

پیشرفت‌های اخیر در تشخیص و درمان خشکی چشم

ترجمه: دکتر کیانا حسن‌پور: استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

دکتر ایمان انصاری: دستیار چشم‌پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

دکتر محمدعلی جوادی: استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

* این مقاله ترجمه‌ای از مجموعه "Focal Point" مربوط به ماه August سال ۲۰۲۰ با عنوان "Advances in the Diagnosis and Treatment of Dry Eye Disease" می‌باشد.

مقدمه

"خشکی چشم یک بیماری چندعاملی است که با از بین رفتن هموستاز فیلم اشکی و علائم چشمی همراه است. بی‌ثباتی و افزایش اسمولاریته فیلم اشکی، التهاب و آسیب سطح چشم و ناهنجاری‌های حسی-عصبی از عوامل موثر در ایجاد خشکی چشم می‌باشند." اختلال عملکرد غدد میبومین (MGD) یک ناهنجاری مزمن و منتشر غدد میبومین است که به طور معمول با انسداد مجرای انتهایی و یا تغییرات کیفی در ترشح غدد مشخص می‌گردند."

بیماری خشکی چشم (DED) یک اختلال بالینی است که نسبت به آنچه قبلاً تصور می‌شد، شیوع بالاتری دارد. بیماران مبتلا ممکن است علائم اختصاصی مربوط به خشکی چشم را بروز داده و یا فاقد علامت باشند. در حقیقت، ارتباط ضعیف بین علائم بیمار و یافته‌های بالینی اغلب منجر به سردرگمی پزشکان، ناامیدی بیمار و عدم تشخیص بیماری می‌شود. این بیماری اغلب تحت درمان قرار نمی‌گیرد و نادیده گرفته می‌شود.

بیماران مبتلا به خشکی چشم ممکن است دارای علائمی مانند درد چشم، ناراحتی و اختلالات بینایی باشند که هنگام مطالعه، رانندگی و کار اختلال ایجاد می‌کند. علاوه بر این، اضطراب و افسردگی در بیماران با خشکی شدید چشم گزارش شده است. کیفیت زندگی این بیماران با مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه و آنژین مقایسه می‌شود.

بیماری خشکی چشم باعث غیبت بیماران از محیط کار و از دست رفتن بهره‌وری مبتلایان می‌شود و بار اقتصادی فراوانی بر جامعه تحمیل می‌کند. در ایالات متحده، متوسط هزینه سالانه بیماران مبتلا به خشکی چشم ۷۸۳ دلار تخمین زده می‌شود.

بر اساس خود اظهاری در مورد علائم خشکی چشم در مطالعه "Beaver Dam of Fspring Study Group of Adults" تخمین زده می‌شود که ۳۳ میلیون آمریکایی مبتلا به خشکی چشم علامت‌دار هستند. در حدود ۱۶ میلیون نفر از افراد، بیماری خشکی چشم

تشخیص داده شده است، در حالی که ۶ میلیون نفر دیگر از بیماران علامت‌دار احتمالاً تشخیص داده نمی‌شوند.

داده‌های اخیر در مورد شیوع خشکی چشم، تصویر جذاب‌تری از این بیماری را نشان می‌دهد به طوری که علائم خشکی چشم در حدود نیمی از بیماران مبتلا به گلوکوم، استفاده‌کنندگان از لنز تماسی نرم و بیماران کاندید عمل جراحی لیزیک مشاهده می‌شود. Gupta و همکاران به تازگی گزارش داده‌اند که در بررسی هموستاز فیلم اشکی، ۸۰ درصد از بیماران کاندید عمل جراحی کاتاراکت دارای حداقل ۱ تست غیرطبیعی بوده‌اند. بر اساس این اطلاعات، توصیه شده قبل از هرگونه عمل چشمی و تجویز لنز تماسی، ارزیابی از نظر خشکی چشم صورت پذیرد.

خشکی چشم در بیماران مسن به ویژه زنان شیوع بالاتری دارد و شیوع فزاینده این بیماری در بزرگسالان جوان، بیشتر به دلیل استفاده گسترده از رایانه و سایر دستگاه‌های الکترونیکی است. علاوه بر این Gupta و همکاران گزارش کردند که بیماری خشکی چشم در کودکان کمتر تشخیص داده می‌شود. ۴۲ درصد از کودکان ۴-۱۷ سال، مبتلا به درجات مختلفی از بیماری غدد میبومین (MGD) و اغلب بدون علامت می‌باشند که باعث شده این فرض که خشکی چشم مرتبط با MGD در سنین بالا بروز می‌کند را به چالش بکشند. بنابراین پزشکان باید به دنبال هرگونه شواهدی از آتروفی زودهنگام غدد میبومین در کودکان با تظاهرات بیماری سطح چشم باشند.

تغییر الگو

طی ۲۵ سال گذشته، با توجه به تحقیقات بالینی قوی و فن‌آوری‌های پیشرفته تصویربرداری، درک بهتری از پاتوفیزیولوژی خشکی چشم ارائه شده است. در سال ۱۹۹۵، بر اساس مطالعه موسسه ملی چشم (NEI) تصور رایج این بود که خشکی چشم نوعی اختلال فیلم اشکی است که با کاهش حجم اشک یا تبخیر بیش از حد اشک از سطح چشم مشخص می‌شود و استفاده از

اشک مصنوعی و Punctal Plug درمان‌های غالب بودند.

در سال ۲۰۰۷، در کارگاه Tear Film and Ocular Surface (TFOS DEWS I) بیان شد که خشکی چشم یک بیماری چندعاملی و با اختلالات بینایی و آسیب سطح چشم همراه است و ناپایداری فیلم اشکی، التهاب و افزایش اسمولاریتی در این بیماری به عنوان عوامل ایجادکننده مطرح هستند. این تعریف تایید می‌کند که خشکی چشم یک اختلال پیچیده است و التهاب در ایجاد آن نقش محوری دارد. در سال ۲۰۱۷، خشکی چشم به عنوان یک طیف بیماری که با از بین رفتن هموستاز فیلم اشکی همراه است مطرح گردید و نشان داده شد که اختلالات عصبی-حسی در بروز این بیماری نقش دارد. این توصیف از خشکی چشم که بر اساس اجماع کلی و مبتنی بر شواهد بالینی به دست آمده است این امکان را فراهم می‌سازد که هر فرد مبتلا به خشکی چشم، به صورت جداگانه و بر اساس عامل زمینه‌ای ایجادکننده درمان شود و این رویکرد هدفمند، بیانگر تغییر الگو در مراقبت از بیماری خشکی چشم است.

مفاهیم کلیدی اخیر

۱- چرخه معیوب التهاب

استرس هیپراسمولار به سطح چشم باعث آزاد شدن واسطه‌های التهابی (IL-1، عامل نکروز تومور [TNF] و ماتریکس متالوپروتیناز [MMP-9]) می‌شود. التهاب ایجاد شده به عنوان سازوکار اصلی بیماری خشکی چشم مطرح است که باعث آسیب سطح چشم می‌شود. لنفوسیت‌های T از طریق آزاد کردن سیتوکین‌ها نقشی محوری در التهاب سطح چشم در بیماری خشکی چشم ایفا می‌کنند. آسیب سطح چشم، باعث تشدید التهاب این قسمت می‌شود و این چرخه معیوب ادامه می‌یابد. بنابراین راهبرد (استراتژی) اصلی درمانی در بیماری خشکی چشم، کنترل التهاب سطح چشم است. برای این منظور از استروئیدهای موضعی، سیکلوسپورین A و Lifitegrast برای تعدیل سیستم ایمنی سطح چشم از طریق مهار فعال‌سازی سلول T استفاده می‌شود.

۲- اختلالات حسی - عصبی

فیبرهای حساس به درد عصب سه‌قلو (تریژمینال) در سطح قرنیه به تغییرات مکانیکی، شیمیایی و دمایی پاسخ می‌دهند. Labetoulle و همکاران به تازگی در مورد نقش اعصاب قرنیه در حفظ هموستاز فیلم اشکی در سطح چشم بیان کرده‌اند که بیماری خشکی چشم ممکن است در نتیجه اختلال در مسیرهای رفلکسی

عصبی بین سطح چشم و مغز باشد. درد نوروپاتی قرنیه، ممکن است در اثر حساسیت بیش از حد یا اختلال عملکرد رشته‌های مربوط به درد پره گانگلیونی (محیطی) قرنیه یا ملتحمه و ایاف پست گانگلیونی (مرکزی) عصب سه‌قلو (تریژمینال) باشد. این یافته، یک راهنمای (گایدلاین) بالینی برای تشخیص و درمان بیماران مبتلا به خشکی چشم نوروپاتیک فراهم می‌کند. میکروسکوپ کانفوکال اگرچه در خارج از مراکز دانشگاهی به طور گسترده در دسترس نیست اما ممکن است تغییرات شبکه عصبی Subbasal قرنیه را در بیماران مبتلا به درد قرنیه نوروپاتیک نشان دهد. با توجه به این یافته‌ها، استراتژی‌های درمانی شامل حذف محرک‌های مضر، محافظت از سطح چشم با لنزهای تماسی، تحریک دارویی اعصاب حسی و ترمیم اعصاب قرنیه آسیب دیده می‌باشند. عامل رشد عصب (NGF) به عنوان یک نوروتروفین باعث تعدیل واکنش ایمنی، بهبود سطح چشم آسیب دیده، پشتیبانی تروفیک و بازگشت حساسیت قرنیه می‌شود. NGF مشتق از سرم انسان که ممکن است به عنوان یک ماده درمانی در سرم اتولوگ و پلاسمای غنی از پلاکت به سطح چشمی منتقل شود و یک NGF نو ترکیب انسانی می‌باشد، به تازگی تاییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) را برای درمان کراتیت نوروتروفیک اخذ کرده است و ممکن است از طریق بازگرداندن ساختار و عملکرد اعصاب قرنیه در کاهش درد نوروپاتیک قرنیه و بهبود بیماری سطح چشم موثر باشد.

تشخیص خشکی چشم

تشخیص بالینی بیماری خشکی چشم با شرح حال دقیق از بروز علائم چشمی جدید، سابقه بیماری‌های قبلی چشمی، بررسی داروهای مصرفی و عوامل خطر آغاز می‌شود. شناسایی عوامل تسریع‌کننده، مانند مطالعه طولانی‌مدت و استفاده از دستگاه دیجیتال و همچنین دارا بودن سابقه زندگی در محیط‌های با تبخیر زیاد در این زمینه کمک‌کننده می‌باشند. تسکین علائم بیمار به دنبال استفاده از لوبریکانت و اشک مصنوعی نیز در تشخیص خشکی چشم، کمک‌کننده است. از تست‌های تشخیصی مربوط به هموستاز فیلم اشکی به همراه معاینه چشم، برای تایید تشخیص استفاده می‌شود.

تست‌های تشخیصی مبتنی بر شواهد ممکن است تشخیص بیماری خشکی چشم و نظارت بر سیر پیشرفت بیماری را تسهیل کرده و پاسخ به مداخلات درمانی را مستند کنند. این آزمایشات باید قبل از معاینه بیماران توسط پزشک، به وسیله کارشناسان

که در آن لایه چربی اشک تجزیه و تحلیل می‌شود، مشخص گردد. LipiView II (Johnson & Johnson, Inc) اندازه‌گیری کمی ضخامت لایه چربی را فراهم می‌کند. ضخامت لایه چربی (لیپید)، کمتر از ۶۰ نانومتر با MGD انسدادی، ارتباط زیادی دارد. Keratograph 5M (Quantel Medical) و LacryDiag (Quantel Medical) ارزیابی کیفی لایه لیپیدی را بر اساس Color Interferometry ارائه می‌دهند. MGD یک بیماری مزمن، پیشرونده و مخرب است. انسداد طولانی مدت غده میبومین منجر به کوچک شدن و آتروفی غده و در نتیجه کاهش آزاد کردن میبوم می‌شود. از ترکیب Infrared Photography و Transillumination برای تهیه تصاویر با وضوح بالا از ساختمان غده میبومین استفاده می‌شود.

Korb Meibomian gland Evaluator (MGE) (Johnson & Johnson, Inc) یک ابزار تشخیصی کم استفاده برای ارزیابی عملکرد غده میبومین می‌باشد که با پلک زدن عمدی و فشردن مکرر پلک پایین در برابر کره چشم، فشار غده را شبیه‌سازی کرده و عملکرد غدد میبومین را بررسی می‌کند. Korb و Blackie ارتباط معکوس آماری معنی‌داری بین تعداد غدد میبومین عملکردی در پلک پایین و شدت علائم خشکی چشم را نشان دادند و دریافتند که کمتر از ۶ غده عملکردی در پلک پایین با خشکی چشم بالینی ارتباط دارند. از آنجا که MGD در بیش از ۸۶ درصد از بیماران مبتلا به خشکی چشم شناسایی شده است، تشخیص اختلال ساختار یا عملکرد غدد میبومین ممکن است یک راهبرد (استراتژی) برای بهبود مدیریت خشکی چشم ارائه دهد.

درمان خشکی چشم

درمان بیماری خشکی چشم نیازمند شناخت عوامل زمینه‌ای و مداخلات هدفمند برای برقراری مجدد تعادل در سطح چشم می‌باشد. به تازگی، یک رویکرد درمانی مرحله به مرحله بر اساس شدت این بیماری تدوین شده است که توسط متخصصین بین‌المللی خشکی چشم توصیه می‌شود.

درمان‌های پایه

در ابتدا موارد زیر به بیمار آموزش داده می‌شود. ۱- عوامل خطر موجود در سبک زندگی، محیط زندگی و شغلی که منجر به ایجاد یک استرس تبخیری در سطح چشم می‌شوند را شناسایی نموده و حذف کنند. ۲- توصیه‌های غذایی مبنی بر استفاده از اثرات ضدالتهابی امگا ۳، برای ایجاد تعادل در مقابل نقش پیش‌التهابی اسیدهای چرب امگا ۶ موجود در رژیم غذایی به بیماران. ۳- داروهای موضعی و سیستمیک که منجر به عدم تعادل

انجام شود و در صورت نیاز، پرونده بالینی شامل سوابق پزشکی و / یا پرسشنامه خشکی چشم تکمیل گردد (تصویر یک).

آزمایش‌های تجاری که به طور معمول برای بررسی هموستاز فیلم اشکی استفاده می‌شوند شامل TearLab Osmolarity System (TearLab Corporation), InflammDry (Quidel Corporation), Tear Layer Interferometry by LipiView II LacryDiag (Johnson and Johnson), Keratograph 5 (Oculus), (Quantel Medical) می‌باشند.

اگرچه افزایش اسمولاریته لایه اشک و تفاوت اسمولاریته بین دو چشم در بیماری خشکی چشم اثبات شده است اما ارتباط این یافته با علائم و نشانه‌های بالینی متغیر است و ارتباط بین نوسانات اسمولاریته در طول زمان با یافته‌های بالینی در نظارت بر درمان خشکی چشم، مفیدتر می‌باشد. تست InflammDry به صورت کیفی میزان افزایش MMP-9 را در سطح چشم آسیب دیده، اندازه‌گیری می‌کند و از آنجا که کنترل التهاب سطح چشم برای مدیریت و درمان خشکی چشم ضروری است، آزمایش InflammDry امکان نظارت بر خشکی چشم و اثربخشی درمان را فراهم می‌کند. این آزمایش، بیومارکر التهابی MMP-9 را اندازه‌گیری کرده و به صورت دقیق نمی‌تواند بیماری خشکی چشم را از سایر اختلالات التهابی چشمی متمایز کند.

بی‌ثباتی فیلم اشکی یک شاخص قابل اعتماد برای بیماری خشکی چشم است و می‌تواند به صورت گرافیکی توسط چندین فناوری نشان داده شود. (این فناوری‌ها به صورت محدود مورد استفاده قرار می‌گیرند) دستگاه HD Analyzer (Keeler) برای به دست آوردن شاخص پراکندگی عینی (OSI) Objective Scatter Index از فناوری Double-pass Retinal Imaging استفاده می‌کند. این دستگاه، بی‌ثباتی فیلم اشکی را با اندازه‌گیری سریال OSI در بازه‌های ۰/۵ ثانیه‌ای در عرض ۲۰ ثانیه نشان می‌دهد. OSI دینامیک (time lapsed) در حضور فیلم اشک‌آور ناپایدار ممکن است از OSI استاتیک (time averaged) فراتر رود. این دستگاه همچنین می‌تواند در ارزیابی اختلالات بینایی ظریف در افتراق بین فیلم اشکی غیرطبیعی و کدورت مدیا کمک‌کننده باشد. Keratograph 5M (Oculus Inc.) یک ایستگاه کاری چندمنظوره خشکی چشم است که می‌تواند بی‌ثباتی فیلم اشکی را به صورت گرافیکی نشان دهد. این وسیله، توزیع فیلم اشکی و ایجاد شکاف در فیلم اشکی در سطح قرنیه را به صورت یک نقشه منطقه‌ای از noninvasive keratographic tear film (break-up time [NIK BUT] measurements) می‌دهد

بی‌ثباتی فیلم اشکی ممکن است با Interferometry لایه اشک

بستن توسط پانسمان^۱ تارسورافی، پوشش اتاق مرطوب و کارگذاری ایمپلنت طلا در پلک فوقانی می‌باشد.

به تازگی سیستم لنز اسکالرال PROSE (شرکت Boston Sight)، به عنوان یک جایگزین برای بستن چشم در بیماران با خشکی چشم مقاوم استفاده می‌شود.

بستن پانکتوم‌ها یک انتخاب طولانی‌مدت برای بیماران دارای خشکی چشم در زمینه کاهش اشک (ATD) می‌باشد. پلاگ‌های سیلیکونی دائمی، پلاگ‌های کلاژنی قابل تجزیه و بستن توسط کوتر از انتخاب‌های در دسترس برای افزایش اشک زمانی که التهاب سطح چشم کنترل شود، می‌باشد.

پروسجرهای غدد میومین

درمان‌های موثر و هدفمند خشکی چشم شامل مواردی برای رفع انسداد غدد میومین و همچنین بهبود ترشحات میومین می‌باشد. ترشحات غیرطبیعی میومین، از تغییرات فیزیکی و شیمیایی در چربی به وجود می‌آید که ترکیبات آن را از مایع به نیمه جامد در دمای بدن تبدیل می‌کند. مکمل‌های غذایی دارای اسیدهای چرب ضروری، برای بهبود ترکیب چربی میومین به کار می‌روند. لوپریکانت آلکان سمی فلوتورینه به عنوان ماده‌ای که پلاکینگ در دهانه غدد را حل نموده و آزادسازی میومین را بهبود می‌بخشد، کاربرد دارند. اقدامات اثربخش متعددی در دسترس می‌باشند که انسداد MG را از بین می‌برد، ولی کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند که شامل درمان ترموپالسیشن، درمان با نور ضربه‌ای شدید، میل‌زدن (پروبینگ) غدد میومین به همراه فشار همزمان بر غدد و میکروبلفارواکسفولیشن می‌باشد.

درمان ترموپالسیشن

بیش از یک دهه است که ترموپالسیشن خودکار با Lipiflow به عنوان درمان موثر برای خشکی چشم مرتبط با MGD انسدادی به کار می‌رود. در عمل لیپفلو به مدت ۱۲ دقیقه از حرارت به همراه فشار هم‌زمان بر پلک‌ها برای بهبود علائم و نشانه‌های DED و عملکرد MG استفاده می‌شود. طول مدت اثر یک دوره درمان بین ۶ تا ۹ ماه ذکر شده است، (بدون نیاز به درمان بیشتری برای خشکی چشم در طول این مدت). اگر چه این سودمندی با بهداشت پلک و تعدیل ایمنی طولانی‌تر می‌شود.

اثر آن در صورت وجود غددی که دهانه آن‌ها مسدود شده و نمی‌توانند ترشحات خود را تخلیه کنند و یا دچار آتروفی شده‌اند، کاهش می‌یابد. در طول دو سال گذشته، ۲ وسیله ترموپالسیشن

سطح چشم از کمبود اشک و یا سمیت مواد نگه‌دارنده می‌شود. ۴- تاکید به بهداشت پلک‌ها و لوپریکاسیون‌ها به عنوان اجزا پایه‌ای درمان خشکی چشم

اشک‌های لوپریکان

اشک‌های لوپریکان جهت جایگزینی با اشک‌های طبیعی ابداع شده‌اند. این موارد در سال‌های اخیر به گونه‌ای فرمول‌بندی شده‌اند که کمبودهای خاص در ترکیب اشک را شامل می‌شوند. خشکی چشم از نوع کمبود اشک، همراه با افزایش اسمولاریتی توسط اشک‌های هایپوتونیک برای طبیعی کردن اسمولاریتی و کاهش دادن اختلالات بینایی، جایگزین می‌شوند. در مقابل لوپریکان‌های به کار رفته در پایدار نمودن لایه چربی، که ماندگاری بالاتری در سطح چشم دارند برای درمان خشکی چشم تبخیری، که با اختلال غدد میومین (MGD) ارتباط دارد به کار می‌رود. استفاده از این قطره‌ها، در ابتدا ممکن است با افزایش تاری دید همراه باشد.

پرفلوتوروهگزی لوکتان، یک قطره اشک نیمه فلوتورینه شده فاقد آب است و در حال حاضر در مرحله سوم کارآزمایی بالینی در آمریکا می‌باشد. این قطره‌ها، زمان شکست لایه اشکی را بدون تاثیر بر تاری دید طولانی می‌کنند. هم‌چنین، رنگ گرفتن با فلوتوروسین و علائم را در بیماران با خشکی چشم تبخیری کاهش می‌دهند. قطره‌های اشک بدون مواد نگهدارنده، در مقایسه با اشک‌های دارای ماده نگهدارنده دارای اثربخشی بیشتر در کاهش التهاب و افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها در اشک بیماران دارای خشکی چشم می‌باشند.

درمان با آنتی‌بیوتیک

استفاده از قطره‌های آنتی‌بیوتیک موضعی با اثربخشی بر باکتری‌های گرم مثبت، خط اصلی درمان بلفاریت با وجود وضعیت Off-label می‌باشد. سرکوب کردن کولونیزاسیون باکتری‌هایی که بیوفیلم تولید می‌کنند، باعث کاهش التهاب لبه پلک و سطح چشم می‌شوند. آزیترومایسین با دوز کم به صورت موضعی، به عنوان یک درمان موثر در MGD، نفوذ بافتی بیشتر با خصوصیات ضدالتهابی ایجاد می‌کند. هم‌چنین، اثر مشابهی با دوز کم داکسی‌سایکلین، مینوسیکلین و آزیترومایسین مشاهده می‌شود.

درمان‌های انسدادی و بستن پانکتوم‌ها

در صورت وجود یک حالت غیرطبیعی و ناهنجاری در پلک‌ها، درمان‌های مبتنی بر انسداد مورد نیاز می‌باشند. این موارد شامل

میکروبلفارو اکسفولیاسیون

یک ابزار مفید برای کاهش التهاب سطح چشم در درمان خشکی چشم می‌باشد. Rynerson و همکاران به تازگی یک نظریه جهت یگانه‌سازی DED مطرح کرده‌اند که در آن خشکی چشم از جمله عواقب بلفاریت می‌باشد. آن‌ها نشان داده‌اند که استاف کوآگولاز منفی به صورت موثری در لبه‌های پلک کولونیزه می‌شوند و یک بیوفیلم محافظت‌کننده را آزاد می‌نمایند.

در درون این بیوفیلم، فعال‌سازی ژن کوئوروم سنسینگ (Quorum Sensing): سیستمی به تازگی در باکتری‌ها شناسایی شده است و امکان برقراری ارتباط و گفتگو میان باکتری‌ها را فراهم می‌نماید. این سیستم امکان برقراری ارتباط داخل گونه‌ای و همچنین ارتباط بین گونه‌ای را در باکتری‌ها فراهم می‌نماید به آزادسازی عوامل التهابی مهاجم و التهاب سطح چشم، MGD و ناپایداری اشکی منجر می‌شود.

دری‌مدان لبه پلک در فواصل منظم به عنوان یک جز جدانشدنی درمان خشکی چشم و بلفاریت مطرح شده است. این فرآیند می‌تواند بار باکتری‌های سطح چشم قبل از جراحی‌های چشمی را کاهش دهد.

مکمل‌های غذایی

مطالعه ارزیابی و درمان خشکی چشم (DREAM) که به تازگی توسط Asbel و همکاران صورت گرفته، تفکر رایج درباره فواید مکمل امگا ۳ را به چالش کشیده است. تصور رایج این بود که ایکوزانپنتائوئیک اسید (EPA) و دکوزاهگزانوئیک اسید (DHA)، اسیدهای چرب ضروری و دارای خواص ضدالتهابی همراه با اثر دلخواه در درمان MGD و خشکی چشم می‌باشند. در مقابل، امگا ۶ که در رژیم غذایی غربی به فراوانی یافت می‌شود دارای یک اثر تحریک‌کننده التهابی می‌باشند. اسیدهای چرب امگا ۳، از طریق رقابت با سوبسترای آراشیدونیک، اسید آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و ۵ لیبواکسیژناز را از طریق رقابتی مهار می‌کند و منجر به مهار ایکوزانوئید تحریک‌کننده التهاب می‌شود. مطالعه DREAM، به عنوان یک کارآزمایی تصادفی‌سازی شده دوسویه کور چند مرکزی در ابعاد گسترده انجام شده است. دوسوم بیماران کپسول‌های امگا ۳ شامل ۴۰۰ میلی‌گرم EPA و ۲۰۰ میلی‌گرم DHA را مصرف کرده‌اند. یک سوم بیماران یک دارونما شامل ۱۰۰۰ میلی‌گرم روغن زیتون دریافت نموده‌اند. طی ۱۲ ماه، در هر دو گروه کاهش شاخص بیماری سطح چشم (OSDI)، نسبت به میزان پایه و بدون تفاوت معنی‌دار بین دو گروه مشاهده شد. همچنین، پیامدهای

معرفی شده است. Tearcare (Ilux) با Lipiflow در کوتاه‌مدت قابل مقایسه می‌باشند و هزینه کمتری دارند، این وسیله‌ها در درمان معمول نویسنده برای طولانی کردن اثر Lipiflow استفاده شده‌اند.

درمان با نور پالس شدید

یک روش درمانی و زیبایی می‌باشد که تانژکتازی پوست صورت و قرمزی را کاهش می‌دهد. این عمل شامل مواجهه با نور فیلترشده قابل رویت (۵۶۰-۵۸۰ nm) است که به صورت انتخابی توسط هموگلوبین و ملانین جذب می‌شود.

فایده IPL، در نیمه صورت شامل بهبود علائم خشکی چشم و عملکرد غدد میبومین در بیماران با روزاسه و بلفاریت دمودکس می‌باشد. یک کارآزمایی بالینی توسط Rong و همکاران به صورت آینده‌نگر نشان داد که درمان IPL که به صورت مستقیم در پلک‌ها کاربرد دارد، ترکیب فشار مستقیم پلک‌ها و اکسپژشن غدد میبومین، زمان شکست لایه اشکی را به صورت معنی‌داری افزایش می‌دهد و امتیاز ترشح MG را در گروه بیماران نسبت به کنترل Sham بهبود می‌بخشد. این عمل نیاز به محافظت گلوب توسط محافظ صلبیه و اکسپوژر پلک‌ها دارد. همچنین، منجر به کاهش رگ‌زایی (وسکولاریزاسیون) لبه پلک‌ها می‌شوند. درک بهتر اثرات فوتوفیوئولوژیک IPL منجر به افزایش استفاده از آن در خشکی چشم می‌گردند.

Dell و همکاران را اثر هم‌افزایی (سینرژستیک) در درمان هم‌زمان IPL و ترموپالسیشن با Lipiflow در خشکی چشم همراه با MGD و روزاسه چشمی نشان دادند. پروبینگ غدد میبومین، با فشردن دستی غدد در بهبود عملکرد غدد میبومین کارآمد می‌باشد. سوراخ کردن انسداد دیستال غدد برای تسهیل آزاد شدن میبوم توسط درمان هم‌زمان ترموپالسیشن افزایش می‌یابد.

به تازگی Maskin و همکاران نشان داده‌اند که بیش از ۸۰ درصد غدد که تحت پروبینگ قرار گرفته‌اند، با مقاومت غیرقابل نفوذ، سفتی و ثابت موضعی (FFFUR) همراه با حس قابل لمس یا قابل شنیدن و درد پلک‌ها می‌باشند. ترشحات غدد با قوام نرم غیرموضعی سخت‌تر تخلیه می‌شدند.

همچنین Maskin و همکاران، مطرح نمودند از بین رفتن انسداد غدد ممکن است با برگشت آتروفی و حیات دوباره آن‌ها اتفاق افتاده باشد. این یافته‌ها که در تحلیل تصاویر میوگرافیک یک سال بعد از پروبینگ مشاهده می‌شوند. ملاحظات بیشتری برای پروبینگ پلک‌ها با آتروفی قابل ملاحظه غدد و انسداد را تشویق می‌کند.

ثانویه شامل تغییرات در علایم و نشانه‌های چشمی نیز بروز نکرد. نقد این مطالعه به میزان زیادی به این نکته پرداخته است که روغن زیتون به عنوان دارونما انتخاب شده است. روغن زیتون به مقدار زیادی دارای امگا ۹ است و این ماده دارای خواص ضدالتهابی درون‌زاد می‌باشد. هم‌چنین گروه شاهد برای درمان‌هایی که توسط شرکت‌کنندگان به صورت هم‌زمان استفاده می‌کردند نیز وجود نداشت. در ادامه همین کارآزمایی، به صورت مستقل از مطالعه DREAM، Asbel و همکاران ۴۳ بیماری را که امگا ۳ استفاده کرده بودند به دو گروه تقسیم کردند. در یک گروه امگا ۳ ادامه یافت و در گروه دیگر درمان به امگا ۹ به روغن زیتون تغییر داده شد و در انتهای ۱۲ ماه، هیچ یک از دو گروه در پیامد اولیه که OSDI بود با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند.

نتایج مطالعه DREAM، با بقیه کارآزمایی‌های بالینی که نشان داده‌اند استفاده از امگا ۳ در درمان خشکی چشم موثر می‌باشد، در تضاد است. در یک متاآنالیز، ۱۷ کارآزمایی بالینی تصادفی شده برای بررسی تاثیر امگا ۳ در درمان خشکی چشم (در مجموع ۳۳۶۳ بیمار) مورد تحلیل قرار گرفت. اگرچه در جمعیت مورد مطالعه و شدت بیماری ناهمگنی وجود داشت، Giannacarre و همکاران نتیجه‌گیری نمودند که استفاده از مکمل امگا ۳ نشانه‌ها و علایم خشکی چشم را بهبود می‌بخشد. در نتیجه، برای بررسی تاثیر روغن زیتون در خشکی چشم مطالعات بیشتری مورد نیاز است. با توجه به عدم استانداردسازی بین محصولات تجاری، مطالعاتی در زمینه تعیین دوز دقیق امگا ۳ و فرمولاسیون آن مورد نیاز می‌باشد.

HydroEye (Science-based Health) یک فرمولاسیون مرکب می‌باشد که گاما لینولئیک اسید (GLA)، اسید چرب امگا ۶، همراه با روغن فلکسید و روغن‌های ماهی (EPA و DHA) را ترکیب می‌کند. مصرف این مکمل، تولید پروستاگلاندین‌های ضدالتهابی PGE1 و PGE3 را افزایش می‌دهد. در مطالعات بالینی مختلفی نشان داده شده است که HydroEye دارای اثربخشی برای کاهش علایم و نشانه‌های خشکی چشم می‌باشد.

الگوریتم‌های خشکی چشم

برای به کار بستن درمان موثر خشکی چشم، سه الگوریتم بالینی مبتنی بر شواهد در طول دو سال اخیر جهت ترغیب چشم‌پزشکان، توصیه شده است. در سال ۲۰۱۷، الگوریتم TFOS DEWS II، با در نظر گرفتن میزان خشکی چشم توصیف شد. هدف از طراحی این الگوریتم، تشخیص بین DED با کم بودن اشک، و

DED تبخیری بر اساس سوال‌های غربالگری و تحلیل عوامل خطر بود. آزمون‌های تشخیصی برای تایید تشخیص و معاینات بالینی برای تعریف برهم‌خوردن تعادل لایه اشکی و آسیب سطح چشم تعریف شدند. درمان قدم به قدم با اجزای کوچک، پیشنهاد شد که براساس شدت علایم و نشانه‌ها بودند. در این الگوریتم، براساس قضاوت بالینی چشم‌پزشکان برای به کار بستن درمان، از شاخه‌های مختلف اتکا می‌شود.

در سال ۲۰۱۷، انجمن قرنیه، بیماری‌های انکساری یک الگوریتم مبتنی بر شواهد و هم‌چنین اجماع‌نظر برای درمان خشکی چشم پیشنهاد کردند که در آن بیماران بر اساس عامل بیماری‌زا غالب در بیماری براساس کمبود اشک، تبخیری/بلفاریت، کمبود موسین و مرتبط با اکسپوزر تقسیم‌بندی شدند. درمان‌های اولیه و ثانویه برای هر گروه تعریف گردید. این الگوریتم مبتنی بر جزئیات، برای درمان سندرم‌های اختلال در اشک مطرح شده و نکته مهم این است که این سندرم‌ها با یکدیگر نیز هم‌پوشانی دارند.

در سال ۲۰۱۹، الگوریتم OSD برای استفاده قبل از جراحی، توسط کمیته بالینی ASCRS تدوین گردید. این الگوریتم مبتنی بر شواهد و اجماع متخصصان، برای ساده‌تر کردن ارزیابی بیماری‌های سطح چشم در بیماری‌های سطح چشم در بیماران علامت‌دار و بدون علامت، قبل از جراحی کاتاراکت و انکساری می‌باشد. این الگوریتم، پرسشنامه علایم خشکی چشم، ارزیابی اسمولاریته، و سنسجس MMP9 برای احتمال OSD می‌باشد. معاینه بالینی سطح چشم و لبه‌های پلک و الگوی رنگ گرفتن قرنیه، برای تایید بیماری‌های سطح چشم استفاده می‌شود. در نتیجه، OSD قابل اهمیت از نظر بینایی از OSD غیر قابل اهمیت، افتراق داده می‌شود. هدف از این الگوریتم، بازیابی تعادل لایه اشکی و به تاخیر انداختن جراحی تا زمانی که درمان هدفمند و مرحله به مرحله، بیماری سطح چشم را غیرقابل اهمیت از نظر بینایی شناسایی نماید، می‌باشد. این الگوریتم، از الگوریتم شدت بیماری در TFOS اقتباس شده است.

استفاده از الگوریتم ASCRS، همراه با صرفه‌جویی در وقت می‌باشد، که در گزارش‌های جدید، شیوع بالای بیماری خشکی در بیماران با یک یا بدون علامت در بیماران قبل از جراحی گزارش شده است.

درمان‌های جدید و محصولات بیولوژیک

در سال‌های اخیر، تحریک نورونیک داخل بینی با وسیله

ماتریکس خارج سلولی استحکام سریع سطح چشم را به سرعت ارتقا می‌دهند. محافظت توسط کرایو یک محیط بالاتری از مولکول‌های بیواکتیو با AMT و به صورت خاص، HC-HA پنتراکسین تامین می‌کنند.

نتیجه‌گیری

بیماری خشکی چشم، شیوع افزایش‌یافته‌ای دارد. با این حال یافته‌های آن توسط بسیاری از متخصصین کمتر در نظر گرفته می‌شود. افزایش درک سازوکارها (مکانیسم‌های) بیماری‌زایی بیماری خشکی چشم، یک چارچوب معنی‌دار در تسهیل رویکرد مبتنی بر شواهد به درمان و تشخیص خشکی چشم ایجاد کرده است. الگوریتم‌های جدید DED، راهنمای بالینی برای بهبود درمان بیماران ایجاد می‌کند. تولید مستمر خشکی چشم و به وجود آمدن رویکردهای درمانی هدفمند، موجب ارتقا و بهبود تجربه بیماران در درمان خشکی چشم و اعتماد به درمان‌کنندگان در کارایی درمان شود.

TruTear (Allegran) به بهره‌برداری تجاری رسیده است. شاخک‌های آغشته به ژل که در داخل بینی قرار می‌گیرند، یک جریان الکتریکی متغیر تولید می‌کنند که برای تحریک نوروهای حسی عصب سه‌قلو (تری ژمینال) جهت فعال کردن سیستم اشکی از طریق مسیره‌های اتونوم ترشح اشک (که به صورت اولیه پاراسمپاتیک می‌باشند) به کار می‌رود. حجم افزایش یافته اشک، بر خلاف اشک رفلکسی دارای ترکیبات طبیعی می‌باشد. علاقه‌مندی زیادی برای استفاده از محصولات زیستی (بیولوژیک) در بیماران با خشکی چشم شدید به خصوص انواعی که با فیلامان‌های قرنیه و آروزیون مرتبط می‌باشند، وجود دارد. این محصولات شامل اشک‌های سرم اتولوگ، قطره‌های PRP (Platelet Rich Protein) و قطره‌های سیتوکاین آمینوتیک می‌باشند. بافت غشای آمینونی که به صورت تجاری آماده شده است، به صورت یک محصول حفاظت شده با کرایو وجود دارد. Biotissue Prokera و محصولات متعدد دهیدره شده مانند Ambiodisk و Integra LifeSciences BioDOptix. این محصولات زیستی (بیولوژیک)، واسطه‌های التهابی، عامل رشد و پروتئین‌های

منابع

- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-907.
- Bradley JL, Stillman IÖ, Pivneva I, et al. Dry eye disease ranking among common reasons for seeking eye care in a large US claims database. *Clin Ophthalmol* 2019;13:225-232.
- Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017;15:802-812.
- Dell SJ, Desai NR. IPL + thermopulsation: a thorough approach to dry eye. *Ophthalmology Times* 2018; Nov 6.
- Dry Eye Assessment and Management Study Research Group, Asbell PA, Maguire MG, et al. n-3 fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med* 2018;378:1681-1690.
- The Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. DREAM Extension Study Supports Primary Trial Conclusion. ARVO 2019 (poster).
- Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:107-131.
- Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cornea* 2019;38:565-573.
- Greiner JV. Long-Term (3 Year) Effects of a single thermal pulsation system treatment on meibomian gland function and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2016;42:99-107.
- Gupta PK, Drinkwater OJ, VanDusen KW, et al. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surgery* 2018;44:1090-1096.
- Gupta PK, Stevens MN, Kashyap N, et al. Prevalence of meibomian gland atrophy in a pediatric population. *Cornea* 2018;37:426-430.
- Joes L. The TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628.
- Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27:1142-1147.
- Labetoulle M, Baudouin C, Calonga M, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol* 2019;97:137-145.
- Maskin SL, Alluri S. Intraductal meibomian gland probing: background patient selection, procedure, and perspectives. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1203-1223.
- Maskin SL, Alluri S. Expressible meibomian glands have occult fixed obstructions: Findings from meibomian gland probing to restore intraductal integrity. *Cornea* 2019;38:880-887.
- Milner MS, Beckman KA, Luchs JJ, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders-new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;27(Suppl 1):3-47.
- Ngo W, Gann D, Nichols JJ. Impact of the 2011 International Workshop on Meibomian Gland

- Dysfunction on Clinical Trial Attributes for Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Surf* 2020;18:27-30.
19. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, et al. Dry Eye in the Beaver Dam Offspring Study with Prevalence, Risk Factor, and Health Related Quality of Life. *Am J Ophthalmol* 2014;157:799-806.
 20. Rong B, Tang Y, Tu P, et al. Intense pulsed light applied directly on eyelids combined with meibomian gland expression to treat meibomian gland dysfunction. *Photomed Laser Surg* 2018;36:326-332
 21. Rynerson JM, Perry HD. DEBS a unification theory for dry eye and blepharitis. *Clin Ophthalmol* 2016;10:2455-2467.
 22. Shen L, Suresh L, Lindemann M, et al. Novel autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2012;145:251-255.
 23. Starr CE, Gupta PK, Farid M, et al. An algorithm for the preoperative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. *J Cataract Refract Surg* 2019;45:669-684.
 24. Steven P, Augustin A, Geerling G, et al. Semifluorinated alkane eye drops for treatment of dry eye disease due to meibomian gland disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33:678-685.
 25. Trattler WB, Majmudar PA, Donnenfeld ED, et al. The prospective health assessment of cataract patients' ocular surface (PHACO) study: the effect of dry eye. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1423-1430.
 26. Yin Y, Liu N, Gong L, et al. Changes in the meibomian glands after exposure to intense pulsed light in meibomian gland dysfunction (MGD) patients. *Curr Eye Res* 2018;43:308-313.