

## New Development in the Management of Dry Eye Syndrome

Javadi MA, MD\*; Malekifar P, MD

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

\*Correspondence: ma\_javadi@yahoo.com

Dry eye syndrome is a highly prevalent ocular disorder affecting millions of people worldwide. It is a debilitating condition and can affect the quality of life. Patient-physician contact is of essential importance for the management of dry eye syndrome. Artificial tears of various kinds are important in mild cases. Lid hygiene, a short course of topical steroids and systemic tetracycline are recommended in moderate to severe cases. Punctual occlusion is advisable in special cases. This review article provides updates on the current treatment of dry eye syndrome.

**Keywords:** Dry Eye Syndrome, Tetracycline, Topical Steroid

• Bina J Ophthalmol 2016; 21 (3): 255-264.

Received: 11 November 2015

Accepted: 19 December 2015

### درمان‌های جدید در سندرم خشکی چشم

دکتر محمدعلی جوادی<sup>۱</sup> و دکتر پرویز ملکی‌فر<sup>۲</sup>

سندرم چشم خشک، یک بیماری چندعلتی است که لبه‌های پلک و لایه اشکی را درگیر می‌کند<sup>۱</sup>، با ایجاد تغییرات در اپی‌تلیوم سطح چشم باعث کم شدن میزان اشک و کاهش حس قرنیه و در نتیجه بروز واکنش‌های التهابی می‌شود که با افزایش اسمولاریته اشک همراه است<sup>۲،۳</sup>.

مبتلایان به این بیماری، از ناراحتی چشم توام با اختلال بینایی رنج می‌برند و پیش‌رفت بیماری منجر به صدمه دائمی سطح چشم می‌شود<sup>۱</sup>.

مزاحمت‌های ناشی از سندرم چشم خشک، موجب افت کیفیت زندگی و کاهش سرعت مطالعه<sup>۴</sup> می‌شود. طبق نظر کارگروه بین‌المللی خشکی چشم در سال ۲۰۰۷، سندرم چشم خشک به شرح زیر تعریف شده است:

"خشکی چشم یک بیماری چندعاملی اشک و سطح چشم می‌باشد که منجر به علائم و ناراحتی‌هایی مانند اختلال دید، ناپایداری لایه اشکی و صدمه سطح چشم و به دنبال آن افزایش اسمولاریته اشک و التهاب سطح چشم می‌شود<sup>۵</sup>.

ناراحتی حاصله به صورت سوزش، چسبناکی پلک‌ها، احساس جسم خارجی، خارش و درد می‌باشد. اختلال دید به صورت نوسان دید به ویژه هنگام مطالعه ایجاد می‌شود که با پلک زدن بهبود می‌یابد<sup>۵</sup>.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۵؛ دوره ۲۱، شماره ۳: ۲۶۴-۲۵۵.

• **پاسخگو:** دکتر محمدعلی جوادی (e-mail: ma\_javadi@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۲۰ آبان ۱۳۹۴

تایید مقاله: ۲۸ آذر ۱۳۹۴

۱- استاد- چشم‌پزشک- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۲- چشم‌پزشک- فلوشیپ شبکیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

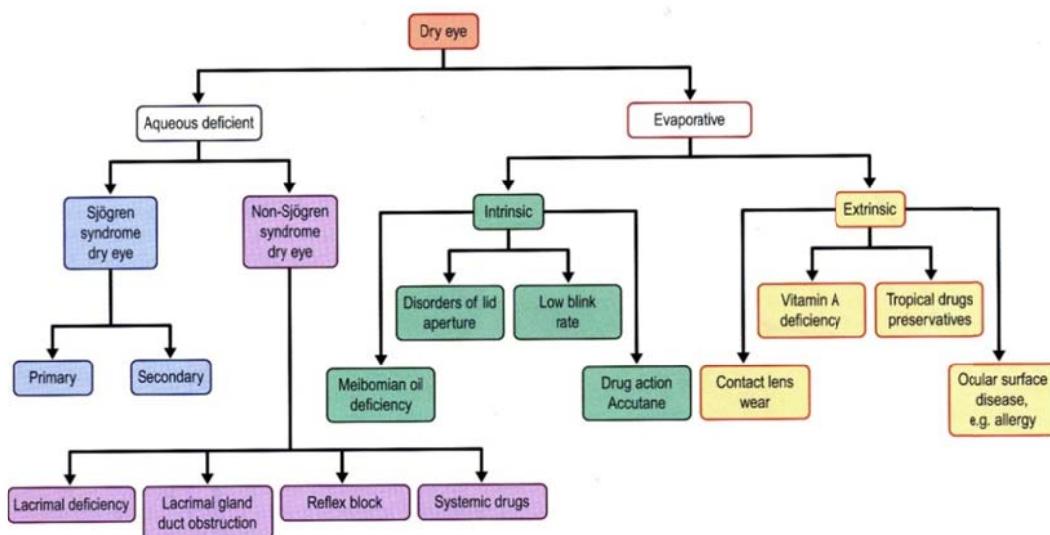
تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

Deficient) و (ب تبخیری (Evaporative) تقسیم‌بندی می‌شود<sup>۱</sup>.  
نوع تبخیری ناشی از اختلال غدد میبومین می‌باشد که به علت

خشکی چشم ویژگی‌های مشترکی با بیماری‌های اتوایمیون دارد. این سندرم به دو نوع: الف) کاهش لایه آبکی (Aqueous

Deficient بیش‌تر در بیماری‌های اتوایمیون قابل مشاهده است. (کراتوکونژنکتیویت سیکا)<sup>۱،۲،۴،۵</sup> (نمودار ۱).

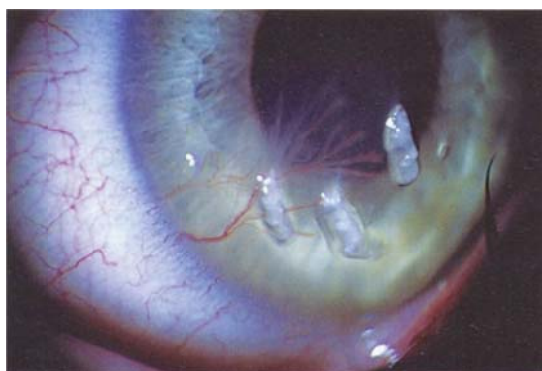
بسته شدن دهانه غدد و در نتیجه اختلال ترشح لایه چربی، تخییر اشک به سرعت انجام می‌شود. در حالی که نوع Aqueous



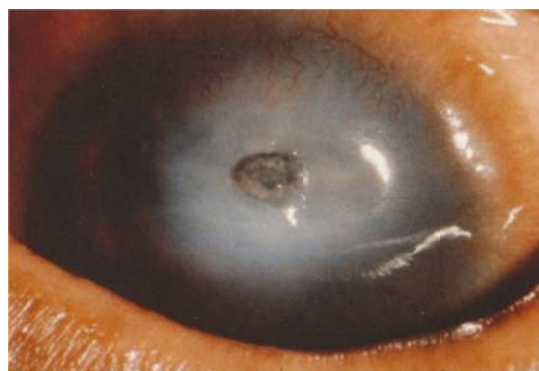
نمودار ۱- طبقه‌بندی انواع مختلف خشکی چشم

(Discomfort)، احساس خشکی و خستگی چشم، پرخونی ملتحمه، حساسیت به نور (فتوفوبی) و در نهایت کاهش دید می‌باشد.<sup>۳</sup> از عوارض خشکی چشم می‌توان اسکار ملتحمه و قرنيه، کراتیت فیلامنتری، نقص پایدار اپی‌تلیالی (PED)، زخم و یا سوراخ شدن قرنيه را نام برد<sup>۴</sup> (تصویر ۱ و ۲).

شیوع خشکی چشم بین ۷ تا ۳۴ درصد گزارش شده است که با افزایش سن، بیش‌تر می‌شود. هم‌چنین در زنان بیش از مردان رخ می‌دهد و در اثر استفاده از کامپیوتر و (Video-display Terminal) VDT شیوع آن رو به افزایش است.<sup>۱،۲</sup> علائم خشکی چشم شامل ناراحتی چشم (Ocular



تصویر ۲- کراتیت فیلامنتری ناشی از کمبود اشک



تصویر ۱- سوراخ شدن مرکز قرنيه در اثر کمبود شدید اشک

۳- مصرف استروژن بعد از یائسگی

۴- آنتی‌هیستامین (مثل کلرفنیرامین، کتوتیفن و لووکاباستین)

۵- بیماری‌های بافت همبند (کلاژن واسکولار به ویژه آرتریت روماتوئید و سندرم شوگرن)

۶- جراحی‌های عیوب انکساری قرنيه به ویژه لیزیک

عوامل خطر ایجاد خشکی چشم را به سه گروه می‌توان تقسیم

نمود.

الف) عوامل خطر با شواهد بالا شامل:

۱- سن

۲- جنس مونث

در مراحل اولیه بیماری خیلی مهم است و موجب پیش‌گیری از عوارض دیررس می‌شود.<sup>۳</sup>

الف- شرح حال دقیق شامل زمان ایجاد و مکان تشدید علائم، بررسی استرس‌های محیط کار چون خشکی محیط، وجود گرد و غبار در هوا و تهویه نامناسب محیط

ب- وجود بیماری‌های سیستمیک به ویژه بیماری‌های بافت همبند، بیماری گریوز، دیابت، هیپاتیت C

ج- سابقه مصرف دارو به ویژه داروهای ضدافسردگی و داروهایی که قبلاً ذکر شد

د- معاینه پلک‌ها: در معاینه پلک‌ها به این موارد باید دقت کرد:

- میزان پلک زدن خیلی مهم است که این امر هنگام مطالعه و یا کار با کامپیوتر کاهش می‌یابد.

- شکل پلک‌ها و میزان بسته شدن آن‌ها (Lid Congruity and Lid Closure) اختلالات پلکی چون اکتروپیون، انترپیون و یا بسته شدن ناکافی پلک‌ها منجر به اختلال لایه اشکی شده و باید با جراحی اصلاح شود.

- لبه پلک‌ها و بررسی غدد میومین از اهمیت زیادی برخوردار است. انسداد دهانه غدد میومین و وجود پلاک‌های چربی در دهانه آن‌ها، موجب خشکی چشم از نوع تبخیری می‌شود (تصویر ۳).



تصویر ۳- انسداد شدید غدد میومین در پلک‌های فوقانی و تحتانی

۷- پرتودرمانی، سوختگی‌های شیمیایی و سوختگی‌های حرارتی چشم

۸- پیوند سلول‌های مغز استخوان

۹- کمبود ویتامین A

۱۰- هیپاتیت C

۱۱- درمان با آندروژن

(ب) عوامل با شواهد متوسط

۱- داروهایی چون ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، مسدودکننده‌های گیرنده بتا (مثل آتنولول)، دیورتیک‌ها (مثل هیدروکلروتیازیدها)

۲- دیابت شیرین

۳- عفونت با HIV و HTLV

۴- شیمی‌درمانی سیستمیک

۵- جراحی کاتاراکت به روش خارج کپسولی

۶- پیوند قرنیه

۷- مصرف Isotretinoin (مثل راکوتان)

۸- رطوبت کم هوا

۹- سارکوییدوز

(ج) عوامل با شواهد ضعیف

۱- استعمال دخانیات

۲- داروهای آنتی‌کولیزژیک مانند ضداضطراب و ضدافسردگی

۳- یائسگی

۴- تزریق بوتولینوم

۵- آکنه

۶- نقرس

۷- مصرف قرص‌های ضدحاملگی

۸- حاملگی<sup>۳</sup>

به طور خلاصه ثابت شده است که خشکی چشم ارتباط زیادی با اضطراب و افسردگی دارد.<sup>۴</sup>

\* نکته بالینی: اگر تشخیص خشکی چشم مورد غفلت قرار گرفته و داروهای ضدآلرژی و یا آنتی‌بیوتیک‌های دارای اثر سو بر اپی‌تلیوم تجویز شوند، علائم ناشی از خشکی چشم تشدید می‌یابند.

هزینه درمان خشکی چشم تقریباً ۱۵ درصد هزینه درمان در بازار چشم‌پزشکی را به خود اختصاص می‌دهد و هزینه درمان سالانه هر بیمار در آمریکا حدود ۷۸۳ دلار می‌باشد.<sup>۷</sup>

### نحوه برخورد با بیمار دچار سندرم خشکی چشم

در درمان خشکی چشم نخست باید عامل بیماری را مشخص کرد و پس از آن به درمان علامتی اقدام نمود.<sup>۱</sup> تشخیص و درمان

Watman کم‌تر از ۵ میلی‌متر در عرض ۵ دقیقه، قطعاً دلالت بر خشکی چشم دارد.

ی- بررسی اسمولاریته اشک. عامل تشخیص مهمی در آینده خواهد بود که در افتراق بین خشکی چشم ناشی از نوع کمبود اشک و یا تبخیر بیش از حد آن، بسیار مهم است.<sup>۲</sup>

### تقسیم‌بندی شدت خشکی چشم

خشکی چشم را به ۴ درجه تقسیم می‌کنند.

**درجه I** که در آن علائم چشمی خفیف بوده و بر بینایی اثری ندارد. قرنیه دچار رنگ‌پذیری نبوده و یا مختصری رنگ می‌پذیرد. MGD خفیف وجود داشته و آزمون شیرمر متغیر است.

**درجه II** که در آن علائم و ناراحتی‌های چشمی دوره‌ای بوده و به صورت دوره‌ای بر بینایی اثر سوء دارد. MGD به درجات مختلف وجود داشته و آزمون شیرمر در پنج دقیقه، برابر ۱۰ میلی‌متر یا کم‌تر است.

**درجه III** که علائم و ناراحتی‌های چشمی به صورت دائمی بوده و اثر آن بر دید به صورت ناراحت‌کننده‌ای وجود دارد. اغلب موارد MGD وجود داشته و قرنیه در مرکز به وضوح رنگ می‌گیرد. آزمون شیرمر در ۵ دقیقه، ۵ میلی‌متر یا کم‌تر است.

**درجه IV** که ناراحتی‌های چشمی در حد ناتوان‌کننده وجود داشته و اثر سوء آن بر بینایی به صورت ممتد می‌باشد. سراسر قرنیه به صورت Punctate Erosion مشاهده می‌شود و آزمون شیرمر کم‌تر از دو میلی‌متر در ۵ دقیقه است.

### درمان خشکی چشم

تفہیم این نکته به بیمار که خشکی چشم، بیماری مزمن با درمان طولانی‌مدت می‌باشد و تاثیر درمان، تدریجی و کوتاه‌مدت است از اهمیت بالایی برخوردار بوده و باید توجیه شود که قطع درمان موجب عود علائم شده و علاوه بر درمان اختلالات موضعی چشم مانند وجود بلفاریت (MGD)، اختلالات زمینه‌ای سیستمیک نیز باید درمان شوند. هم‌چنین پرهیز از عوامل محرک و تشدیدکننده بیماری چون دود سیگار، هوای خشک و سیستم تهویه از عوامل موثر در درمان می‌باشند.<sup>۲</sup>

ارتباط بین پزشک و بیمار جهت شناخت ماهیت بیماری توسط بیمار و درمان صحیح آن بسیار مهم است. پس از معاینه و پی‌بردن به علت عارضه، ابتدا باید در صورت امکان عوامل ایجادکننده را برطرف نموده و پس از آن به درمان پرداخت.

عوامل ایجادکننده شامل محیط خشک، مصرف داروهایی چون

ه- بررسی ملتحمه: وجود چین‌های ملتحمه در سمت تمپورال بین پلک‌ها در نگاه روبه‌رو، نتیجه اصطکاک پلک‌ها و ملتحمه است. وجود این چین‌ها علامت مهمی دال بر وجود خشکی چشم می‌باشد (Conjunctivochalasis) که این یافته دارای حساسیت ۸۴ درصد و ویژگی ۹۰ درصد است.<sup>۲</sup>

و- معاینه سطح چشم به وسیله اسلیت‌لمپ و استفاده از رنگ‌های مختلف. فلورسین باعث رنگ گرفتن لایه اشکی Precorneal شده و خراش‌های اپی‌تلیالی در ملتحمه و قرنیه را مشخص می‌کند. با رنگ لیزامین سبز (Lissamin Green) سلول‌های صدمه دیده سطحی ناشی از نقص لایه موسینی آشکار می‌شوند (تصویر ۴).



تصویر ۴- رنگ گرفتن سلول‌های اپی‌تلیالی آسیب‌دیده با رنگ لیزامین

ز- بررسی لایه اشکی (Tear Film Meniscus): بررسی ارتفاع لایه اشکی هنگام معاینه، مساله بسیار مهمی می‌باشد. در بررسی OCT، ارتفاع لایه اشکی در افراد سالم حدود  $0.2 \pm 0.05$  میلی‌متر و در موارد کاهش لایه اشک  $0.09 \pm 0.02$  میلی‌متر است. وجود اشک کف‌آلود دلالت بر تغییر لایه چربی در اثر اختلال غدد میومین می‌کند.<sup>۲</sup>

ح- بررسی زمان شکست لایه اشکی (Tear Film Break-up Time) دلالت بر میزان ثبات لایه اشکی می‌کند. راه آن چکاندن قطره فلئورسین بدون ماده نگه‌دارنده در چشم و بررسی لایه اشکی با نور کبالت آبی می‌باشد که پس از یک پلک زدن کامل، زمان شکستن لایه اشکی بررسی می‌شود که در افراد طبیعی بین ۳۰-۲۰ ثانیه است ولی زمان کم‌تر از ۱۰ ثانیه، دلیل قطعی بر کمبود اشک می‌باشد.

ط- آزمون ترشح اشک (Tear Secretion Test): این آزمون به طور عمده توسط تست شیرمر انجام می‌شود. مرطوب شدن کاغذ

اشک‌های مصنوعی دارای فرمول‌های مختلف بوده، بیش‌تر موارد حاوی الکترولیت‌ها به خصوص پتاسیم و بی‌کربنات می‌باشند. محلول‌های حاوی بیکربنات در بسته‌های حاوی فویل آلومینیومی بسته‌بندی شده‌اند، زیرا بیکربنات در مقابل نور باثبات نبوده و به سرعت به CO<sub>2</sub> و آب تبدیل می‌شود.

ماده عمده تشکیل دهنده قطره‌های اشک مصنوعی، مواد ویسکوزی می‌باشد که از ماکرومولکول‌هایی تشکیل شده است که زمان ماندگاری اشک مصنوعی در چشم را می‌افزاید و بسته به غلظت ماده ویسکوز پس از مصرف، درجات مختلفی از تاری دید ایجاد می‌کند. مهم‌ترین پلیمر تشکیل دهنده مواد ویسکوز، کربوکسی متیل سلولز و یا هیدروکسی متیل سلولز می‌باشد.

با وجود تنوع زیاد قطره‌های اشک مصنوعی، تفاوت فاحشی بین آن‌ها وجود ندارد و عمده تفاوت بین آن‌ها درجات مختلف ویسکوزیتی و وجود یا عدم وجود مواد نگه‌دارنده می‌باشد.

ژل‌ها، ویسکوزیتی بیش‌تری نسبت به محلول‌ها دارند. پمادهای چشمی دارای بیش‌ترین ویسکوزیتی می‌باشند. پمادهای ماندگاری بیش‌تری نسبت به ژل و یا محلول‌های اشک مصنوعی دارند. به همین جهت در مبتلایان به خشکی شدید چشم به ویژه در مواردی که ضایعات اپی‌تلیالی قرنیه (نقص اپی‌تلیالی) وجود داشته باشد، باید از پماد استفاده نمود. راه دیگر برای مرطوب نگه‌داشتن سطح چشم به مدت طولانی، استفاده از Hydroxypropyl Cellulose Inserts می‌باشد که به طور معمول صبح‌ها در فورنیکس تحتانی قرار داده می‌شود و طی روز با دمای بدن حل شده و در سطح چشم پخش می‌شود.<sup>۵</sup> استفاده از اسیدهای چرب آزاد در درمان خشکی چشم در پاره‌ای از مطالعات ثابت شده در حالی که در تعدادی از مطالعات، اثرات مثبت آن‌ها به اثبات نرسیده است.<sup>۴</sup>

لازم به ذکر است که قطره‌های مختلف اشک مصنوعی، به دو گروه مهم با ماده نگه‌دارنده و یا بدون ماده نگه‌دارنده تقسیم می‌شوند. در صورتی که تعداد دفعات مصرف قطره، از چهار بار در شبانه روز بیش‌تر نباشد معمولاً نیاز به قطره‌های بدون ماده نگه‌دارنده نمی‌باشد. خوشبختانه در بازار دارویی ایران انواع قطره‌های اشک مصنوعی توسط شرکت‌های داروسازی داخلی تولید شده و موجود می‌باشد و در پاره‌ای از موارد که کمبود وجود داشته باشد، با داروهای وارداتی جبران شده است، ولی باید توجه داشت که مصرف قطره‌های اشک، طولانی‌مدت بوده و هزینه قابل توجهی را به نظام درمانی کشور وارد می‌کند. بنابراین لازم نیست برای کلیه

آنتی‌هیستامین‌های سیستمیک و آرام‌بخش‌ها، مصرف سیگار، وجود بلغاریت و سایر عواملی که قبلاً توضیح داده شد، می‌باشند.

درمان بلغاریت قبلاً شرح داده شده است<sup>۱</sup> ولی اساس درمان بلغاریت، بهداشت پلک‌ها می‌باشد. لازم به ذکر است، دموودکس عامل مهمی در ایجاد بلغاریت است که اکثراً ناشناخته می‌ماند. Demodex Folliculorum عامل بلغاریت مزمن قدامی و Demodex Brevis عامل بلغاریت خلفی و MGD می‌باشد.<sup>۱</sup>

شروع درمان با توجه به نظر و شناخت پزشک از بیماری و میزان داروهای موجود صورت می‌گیرد و بر ۳ مینا استوار است:

**الف) جایگزین کردن اشک با قطره‌های اشک مصنوعی:** به صورت محلول‌های هیپوتونیک یا ایزوتونیک حاوی الکترولیت‌ها و Surfactants با ویسکوزیتی‌های متفاوت؛ سنگ بنای درمان در موارد خفیف خشکی چشم، اشکال گوناگون اشک مصنوعی و پماد مرطوب‌کننده می‌باشد که به دفعات باید مصرف شود.

استفاده از اشک‌های مصنوعی منجر به اثرات زیر می‌شود:

- ۱- ثبات لایه اشکی
- ۲- کاهش استرس به سطح چشم
- ۳- بهبود کیفیت دید
- ۴- افزایش حساسیت کنتراست
- ۵- بهبود کیفیت زندگی.<sup>۲</sup>
- ۶- افزایش حجم اشک
- ۷- کاهش هیپراسمولاریتی اشک
- ۸- رقیق کردن عوامل التهابی موجود در اشک
- ۹- کاهش اصطکاک بین پلک و سطح قرنیه

اشک‌های مصنوعی حاوی ترکیباتی گوناگون چون پلی‌وینیل‌الکل، پویدون، ترکیبات سلولز و اسید هیالورونیک می‌باشند و براساس شدت بیماری، ترکیبات با ویسکوزیتی پایین تا ترکیبات با ویسکوزیتی بالا استفاده می‌شود. در مواردی که اختلال غدد میبومین وجود دارد، ترکیبات اشک مصنوعی حاوی لیپید و تری‌گلیسیرید، فسفولیپید و روغن گرچک مورد نیاز می‌باشد که مصرف آن‌ها منجر به بهبود اختلال عملکرد غدد میبومین می‌شود.<sup>۲</sup>

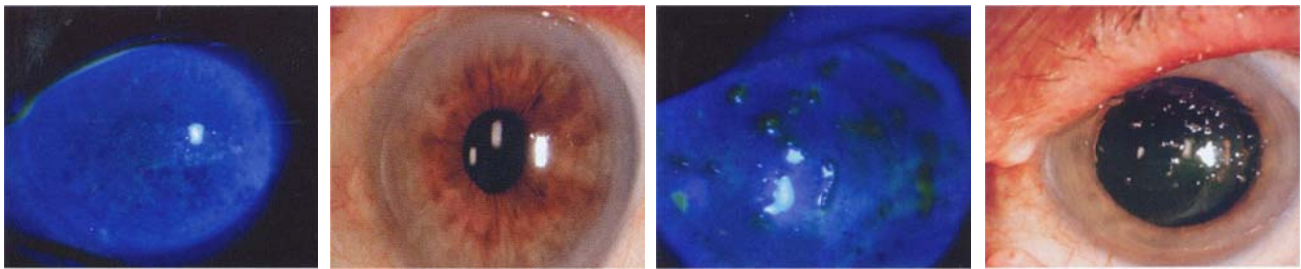
قطره‌های اشک مصنوعی دقیقاً وظیفه اشک طبیعی را انجام نمی‌دهند. پایه دارویی آن‌ها یک عامل پلی‌مریک یا ویسکوز بوده و عملکرد آن‌ها افزایش حجم اشک می‌باشد (Tear Lake). موارد لوپریکانت به عنوان محافظتی بین پلک‌ها و سطح چشم عمل می‌کنند و از اصطکاک بین سطح چشم و گلوب می‌کاهند.

شکستن این چرخه معیوب، استفاده از داروهای ضدالتهاب موضعی ضروری است که شامل

۱- **استروئیدهای موضعی**: مصرف قطره‌های استروئید موضعی بدون ماده نگه‌دارنده به مدت ۲ تا ۴ هفته سبب بهبود قابل ملاحظه بیماری می‌شود و میزان رنگ‌پذیری قرنیه با فلورسین به شدت کاهش می‌یابد<sup>۲،۳،۵</sup> (تصویر ۵).

بیماران قطره‌های Preservative free (بدون ماده نگه‌دارنده) نسخه شود. انجام مطالعاتی که بتواند برتری هر یک از اشک‌ها را نسبت به دیگری ثابت کند، کار بسیار مشکلی است و بهتر است دو و یا سه نوع قطره در اختیار بیمار قرار داده شود تا خود، یکی را انتخاب کند.

**ب- درمان ضدالتهاب**: در موارد خشکی متوسط تا شدید چشم، درجاتی از التهاب در سطح چشم و غدد اشکی وجود دارد و برای



تصویر ۵- تصاویر الف و ب) ضایعات قرنیه ناشی از کمبود اشک قبل از درمان با استروئید موضعی و تصاویر ج و د) بعد از درمان با استروئید را نشان می‌دهند.

Immunomodulation موضعی می‌تواند نیاز بیماران با اختلالات سطح چشم به استروئید را برطرف نماید. مهارکننده‌های Calcineurin عوامل قوی مهارکننده سیستم ایمنی می‌باشند که به صورت برگشت‌پذیر تکثیر سلول‌های T را مهار کرده و آزاد شدن عوامل التهابی حاصل از سیتوکاین‌ها را با مهار Calcineurin واقع در سیتوپلاسم سلولی مانع می‌شوند. مهارکننده‌های Calcineurin در بیماری‌های چشمی ناشی از واکنش‌های ایمنی چون یوویت، خشکی چشم و بلفاریت‌های التهابی موثر می‌باشند. از این گروه، دارویی به نام Voclosporin در حال تولید می‌باشد که در درمان سندرم شوگرن، یوویت، VKC، AKC، OCP بلفاریت و اسکلریت موثر است<sup>۳</sup>.

در بررسی ۱۲ مطالعه کارآزمایی بالینی نشان داده شده است که درمان مبتلایان به خشکی چشم با قطره سیکلوسپورین ۰/۰۵ درصد باعث کاهش شاخص‌های OSD (Ocular Surface Disorder) شده و زمان شکست لایه اشکی را طولانی‌تر می‌کند، هم‌چنین نتایج آزمون شیرمر ۱ بهبود یافته و میزان رنگ‌پذیری قرنیه کاهش می‌یابد<sup>۴</sup>. سیکلوسپورین معمولاً هنگامی استفاده می‌شود که درمان‌های متداول موثر نباشد.

اثربخش بودن سیکلوسپورین موضعی در درمان خشکی چشم ثابت شده است. هرچند در ابتدا مکانیسم اثر سیکلوسپورین را مهار فعالیت لنفوسیت‌های T می‌دانستند ولی اثرات مهاری دیگری از

خشکی چشم یک بیماری التهابی تلقی می‌شود که با مکانیسم ایمنی غدد اشکی، قرنیه و ملتحمه را درگیر می‌کند، بنابراین مشکل اصلی خشکی چشم، التهاب سطح آن می‌باشد. مطالعات متعددی اثرات مفید درمانی استروئیدهای موضعی در درمان خشکی چشم را نشان داده‌اند که به طور عمده استروئیدهای ملایم توصیه می‌شود. ممکن است التهاب، عامل اولیه خشکی چشم باشد و یا ثانویه به خشکی چشم، التهاب در سطح چشم ایجاد شده باشد (MGD) ولی در هر دو نوع، مصرف استروئید موضعی نقش مهمی در درمان خشکی چشم دارد<sup>۴</sup>. گاهی استروئید به صورت پلاک‌های آهسته‌رهش استفاده می‌شود که Plug حاوی دگزامتازون به صورت پانکتال Plug در پانکتوم قرار داده می‌شود (Sustain Release Dexamethasone Loaded Punctual Plug)

۲- **قطره سیکلوسپورین موضعی**: قطره سیکلوسپورین A، یک ماده مهارکننده سیستم ایمنی است که مسیر Calcineurin-phosphatase و هم‌چنین سیتوکاین‌های فعال‌کننده سلول‌های T را مهار می‌کند. مصرف موضعی سیکلوسپورین، موجب افزایش تولید اشک نیز می‌شود. مصرف قطره سیکلوسپورین ۰/۰۵ درصد دو بار در روز سبب بهبود کراتوپاتی، افزایش میزان آزمون شیرمر، کاهش علائم بیمار و نیز نیاز به مصرف کم‌تر اشک مصنوعی می‌شود.

Calcineurin mTOR Inhibitors: نشان داده شده است که

مصرف موضعی آن موجب بهبود کیفیت میبوم (Meibum) و کاهش Plugging غدد میبومین می‌شود. این دارو به صورت خوراکی نیمه‌عمر طولانی دارد و به همین جهت طول دوره درمان، کوتاه است. مصرف ۵ روز آزیترومايسين دو قرص ۲۵۰ میلی‌گرم روز اول و سپس یک قرص روزانه تا ۴ روز در بهبود عملکرد غدد میبومین معادل ۲۰۰ میلی‌گرم داکسی‌سایکلین روزانه به مدت یک ماه موثر می‌باشد.<sup>۶</sup>

**۶- اسیدهای چرب امگا (Omega Fatty Acids):** اسیدهای چرب امگا ۳، باعث کاهش سیتوکاین‌ها و در نتیجه کاهش التهاب سطح چشم می‌شود. به تازگی قطره امگا ۳ هم تولید شده است.<sup>۷</sup> از گروه داروهای ضدالتهابی می‌توان به اسیدهای چرب اساسی (Essential Fatty Acid) به ویژه اسیدهای چرب امگا ۳ اشاره نمود. برخلاف امگا ۶ که دارای اثر التهابی می‌باشد، امگا ۳ دارای اثر ضدالتهابی بوده و با توجه به نقش عوامل التهابی در جریان خشکی چشم، مصرف امگا ۳ جهت درمان آن توصیه می‌شود.<sup>۵</sup>

اضافه کردن هر گرم Omega-3 EFA، حدود ۳۰ درصد از خطر ابتلا به خشکی چشم جلوگیری می‌کند.<sup>۶</sup> یک مطالعه متاآنالیز به عمل آمده نشان دهنده بهبود عوامل ثبات اشک (آزمون شیرمر و TBUT) در مصرف‌کننده‌های Omega-3 EFA می‌باشد. در صورت مصرف امگا ۳ به اثر ضدانعقادی آن باید توجه کرد.<sup>۷</sup>

**۷- بهداشت پلک (Eyelid Hygiene):** نقطه ذوب چربی‌های غدد میبومین ۳۲-۲۸ درجه سانتی‌گراد می‌باشد، در حالی که در جریان MGD این رقم به ۳۴ درجه افزایش می‌یابد. بنابراین بهداشت دائمی پلک در درمان MGD نقش اساسی دارد. گرم کردن پلک‌ها و بالا بردن دمای موضع، اساس درمان MGD است که پس از گرم کردن، ماساژ پلک‌ها نقش تعیین‌کننده‌ای در درمان MGD دارد. برای گرم کردن پلک‌ها روش‌های گوناگونی وجود دارد، از قبیل استفاده از ماسک‌های مخصوص گرم‌کننده با مادون قرمز<sup>۲</sup> (Intense Pulsed Light Therapy).

گرم کردن غدد میبومین به مدت حداقل ۴ دقیقه، باید ۲ تا ۳ بار در روز انجام شود و به دنبال آن فشار شدید پلک‌ها جهت تخلیه چربی‌های اشک صورت گیرد.<sup>۸</sup> دستگاه Lipiflow که با ایجاد گرمای ۴۲/۵ درجه سانتی‌گراد به پلک بالا و پایین و هم‌زمان با ایجاد فشار بر پلک‌ها باعث تخلیه چربی‌های پلک می‌شود، به تازگی در آمریکا مورد تایید FDA قرار گرفته است<sup>۱۱</sup> باید توجه داشت که آسان‌ترین روش تخلیه غدد میبومین، فشار بر غدد با دو اپلیکاتور است.<sup>۵</sup>

آن گزارش شده است که یکی از آن‌ها، مهار آپوپتوزیس در سایر سلول‌ها می‌باشد. هم‌اکنون سیکلوسپورین ۰/۰۵ درصد که به نام تجاری Restasis مورد تایید FDA است، با مقدار مصرف دو بار در روز در دسترس می‌باشد. در یک مطالعه، درمان با سیکلوسپورین موجب کاهش بیان سیتوکاین‌های التهابی و افزایش سلول‌های جامی شکل (گابلت) شده است.<sup>۵</sup> مطالعه‌ای جهت مقایسه اثر سیکلوسپورین، استروئید موضعی و سرم اتولوگ به عمل نیامده است تا برتری هر یک را ثابت کند.<sup>۴</sup>

**۳- تاکرولیموس (Pinecromolimus):** مصرف قطره تاکرولیموس ۰/۰۳ درصد یک یا دو بار در روز در درمان خشکی چشم اثری معادل مصرف قطره سیکلوسپورین دارد. این قطره یک ماکرولید با اثرات تنظیم‌کننده واکنش‌های ایمنی می‌باشد. به تازگی این دارو در ژاپن با غلظت ۰/۱ درصد هم استفاده شده ولی مطالعات بالینی هنوز مزیت آن را نسبت به سایر داروها نشان نداده است.

**۴- تتراسیکلین‌ها:** تتراسیکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک با خاصیت ضدالتهابی می‌باشند.<sup>۱۰</sup> این داروها باعث مهار سنتز و فعالیت MMP (متالوپروتینازها)، تولید اینترلوکین ۱ و TNF (Tumor Necrosis factor)، مهار فعالیت کلاژناز و مهار فعالیت سلول‌های B می‌شوند. مصرف سیستمیک آن‌ها معمولاً ۱۲-۶ هفته توصیه می‌شود.

از زمانی که جزو التهاب در بیماری‌زایی چشم خشک به اثبات رسیده، مصرف سیستمیک داکسی‌سیکلین مورد توجه قرار گرفته است. مصرف داکسی‌سیکلین به عنوان آنتی‌بیوتیک و ضدالتهاب ابتدا در درمان بیماری روزاسه مورد توجه قرار گرفت ولی به تازگی در درمان خشکی چشم تجویز می‌شود.<sup>۴،۹</sup> تتراسیکلین‌های خوراکی چون داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین، آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک می‌باشند که با اثرات ضدالتهابی و ضد‌رگ‌زایی (Antiangiogenic) در درمان التهاب‌های سطح چشم موثرند. این داروها فعالیت کلاژناز، فسفولیپاز A2 و تعدادی از Matrix Metalloproteinases را مهار می‌کنند. داکسی‌سیکلین موجب جلوگیری از تولید عوامل التهابی چون اینترلوکین ۱ و TNF $\alpha$  در اپی‌تلیوم قرنیه می‌شود.

**۵- ماکرولیدها:** آزیترومايسين علاوه بر اثرات آنتی‌بیوتیکی دارای اثر ضدالتهابی نیز می‌باشد. این دارو در درمان بلفاریت و MGD جایگاه مناسبی را کسب نموده است و باعث بهبود عملکرد غدد میبومین می‌شود.<sup>۲</sup> آزیترومايسين یک ماکرولید نیمه‌صناعی است.

**ج- داروهای Secretogogue Therapy:** این داروها شامل پیلوکارپین خوراکی می‌باشند که باعث افزایش ترشح غدد اشکی و بزاقی می‌شوند. میزان مصرف پیلوکارپین ۵-۲٫۵ میلی‌گرم هر ۶ ساعت است.<sup>۵</sup> هرچند استفاده از آگونیست‌های کولینرژیک در درمان خشکی چشم تایید شده ولی اصولاً تمایلی به استفاده از آن‌ها وجود ندارد.<sup>۴</sup>

**د- داروهای موکولیتیک:** محلول N-Acetylcystein اگرچه به صورت تجاری موجود نیست ولی می‌توان با غلظت ۲۰-۱۰ درصد تهیه نمود<sup>۱۱</sup>.

**ه- داروهای که باعث ترشح موسین می‌شوند.**

**۱- داروی Diquafosal** که نوع ۱ تا ۳ درصد آن در درمان خشکی چشم استفاده می‌شود، آگونیست گیرنده P2 و Y2 می‌باشد که باعث افزایش ترشح غیرغده‌ای اشکی می‌شود (Non Glandular Secretion) و در حال حاضر در ژاپن و کشورهای همجوار مورد استفاده قرار می‌گیرد<sup>۱۱</sup>.

**۲- داروی Rebamipide** که در ابتدا جهت درمان زخم‌های گاستریک استفاده می‌شد، بعدها مشخص شد که باعث افزایش تولید موسین از سلول‌های کشت داده شده جامی‌شکل (گابلت) می‌شود که نتیجه فعال شدن گیرنده‌های Epidermal Growth Factor است. میزان مصرف موثر آن ۴ بار در روز از محلول ۲ درصد می‌باشد و از سال ۲۰۱۲ در ژاپن مصرف می‌شود<sup>۱۱</sup>.

**۳- ریتوکسی‌ماب:** از درمان‌های غیرموضعی موثر در درمان خشکی چشم می‌توان از Rituximab نام برد که به طور عمده در درمان شوگر اولیه کاربرد دارد.<sup>۴</sup>

همانگونه که توضیح داده شد، درمان خشکی چشم با توجه به تجربه پزشک، شدت بیماری و داروهای در دسترس متفاوت است. در یک بررسی در سال ۲۰۱۲، از ۱۴۵۰ پزشک که راجع به نحوه درمان چشم خشک سوال شد، ۱۱۵ نفر پاسخ دادند که شایع‌ترین درمان تجویز شده جهت خشکی چشم ناشی از کاهش لایه آبیکی به شرح زیر بوده است: قطره سیکلوسپورین A ۶۸ درصد، فلونورومتولون ۶۰ درصد، Loteprednol ۵۱ درصد، سرم اتولوگ ۴۹ درصد، اسیدهای چرب اساسی ۶۹ درصد، داکسی‌سیکلین خوراکی ۶۱ درصد و Punctal plug ۷۵ درصد.<sup>۴</sup>

#### درمان‌های غیردارویی (جلوگیری از خروج اشک)

**Punctal Plug:** اثرات مفید استفاده از Punctal Plug در درمان خشکی چشم در مطالعات متعدد بالینی به اثبات رسیده است.<sup>۴</sup> بستن پانکتوم به صورت موقت و یا دائم در بیماران با خشکی

**۷- Cytocain Receptor Inhibitors:** سیتوکاین‌ها دارای نقش اصلی در بیماری‌زایی خشکی چشم می‌باشند و مهار آن‌ها به عنوان عامل ضدالتهاب، نقش مهمی در درمان سندرم خشکی چشم دارا است. مهارکننده آن‌ها به صورت موضعی مورد استفاده قرار می‌گیرد که اغلب شب و یا قبل از استراحت فرد تجویز می‌شود.<sup>۴</sup> مهم‌ترین سیتوکاین دخیل در التهاب چشم خشک، MMP-9 می‌باشد که عامل مهارکننده آن به تازگی در کشور کره مورد استفاده قرار گرفته است.<sup>۵</sup>

**۸- Androgen and Strogen Receptor Inhibitors:** خانم‌ها پس از دوران یائسگی از خشکی چشم رنج می‌برند. در مطالعات In vivo نشان داده شده است که پس از Ovariectomy، انفیلتراسیون سلول‌های لنفوسیت در غدد اشکی و به دنبال آن آپوپتوزیس در سلول‌های غدد اشکی اتفاق می‌افتد ولی سازوکار این کار هنوز معلوم نیست.

**۹- سرم اتولوگ:** قطره‌های تهیه شده از سرم خود بیمار با غلظت ۲۰ تا ۱۰۰ درصد مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محلول حاوی موادی جهت رشد اپی‌تلیوم قرنیه و مواد ضدالتهابی می‌باشد. سرم اتولوگ باعث افزایش ثبات لایه اشک می‌شود ولی تاثیری در شدت رنگ‌پذیری قرنیه ندارد.<sup>۲</sup>

استفاده از سرم اتولوگ در مواردی ضرورت می‌یابد که سایر روش‌های درمانی معمول نتیجه‌بخش نباشد. استفاده از سرم اتولوگ در سال ۱۹۸۴ متداول شد که عمده استفاده آن در خشکی‌های چشم ناشی از واکنش‌های ایمنی ناشی از پیوند مغز استخوان (GVHD)، استیونسن جانسون (SJS) و OCP می‌باشد. سرم اتولوگ حاوی فیبرونکتین، ویتامین A، سیتوکین‌ها، فاکتور رشد، عوامل ضدالتهابی چون مهارکننده‌های گیرنده اینترلوکین و مهارکننده‌های MMP می‌باشد.

ثبات سرم اتولوگ به صورت منجمد تا ۳ ماه گزارش شده است.<sup>۵</sup> غلظت معمول سرم اتولوگ، ۲۰ درصد می‌باشد. هرچند غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ درصد آن نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. به تازگی PRP (Plasma riched platelets) که عمده حسن آن آزاد کردن طولانی‌مدت عوامل رشد در سطح چشم و کمک به ترمیم زخم و ایجاد عوامل ترمیم در شرایط پاتولوژیک می‌باشد، مطرح شده است.<sup>۱</sup>

**۱۰- مهارکننده Lifitegrast (۵ درصد):** نقش مهمی در ایجاد التهاب از طریق فعال کردن سلول‌های T و آزاد کردن سیتوکاین‌ها دارد و مهار آن باعث کاهش التهاب در جریان خشکی چشم می‌شود.<sup>۷</sup>



اثر این لنزها، Walting آنها بر روی قرنیه و در نتیجه تجمع اشک در پشت لنز می‌باشد.

- تارسورافی: انجام تارسورافی به صورت دایم یا موقت زمانی که وجود نقص اپی‌تلیال پایدار وجود داشته باشد، ضرورت می‌یابد.<sup>۴</sup>  
در پایان نحوه برخورد با خشکی چشم در بیماران دچار کاتاراکت نیز توضیح داده می‌شود.

### خشکی چشم در بیماران دچار کاتاراکت

#### نحوه برخورد با بیماران دچار کاتاراکت توام با خشکی چشم

کاتاراکت و خشکی چشم از مشکلات دوران کهنسالی می‌باشند و گاهی عمل کاتاراکت منجر به تشدید علائم ناشی از خشکی چشم می‌شود. شکایات ناشی از خشکی چشم، شایع‌ترین شکایت بیماران پس از عمل جراحی کاتاراکت می‌باشد. مشخص نمودن خشکی چشم قبل از عمل کاتاراکت بسیار مهم است. عوامل متعددی باعث تشدید علائم ناشی از خشکی چشم می‌شوند که عبارتند از:

- قطع اعصاب قرنیه که با عمل فیکو کم‌تر اتفاق می‌افتد.
- نور میکروسکوپ به صورت ممتد که باعث کاهش زمان شکست اشک (Tear Break-up Time) و تشدید علائم بیمار می‌شود.
- آزاد شدن عوامل التهابی که به دنبال تحریک سطح چشم ایجاد می‌شوند، به ویژه رادیکال‌های آزاد، آنزیم‌های پروتئولیتیک و سیکلواکسیژناز.
- استفاده از قطره‌های بی‌حس‌کننده هنگام عمل و مصرف قطره‌های حاوی مواد نگه‌دارنده از عوامل ایجاد التهاب پس از عمل می‌باشند به خصوص Benzalkonium Chloride
- از دست رفتن Goblet Cells که علت ایجاد آن دقیقاً مشخص نیست.
- MGD: مکانیسم دقیق ایجاد MGD پس از عمل کاتاراکت، مشخص نیست ولی ایجاد التهاب و مصرف قطره‌های حاوی ماده نگه‌دارنده موثرند.

در این موارد لازم است قبل از انجام عمل آب‌مروراید، درمان MGD شروع شود و به خصوص تجویز داکسی‌سیکلین یک هفته قبل از عمل و تا ۳-۲ هفته پس از عمل ادامه یابد تا با مواردی مانند تصاویر ۷ مواجه نشویم.

چشم ناشی از کمبود لایه اشک بسیار موثر بوده و میزان رنگ‌پذیری قرنیه را به شدت می‌کاهد<sup>۲</sup>، به ویژه در خشکی چشم ناشی از کراتوکونژنکتیویت سیکا توصیه می‌شود.<sup>۵</sup>

بستن دایمی پانکتوم‌ها با استفاده از حرارت و یا لیزر صورت می‌گیرد. به تازگی کوترهای حرارتی دستی در بازار در دسترس قرار گرفته‌اند که بدون نیاز به اتاق عمل، با بی‌حسی موضعی می‌توان اقدام به بستن پونکتوم نمود (تصویر ۶). نه تنها بستن کامل پونکتوم بلکه حتی کاهش قطر پونکتوم هم می‌تواند باعث بهبود وضعیت لایه اشکی TBUT، آزمون شیرمر و بهبود رنگ‌پذیری قرنیه شود.<sup>۱۲</sup>

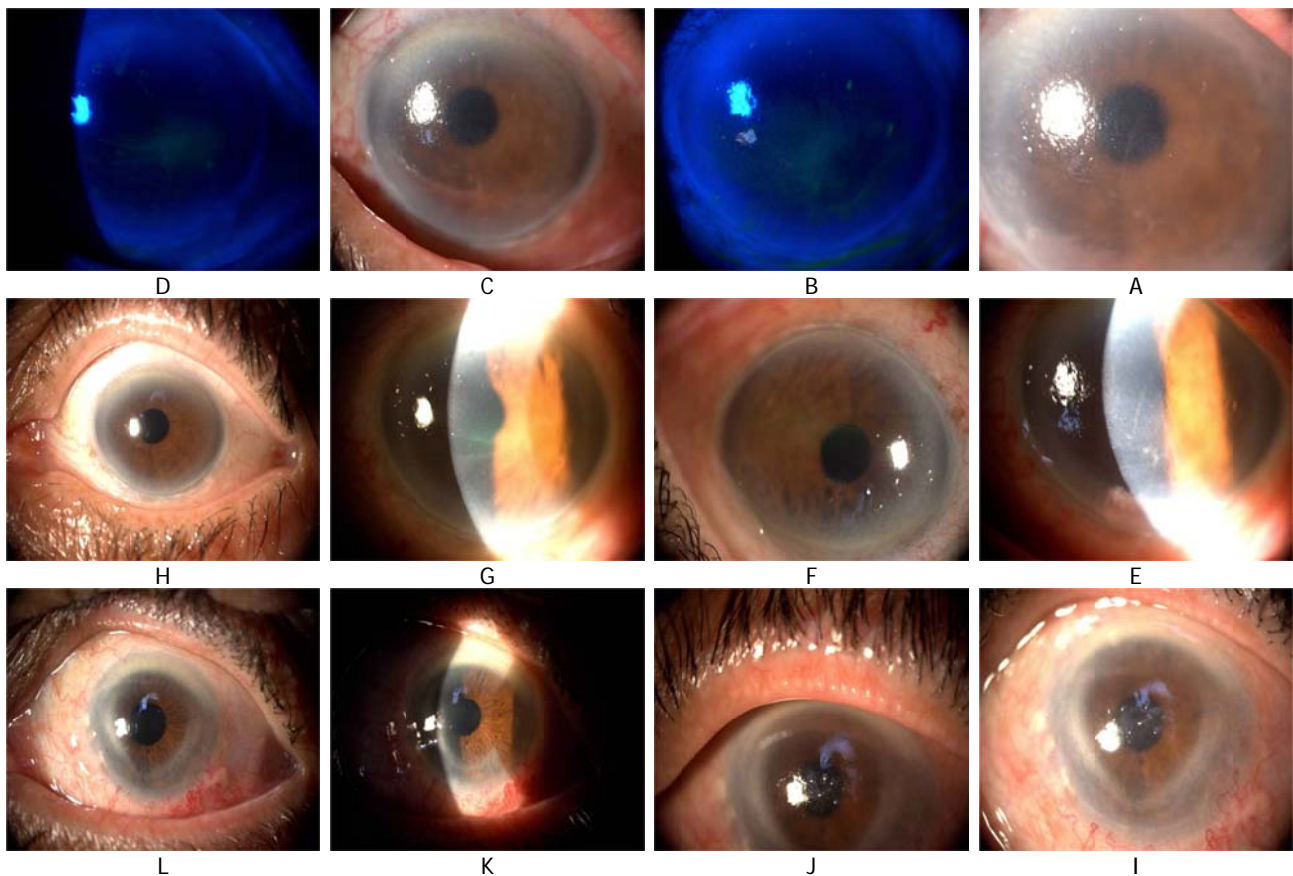


تصویر ۶- بستن پونکتوم با استفاده از کوتر حرارتی دستی

- استفاده از Bandage Contact Lens و اسکلرال Contact Lens از راه‌های دیگر درمان خشکی چشم می‌باشد که با نگه‌داری اشک موجود در سطح چشم به بهبود بیماری کمک می‌نماید.<sup>۲</sup>

لنزهای سیلیکون هیدروژل، نفوذپذیری بیش‌تری به اکسیژن نسبت به لنزهای هیدروژل دارند. هم‌چنین در موارد خشکی شدید، می‌توانند خود باعث عفونت قرنیه شوند.

لنزهای اسکلرال و مینی‌اسکلرال باعث احتباس مایع در فضای پشت لنز شده و در چشم‌های خشک استفاده می‌شوند.<sup>۵</sup> مکانیسم



تصویر ۷- تصاویر A و B) ۵ هفته پس از عمل فیکو. ورم اپی تلیوم و نامنظمی آن منجر به کاهش دید بیمار شده است. C و D) قرنيه همان بیمار ۴ هفته پس از قطع کلیه داروهای موضعی و تجویز تتراسایکلین سیستمیک.  
E و F) بیمار دیگری پس از عمل فیکو. نامنظمی اپی تلیوم و وجود فیلامنت موجب کاهش دید و ناراحتی چشم شده است.  
G و H) همان بیمار چند هفته پس از قطع داروهای موضعی  
I و J) بیمار دیگری با اختلال اشک و غدد میومین پس از عمل فیکو. K و L) همان بیمار چند هفته پس از قطع داروهای موضعی تجویز مرطوب کننده های چشمی بدون ماده نگه دارنده و تتراسایکلین سیستمیک.

#### منابع

- Mian SI. Evaporative dry eye disease: promising new approaches for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:288.
- Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:71-82.
- Colligris B, Alkozi HA, Pintor J. Recent developments on dry eye disease treatment compounds. *Saudi J Ophthalmol* 2014;28:19-30.
- Sy A, O'Brien KS, Liu MP, et al. Expert opinion in the management of aqueous deficient dry eye disease (DED). *BMC Ophthalmol* 2015;15:133.
- Foulks GN, Donshik PC, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease. *Ocular Surface* 2015;13:118-132.
- Downie LE, Keller PR. A pragmatic approach to the management of dry eye disease: evidence into practice. *Optom Vis Sci* 2015;92:957-966.
- Vickers LA, Gupta PK. The future of dry eye treatment: a glance into the therapeutic pipeline. *Ophthalmol Ther* 2015;4:69-78.
- Javadi MA, Feizi S. Blepharitis. *Bina J Ophthalmol* 2010;16:142-158.
- Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ocular Surface* 2015;13:213-225.
- Shahriari M, Behnaz N, Javadi MA. Review of Applications of Tetracyclines in Ophthalmology. *Bina J Ophthalmol* 2015;21:61-69.
- Sutu C, Fukuoka H, Afshari NA. Mechanism and management of dry eye in cataract surgery patients. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27:24-30.
- Holzchuh R, Villa Albers MB, Osaki TH, et al. Two-year outcome of partial lacrimal punctual occlusion in the management of dry eye related to Sjogren syndrome. *Curr Eye Res* 2011;36:507-512.