مقدور نباشد، از این روش های جراحی می توان سود جست. پیوند آلوگرافت کراتولیمبال (KLAL) روشی است که در آن بافت لیمبوس و قسمتی از قرنيه متصل به آن از چشم جسد، به چشم گیرنده پیوند زده می شود و به این وسیله تعداد زیادی از سلول های بنیادین به چشم گیرنده منتقل می شود.^{۷۱} از این روش در سوختگی های شیمیایی شدید دو طرفه استفاده می شود.^{۷۲} در موارد دو طرفه هم چنین می توان از COMET سود برد. یکی از عوامل مهم در موفقیت پیوند سلول های بنیادی، کنترل التهاب سطح چشم است. برای سرکوب التهاب می توان از همراهی پیوند غشا آمینوتیک (AMT) سود جست.^{۵۹} به دلیل عدم وجود خطر رد پیوند اتوگرافت (Auto graft)، این نوع پیوند در ارجحیت است. جهت پیوند اتوگرافت دو روش وجود دارد:

۱- روش تمام بافتی (CLAU whole tissue)^{۷۳ و ۷۴}

در این روش، دو قطعه هشت میلیمتری شامل قسمت محیطی قرنيه و ملتحمه همراه با ناحیه لیمبوس، از قسمت فوقانی و تحتانی چشم دهنده برداشته می شود. این مناطق از این جهت انتخاب شده اند که به نظر می رسد غنی از سلول های بنیادین بوده^{۷۵} و احتمال می رود توسط لبه های پلک پوشانده شوند.

درمان های موضعی استاندارد می توانند باعث سمیت اپی تلیالی (Epithelial toxicity) شده و خطر آسیب به سطح چشم این بیماران را به دنبال داشته باشد. ضمن این که التهاب و زخم های سطح چشم منجر به پاسخ ضعیف به درمان های معمول می شود. هم چنین استفاده از آنتی متابولیت ها در جراحی ترابکلولکتومی این بیماران، می تواند منجر به آسیب سلول های بنیادین باقی مانده شود. در چنین بیمارانی، جهت حذف سمیت ناشی از داروهای موضعی و جلوگیری از پیشرفت نقص میدان بینایی، ممکن است به درمان های تهاجمی تر مانند استفاده از شانت نیاز باشد.^{۶۴}

ج- مداخلات جراحی در فاز تاخیری

یکی از آسیب های دائمی سطح چشم که در سوختگی های شیمیایی شدید ایجاد می شود، ملتحمه ای شدن (conjunctivalization) اپی تلیوم سطح قرنيه است. این موضوع ناشی از آسیب ذخیره سلول های بنیادین ناحیه لیمبوس همراه با رشد سلول هایی با فنوتیپ سلول های ملتحمه بر روی قرنيه است که با پیدایش سلول های جامی شکل و حضور سیتوکراتین ۱۹ بر روی سطح قرنيه قابل اثبات می باشد.^{۵۸}

در صورت کم خون رسانی شدید صفحه تارسال، خشکی شدید و یا در معرض هوا بودن سطح چشم، ملتحمه ای شدن چشم می تواند با شاخی شدن (Keratinization) به ویژه در پشت پلک همراه شود. قرنيه ممکن است همراه با فیبروز ناحیه زیر اپی تلیوم، رگ دار شده و استرومای قرنيه کدر و یا حتی کلسیفیه شود. در صورت نقص دائمی عملکرد و کاهش سلول های اندوتلیوم، ممکن است ادم دائمی رخ دهد.^{۵۸} پیدایش گلوکوم و آب مروارید ثانویه نیز محتمل و نیازمند مداخله درمانی است.

قبل از اقدام به بازسازی سطح چشم (Ocular surface reconstruction)، انجام بهسازی آن (ocular surface optimization) در حد امکان ضروری است، به ویژه در صورت وجود خشکی شدید چشم، پیش آگهی اقدامات بازسازی سطح چشم در صورت عدم بهسازی آن بسیار ناامیدکننده است.^{۶۳ و ۶۵} ممکن است جهت اصلاح باز ماندن چشم (exposure) و یا خراشیدگی سطح چشم به واسطه تریکیازیس (trichiasis) مداخلات جراحی ضروری باشد. در صورت عدم درمان ممکن است به دلیل تریکیازیس، عفونت قرنيه و یا به دلیل در معرض هوا قرار گرفتن سطح چشم، نازکی پیش رونده و حتی سوراخ شدگی قرنيه ایجاد گردد. در صورت به تعویق انداختن جراحی های پیوند تا زمان فروکش کردن التهاب، پیش آگهی بقا پیوند بهبود می یابد.^{۶۶} موضوع مهمی که در ارزیابی ضخامت قرنيه باید مدنظر

گزارش شده است^{۶۵،۷۳،۷۴}.

در جریان تکثیر invitro، به نظر می‌رسد تنها بین ۹-۲ درصد از سلول‌های کشت شده، سلول بنیادین هستند.^{۷۹} متأسفانه به دلیل نداشتن نشانگرهای مشخص سلول‌های بنیادین اپی تلیال لیمبوس، نمی‌توان تعداد و درصد دقیق سلول‌های بنیادین را در محیط کشت مشخص کرد.^{۸۰} هم‌چنین سرانجام طولانی مدت سلول‌های بنیادین نامشخص است. به نظر می‌رسد سلول‌های بنیادین پیوند شده در روش‌های اتوگرافت برای مدت نامحدودی باقی می‌مانند. بر اساس مطالعات پیشین، پیوندهای آلوگرافت از نوع ملتحمه‌ای لیمبال (Conjunctival Limbal Allograft) یا پیوندهای تکثیر شده از بافت لیمبوس از نوع آلوگرافت برای حدود ۹ ماه باقی می‌مانند یعنی طول زمانی که پیش آگهی موفق بعد از عمل، باقی مانده است.^{۷۶،۸۱} در نهایت مساله مهم در روش‌های تکثیر invitro، هزینه بالا و زمان بر بودن آن‌هاست.^{۷۹}

با وجود پیش‌رفت‌های قابل ملاحظه در این زمینه، اقدامات بازسازی سطح چشم برای همه چشم‌های به شدت آسیب دیده ممکن نیست و هم‌چنان برای چنین بیمارانی، استفاده از کاشت قرنیه‌های صناعی یا کراتوپورستزیس (Kertoprosthesis; Kpro)^{۸۲،۸۳} به عنوان آخرین انتخاب مطرح است.

نتیجه‌گیری

سوخستگی‌های شدید چشمی از رخدادهای ناشایع محسوب می‌شوند ولی چنین بیمارانی دچار عواقب بسیار بد روحی، روانی و اجتماعی می‌شوند. این اتفاق به طور عمده در مردان جوان حین حوادث شغلی رخ می‌دهد. سایر موارد در اثر تماس با تمیز کننده‌های قلیایی یا حین سو قصد با پاشیدن مواد شیمیایی نیز دیده می‌شود. در کشورهای توسعه یافته در نتیجه لزوم اجرای قوانین مراقبتی سلامت به صورت اجباری و استفاده از عینک‌های محافظ در محیط کار میزان بروز این اختلالات کاهش یافته است. با وجود پیش‌رفت‌های اخیر، بازسازی سطح چشم‌های به شدت آسیب‌دیده هم‌چنان یک مساله پیچیده محسوب می‌شود.

سپس دو قسمت برداشته شده از چشم دهنده به ناحیه فوقانی و تحتانی قرنیه گیرنده بخیه زده می‌شود. در انتها، سطح چشم توسط پیوند onlay غشا آمینوتیک، یا لنز تماسی پانسمانی و یا تارسورافی موقت، محافظت می‌شود. یک روش جایگزینی پیوند لایه‌ای با قطر بزرگ که شامل ناحیه لیمبوس نیز می‌شود، توصیف گردیده است.^{۷۶} در صورت وجود کدورت یا کلیسفی‌کاسیون استروما، ممکن است کراتوپلاستی لایه‌ای انجام شود اما در صورت نارسائی اندوتلیوم و یا کدورت شدید تمام ضخامت قرنیه، کراتوپلاستی نفوذی ضروری است.

۲- روش‌های تکثیر invitro

یک نمونه بافتی کوچک به عرض تقریبی ۲-۱ میلی‌متر از لیمبوس چشم سالم برداشته می‌شود.^{۷۷} سپس نمونه بافتی به طور مستقیم در داخل یک حامل مثل غشا آمینوتیک یا صفحه فیبرینی قرار داده می‌شود. ماده نمونه بافتی از نظر توان بالقوه تکثیر ارزیابی شده و در آزمایشگاه برای مدت ۴-۲ هفته کشت داده می‌شود تا زمانی که لایه به هم پیوسته‌ای از سلول‌های اپی‌تلیال به دست آمده و بافت به چشم آسیب دیده منتقل می‌شود.

برای انجام CLAU اندازه بافت لیمبوس برداشت شده از چشم سالم از میزان بافت برداشت شده در روش تکثیر invitro بیش‌تر است. به طور معمول انتظار می‌رود که چشم دهنده بدون بروز عارضه‌ای بهبود یابد، اما در مطالعات حیوانی نقص موضعی سلول‌های بنیادی لیمبوس در چشم‌هایی که جهت CLAU مورد نمونه‌برداری قرار گرفته‌اند، توصیف شده است.^{۷۸} اگرچه میزان بافت برداشت شده جهت روش تکثیر invitro خیلی کوچک‌تر است، اما همیشه کشت اولیه از چشم دهنده موفقیت آمیز نیست و در هر دو روش، بافت دهنده پیوند شده ممکن است دچار نارسایی شود. اگر چنین اتفاقی بیافتد، امکان نمونه‌برداری بیش‌تر جهت روش تکثیر invitro وجود دارد اما CLAU را نمی‌توان تکرار کرد. موفقیت نسبی CLAU در مقایسه با روش تکثیر invitro مشابه

منابع

1. Wagoner M. Chemical injuries of the eye: Current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol* 1997;41:276-313.
2. Morgan S. Chemical burns of the eye: causes and management. *Br J Ophthalmol* 1987;71:854-857.
3. Kuckelkorn R, Luft I, Kottek AA. Chemical and thermal eye burns in the residential area of RWTH Aachen. Analysis of accident in one year using a new automated documentation of findings. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;203:397-402.
4. Davis A, Ali QK, Aclimandos WA, Hunter PA. Topical steroid use in the treatment of ocular alkali burns. *Br J Ophthalmol* 1997;81:732-734.
5. Kuckelkorn R, Keller GK, Redbrake C. Emergency treatment of chemical and thermal eye burns. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:4-10.
6. Pfister RR, Pfister DR. Alkali-injuries of the eye. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (eds). *Cornea*,

- Vol. 1,2 end. Elsevier Mosby: Philadelphia, 2005: 1285-1293.
7. Arffa R. Chemical injuries. In: Grayson's disease of the cornea. St Louis: Mosby-Year Book, 1991:649-65.
 8. Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium. *Surv Ophthalmol* 2000;44:415-425.
 9. Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol* 1999;83:399-402.
 10. Chiou AG, Florakis GJ, Kazim M. Management of conjunctival cicatrizing diseases and sever ocular surface dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1998;43:19-46.
 11. Morgan SJ. Chemical burns of the eye: causes and management. *Br J Ophthalmol* 1987;71:854-857.
 12. McCulley JP. Chemical injuries, in Smolin G and Thoft RA(eds):The Cornea:Scientific Foundation and Clinical Practice. Boston, Little, Brown and Co, 1987. ed 2, pp527-542.
 13. Grant WM, Kern HL. Action of alkalis on the corneal stroma. *Arch Ophthalmol* 1955;54:931-934.
 14. McCulley JP, Whiting DW, Pettitt MG, Lauber SE. Hydroflouric acid burns of the eye. *J Occup Med* 1983;25:447-450.
 15. Paterson CA, Eakins KE, Paterson E, Jenkins RM, Ishikawa R. The ocular hypertensive response following expeimental acid burns in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979:67-74.
 16. Paterson CA, Pfister RR. Intraocular pressure changes after alkali burns. *Arch Ophthalmol* 1974;91:211-218.
 17. Matsuda H, Smelser GK. Endothelial cells , epithelial and stroma in alkali-burned corneas. *Arch Ophthalmol* 1973;89:396-409.
 18. Paterson CA, Pfister RR, Levinson RA. Aqueous humor pH changes after experimental alkali burns. *Am J Ophthalmol* 1975;79:414-419.
 19. Friedenwald JS, Hughes WF, Herrmann H. Acid burns of the eye. *Arch Ophthalmol* 1946;35:98-108.
 20. Reim M. The results of ischaemia in chemical injuries. *Eye* 1992;6:376-380
 21. Teping C, Reim M. Tenoplasty as a new surgical principle in the early treatment of the most severe chemical eye burns. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989;194:1-5.
 22. Kuckelkorn R, Wenzel M, Lamprecht J, Bocking B, Reim M. Autologous transplantation of nasal mucosa after severe chemical and thermal eye burns. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994;204:155-161.
 23. Hughes WF. Alkali burns of the cornea. II. Clinical and pathologic course. *Arch Ophthalmol* 1946;36:189-214.
 24. Hughes WF. Alkali burns of the cornea. I. Review of the literature and summary of present knowledge. *Arch Ophthalmol* 1946;35:423-426.
 25. Ballen PH. Mucous membrane grafts in chemical (lye) burns. *American J Ophthalmol* 1963;55:302-312.
 26. Roper-Hall MJ. Thermal and chemical burns. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1965;85:631-653.
 27. Dua HS, King A, Joseph A. A new casssification of ocular surface burns. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1379-1383.
 28. Kuckelkorn R, Kottek A, Reim M. Intraocular complications after severe chemical burns-incidence and surgical treatment. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994;205:86-92.
 29. Kuckelkorn R, Makropoulos W, Kotteck A, Reim M. Retrospective study of severe alkali burns of the eye. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;203:397-402.
 30. Kuckelkorn R, Schrage N, Keller G, Redbrake C. Emergency treatment of chemical and thermal eye burns. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:4-10.
 31. Lubeck D, Greene J. Corneal injuries. *Emerg Med Clin North Am* 1988;6:73-94.
 32. Pfister RR. Chemical injuries of the eye. *Ophthalmology* 1983;90:1246-1253.
 33. Burns FR, Paterson CA. Prompt irrigation of chemical eye injuries may avert severe damage. *Occup Health Saf* 1989;58:33-36.
 34. Kuckelkorn R, Kottek A, Scharge N. Poor prognosis of severe chemical and thermal burns. The need for adequate emergency care and primary prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:281-284.
 35. Wentworth JS, Paterson CA, Wells JT, Tilki N, Gray RS, McCartney MD. Collagen shields exacerbate ulceration of alkali-burned rabbit corneas. *Arch Ophthalmol* 1993;111:389-392.
 36. Berman MB, Manseau E, Law M, Aiken D. Ulceration is correlated with degradation of fibrin and fibronectin at the corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1358-1366.
 37. Nishida T, Nakagawa S, Nishibiyashi C, Tanaka H, Manabe R. Fibronectin enhancement of corneal epithelial wound healing of rabbits in vivo. *Arch Ophthalmol* 1984;102:455-456.
 38. Phan TM, Foster CS, Shaw CD, Zagachin LM, Colvin RB. Topical fibronectin in an alkali burn model of corneal ulceration in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1991;109:414-419.
 39. Singh GA, Foster CS. Epidermal growth factor in alkali-burned corneal epithelia wound healing. *Am J Ophthalmol* 1987;103:802-807.
 40. Tseng SCG, Farazdaghi M. Reversal of conjunctival trans-differentiation by topical tretinoin. *Cornea* 1988;7:273-279.
 41. Tseng SCG, Maumenee AE, Stark WF, Maumenee IH, Jensen AD, Green WR, et al. Topical retinoid therapy for various eye disorders. *Ophthalmology* 1985;92:717-727.
 42. Reim M. A new treatment concept in severe caustic injuries and thermal burns of the eye. *Fortschr Ophthalmol* 1989;86:722-726.
 43. Pfister RR, Haddox JL, Yuille-Barr D. The combined effect pf citrate/ascorbate treatment in alkali injured rabbit eyes. *Cornea* 1991;10:100-104.
 44. Burns FR, Stack MS, Gray RD, Paterson CA. Inhibition of a purified collagenase from alkali-burned rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1569-1575.
 45. Gabler WL, Creamer HR. Suppression of human neutrophil functions by tetracyclines. *J Peridont Res* 1991;26:52-58.
 46. Perry HD, Hodes LW, Seedor JA, Donnenfeld ED, McNamara TF, Golub LM. Effect of doxycycline hyclate on corneal epithelial wound healing in the rabbit alkali-burn model. Preliminary observations. *Cornea* 1993;12:379-382.
 47. Brown SI, Hook CW. Treatment of corneal destruction

- with collagenase inhibitors. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:1199-1207.
48. Pfister RR, Nicolario ML, Paterson CA. Sodium citrate reduces the incidence of corneal ulcerations and perforations in extreme alkali-burned eyes-acetylcysteine and ascorbate have no favorable effect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;21:486-490.
 49. Burns FR, Gray RD, Paterson CA. Inhibition of alkali-induced corneal ulceration and perforation by a thiol peptide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:107-114.
 50. Paterson CA, Welles JG, Koklitis PA, Higgs GA, Docherty AJ. Recombinant tissue inhibitor of metalloproteinases type-1 suppresses alkali burn-induced corneal ulceration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:677-684.
 51. Basu PK, Avaria M, Jankie R. Effect of hydrocortisone on the mobilisation of leucocytes in corneal wounds. *Br J Ophthalmol* 1981;65:694-698.
 52. Donshik PC, Berman MB, Dohlman CH, Gage J, Rose J. Effect of topical corticosteroids on ulceration in alkali-burned corneas. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2117-2120.
 53. Francois J, Feher J. Studies with the polarization microscope of the fibroblastic activity of the regeneration rabbit's *Cornea* under the influence of corticosteroids. *Exp Eye Res* 1973;15:471-483.
 54. Phillips K, Arffa R, Cintron C, Rose J, Miller D, Kublin CL, et al. Effects of prednisolone and medroxyprogesterone on corneal wound healing, ulceration and neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1983;101:640-643.
 55. Struck HG, Franke C, Tost M, Taube C. Animal experiment and clinical studies of the use of anti-inflammatory agents in chemical burns of the eye. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988;193:401-406.
 56. Pfister RR, Haddox JL, Snyder TL. Topical citrate inhibits the adherence of neutrophils in postcapillary venules. *Cornea* 1990;9:238-245.
 57. Fraunfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea* 2006;25:1133-1138
 58. Tuft SJ, Shortt AJ. Surgical rehabilitation following severe ocular burns. *Eye* 2009;23:1966-1971.
 59. Meller D, Pires RT, Mack RJ, Figueriedo F, Heiligenhaus A, Park WC, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology* 2000;107:980-989.
 60. Dua HS, Forrester JV. The corneoscleral limbus in human corneal epithelial wound healing. *Am J Ophthalmol* 1990;110:646-656.
 61. Kheirkhah A, Johnson DA, Paranjpe DR, Raju VK, Casas V, Tseng SC. Temporary sutureless amniotic membrane patch for acute alkaline burns. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1059-1066.
 62. Vote BJ, Elder MJ. Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:437-442.
 63. Kuckelkorn R, Schrage N, Reim M. Treatment of severe eye burns by tenoplasty. *Lancet* 1995;345:657-658.
 64. Tsai JH, Derby E, Holland EJ, Khatana AK. Incidence and prevalence of glaucoma in severe ocular surface disease. *Cornea* 2006;25:530-532.
 65. Santos MS, Gomes JA, Hofling-Lima AL, Rizzo LV, Romano AC, Belfort R Jr. Survival analysis of conjunctival limbal grafts and amniotic membrane transplantation in eyes with total limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol* 2005;140:223-230.
 66. Kramer SG. Late numerical grading of alkali burns to determine keratoplasty prognosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:97-106.
 67. Shortt AJ, Secker GA, Notara MD, Limb GA, Khaw PT, Tuft SJ, et al. Transplantation of ex vivo cultured limbal epithelial stem cells: A review of techniques and clinical results. *Surv Ophthalmol* 2007;52:483-502.
 68. Higa K, Shimazaki J. Recent advances in cultivated epithelial transplantation. *Cornea* 2008;27:41-47.
 69. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al. Long-term outcome of keratolimbial allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002;109:1159-1166.
 70. Javadi MA, Jafarinasab MR, Feizi S, Karimian F, Negahban K. Management of mustard gas-induced limbal stem cell deficiency and keratitis. *Ophthalmology* 2011;118:1272-1281.
 71. Dua HS, Azuara-Blanco A. Allo-limbal transplantation in patients with limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* 1999;83:414-419.
 72. Baradaran-Rafii AR, Abdolahi A, Jabarpour Bonyadi MH, Mirdehghan A, Zare Joshaghani M, Einollahi B, et al. Keratolimbial allograft in total limbal stem cell deficiency. *Bina J Ophthalmol* 2010;15:167-176
 73. Thoft RA. Indications for conjunctival transplantaion. *Ophthalmology* 1982;89:335-339.
 74. Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1989;96:709-722.
 75. Shortt AJ, Secker GA, Munro PM, Khaw PT, Tuft SJ, Daniels JT. Characterization of the limbal epithelial stem cell niche: novel imaging techniques permit in vivo observation and targeted biopsy of limbal epithelial stem cells. *Stem Cells* 2007;25:1402-1409.
 76. Vajpayee RB, Thomas S, Sharma N, Dada T, Tabin GC. Large diameter lamellar keratoplasty in severe ocular alkali burns. A technique of stem cell transplantation. *Ophthalmology* 2000;107:1765-1768.
 77. Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, Zingirian M, Cancedda R, Deluca M. Long term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet* 1997;349:990-993.
 78. Jenkins C, Tuft S, Liu C, Buckley R. Limbal transplantation in the management of chronic contact lens associated epitheliopathy. *Eye* 1993;7:629-633.
 79. Schwab IR, Reyes M, Isseroff RR. Successful transplantation of bioengineered tissue replacements in patients with ocular surface disease. *Cornea* 2000;19:421-426.
 80. Schlotzer-Schrehardt U, Kruse FE. Identification and characterization of limbal stem cells. *Exp Eye Res* 2005;81:247-264.
 81. Daya SM, Watson A, Sharpe JR, Giledi O, Rowe A, Martin R, et al. Outcomes and DNA analysis of ex vivo expanded stem cell allograft for ocular surface reconstruction. *Ophthalmology* 2005, 112:470-477.
 82. Liu C, Hille K, Tan D, Hicks C, Herold J.

Keratoprosthesis surgery. *Dev Ophthalmol* 2008;41:171-186.
83. Falcinelli G, Falsini B, Taloni M, Piccardi M. Modified osteo-odonto-keratoprosthesis for treatment of corneal

blindness: long-term anatomical and functional outcomes in 181 cases. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1319-1329.