

Meibom-mirigy-diszfunkció és a száraz szem

Diagnosztikai és kezelési lehetőségek

Kovács Balázs dr.¹ ■ Láng Boglárka² ■ Takácsi-Nagy Anna dr.²
Horváth Györgyi dr.³ ■ Czakó Cecília dr.⁴ ■ Csorba Anita dr.⁴
Kiss Huba dr.⁴ ■ Szalai Irén dr.⁴ ■ Nagy Zoltán Zsolt dr.^{4,5} ■ Kovács Illés dr.^{4,5}

¹Kaposi Mór Megyei Kórház, Szemészeti Osztály, Kaposvár

²Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziái Intézet, Pécs

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Budapest

A szárazszem-panaszok hátterében gyakran áll Meibom-mirigy-diszfunkció, melynek felismerése kiemelten fontos a hatékony kezelés érdekében. A Meibom-mirigyek kóros működése miatt a termelt lipid nem oszlik el megfelelően a szemfelszínen, így a könnyfilm párolgása fokozódik. A könnytermelési zavar következtében szárazszem-panaszok alakulnak ki, melyek a hagyományos könnypótló kezelésre rendszerint csak átmenetileg javulnak. A Meibom-mirigy-diszfunkciót gyakran kíséri a szemhéjszél *Demodex*-atka-fertőzése – az atka eradikálása szükséges a mirigyek működésének helyreállításához és ezáltal a panaszok megszüntetéséhez. A Meibom-mirigy-diszfunkció a leggyakrabban enyhe formában jelentkezik; a terápia ilyenkor a beteg által is elvégezhető szemhéjtisztításból áll, míg a gyógyszeres kezelés csak az előrehaladottabb, kifejezett gyulladással járó formákban szükséges. Az összefoglaló áttekinti a Meibom-mirigy-diszfunkció klinikai jeleivel és kezelésével kapcsolatos legfontosabb tudnivalókat, különös tekintettel a *Demodex*-fertőzés felismerésére és kezelésére vonatkozóan.

Orv Hetil. 2021; 162(2): 43–51.

Kulcsszavak: Meibom-mirigy-diszfunkció, száraz szem, *Demodex* atka

Meibomian gland dysfunction and dry eye

Diagnosis and treatment

The onset of dry eye complaints is often a result of Meibomian gland dysfunction and its diagnosis is essential for effective treatment. In the case of Meibomian gland dysfunction, there is an increased evaporation of the tear film due to the abnormal secretion of lipids that cannot spread on the ocular surface. The treatment of dry eye complaints associated with Meibomian gland dysfunction with tear supplementation is usually ineffective and only results in an intermittent relief of complaints. Meibomian gland dysfunction is often associated with *Demodex* infestation of the eyelids, and eradicating the mites is essential to re-establish normal meibum production and thus, decreasing ocular complaints. In most cases, Meibomian gland dysfunction is mild, and the treatment of these forms is based on ocular hygiene performed by the patient, while only more advanced forms with inflammatory processes require pharmacologic treatment. This review summarizes the most important knowledge on the clinical signs and treatment of Meibomian gland dysfunction with particular attention to the diagnosis and treatment of ocular *Demodex* infection.

Keywords: Meibomian gland dysfunction, dry eye, *Demodex* mites

Kovács B, Láng B, Takácsi-Nagy A, Horváth Gy, Czakó C, Csorba A, Kiss H, Szalai I, Nagy ZZs, Kovács I. [Meibomian gland dysfunction and dry eye. Diagnosis and treatment]. Orv Hetil. 2021; 162(2): 43–51.

(Beérkezett: 2020. június 22.; elfogadva: 2020. július 25.)

Rövidítések

DEWS = Dry Eye Workshop; MGD = (Meibomian gland dysfunction) Meibom-mirigy-diszfunkció; OSDI = (Ocular Surface Disease Index) a szemfelszíni betegséget jellemző index

Az egészséges könnytermelés

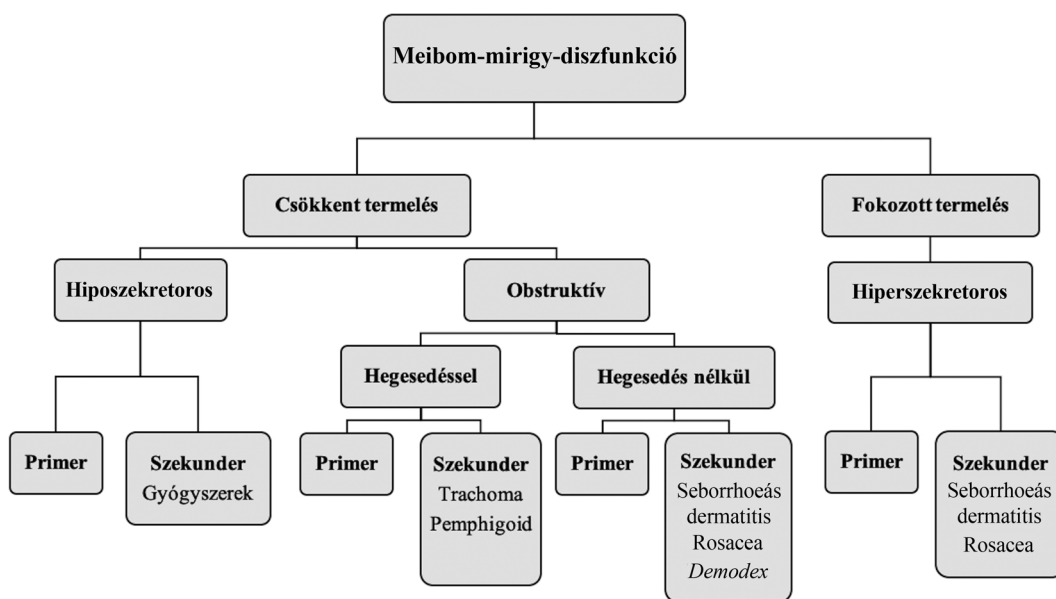
A szaruhártya védelméhez és táplálásához, valamint a sima optikai felszín biztosításához, ezáltal a jó látáshoz elengedhetetlenül szükséges az egészséges könnyfilm. A könnyfilm összetett, többretegű folyadék, melyet az orbita felső-külső részén elhelyezkedő fő könnymirigy és a szem körüli járulékos könnymirigyek termelnek. A könnyfilm legkülső, lipidrétegét a szemhéjakban elhelyezkedő Meibom-mirigyek termelik, és ennek a fázisnak a fő feladata a könny párolgásának csökkentése. A középső vizes fázis a fő könnymirigy szekrétuma, míg a legfelső mucinosus fázist, mely a könny megtapadását biztosítja, a kötőhártyában levő kehelysejtek termelik. A felső szemhéj le-fel mozgása minden egyes pislantással új, friss könnyréteget oszlat el a szaruhártya felszínén, így biztosítva a szemfelszín védelmét. A Meibom-mirigyek által termelt lipidet (meibum) is a rendszeres pislantás oszlatja el a szemfelszínén, de idősebb korban és ritkább pislantással járó koncentrált munkavégzés (például monitor előtti munkavégzés) esetén a meibum a szemhéjszárazságon összegyűlik. A meibum mennyiségét és minőségét az életkor és a környezeti faktorok mellett számos egyéb tényező befolyásolja, mint például hormonális, neuralis hatások, fertőzések, valamint gyulladásos folyamatok.

A Meibom-mirigy-diszfunkció

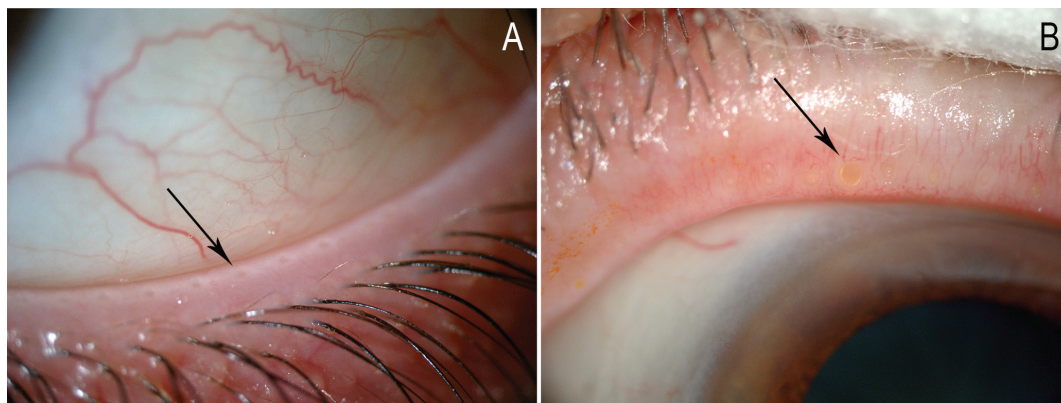
A Meibom-mirigy-diszfunkció az egyik leginkább aluldiagnosztizált és alulkezelt szemészeti betegség; előfor-

dulása a népességben 30,5–68,3% közötti [1–3], és az ún. evaporatív száraz szem kialakulásához vezethet. 2011-ben a száraz szem patofiziológiájának és kezelésének jobb megértése iránti igény hívta életre az International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction – egy, a Meibom-mirigy-diszfunkcióval foglalkozó szakértői bizottság – létrehozását. Az MGD Workshop által meghatározott definíció szerint a Meibom-mirigy-diszfunkció *„a Meibom-mirigyek krónikus diffúz működészavara, mely általában a kivezetőcsövek elzáródásával és/vagy a mirigyműködés minőségi/mennyiségi zavarával jár. Ezek aztán a könnyfilm eltéréseiből, továbbá szemfelszíni irritáció, klinikailag is látható gyulladás és szemfelszíni betegség kialakulásához vezethetnek”*. Meibom-mirigy-diszfunkció kialakulását okozhatják szemészeti okok, mint a szemhéjak gyulladása, kontaktlencse-viselés, szemszárazság, *Demodex folliculorum* okozta fertőzés, glaukóma elleni szemcseppek tartós alkalmazása; továbbá általános állapotok, mint az öregedés, a menopausa, bizonyos autoimmun betegségek (Sjögren-szindróma, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, psoriasis), atópiás állapot és rosacea jelenléte; illetve bizonyos gyógyszerek (postmenopausalis hormonterápia, antihisztaminok, antidepresszánsok, retinoidok) szedése [2]. A Meibom-mirigyek működésének zavara nyilvánulhat túlműködésben és alulműködésben, ezen túlmenően megkülönböztetünk primer és szekunder formákat is (1. ábra). Ugyanakkor mindegyik forma a termelt meibum összetételének megváltozásához vezet, ami a könnyfilm párolgásának fokozódásán keresztül szárazszem-tünetek kialakulását okozza.

Meibom-mirigy-diszfunkció esetén a kivezetőcsövek beszűkülnek, ami miatt a termelődő lipidek összetétele megváltozik, és a besűrűsödött, viaszos lipid a szemhéjszárazságon összegyűlve a kivezetőcsövecskék elzáródását okozza (2. ábra). A besűrűsödött lipid az összetételéből



1. ábra | A Meibom-mirigy-diszfunkció klasszifikációja



2. ábra | Ep Meibom-mirigy-működés esetén a kivezetőnyílásból (nyíl) olajos lipid ürül (A), míg Meibom-mirigy-diszfunkció esetén a kivezetőcsövek nyílását viaszos, sűrű meibum zárja el (B). Kóros esetben teleangiectasiák is megjelennek a szemhéjszájelen

adódóan gyulladáskeltő hatású, és elősegíti a baktériumok elszaporodását is [4]. Szemfelszíni diszkomfortot jelző személyek közel kétharmadában a Meibom-mirigy kivezetőnyílásainak elzáródását, a könnyfilm instabilitását és fokozott könnypárolgást, valamint a szaruhártya és a kötőhártya hámsejtjeinek károsodását írták le [5]. Meibom-mirigy-diszfunkció esetén gyakori a szemhéjszélek krónikus gyulladása is, melynek hátterében sokszor bakteriális (például *Staphylococcus aureus*) [6] vagy a *Demodex* szőrtüszőatka okozta fertőzés áll [7–9]. Az ilyen, szemhéjszélei és szemfelszíni gyulladással társuló krónikus formák kezelése nehéz, mert a hagyományos könnypótló kezeléssel a szárazszem-panaszok csak átmenetileg javulnak [10].

A szemhéjszélei *Demodex*-fertőzés

Az arc- és szemhéjak bőrén és a szempillák tövében egészséges személyekben is megtalálhatók *Demodex* atkák, ugyanakkor előfordulásuk az életkorral nő [11],



3. ábra | *Demodex* atka mikroszkópos képe egy eltávolított szőrtüsző mellett

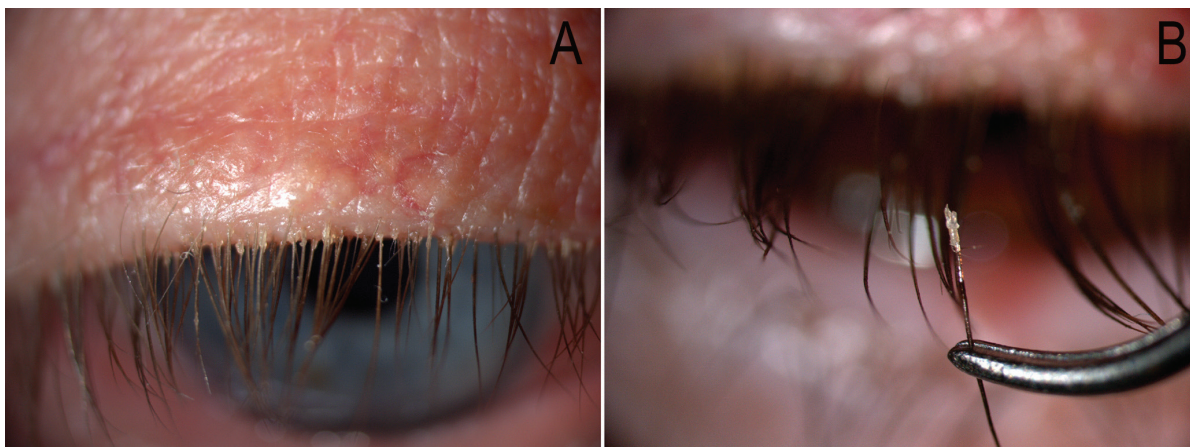
illetve magasabb arányban fordul elő kontaktlencsét viselőknél [12] és rosaceában is [13]. Bizonyos esetekben ezek a mikroszkopikus paraziták patogénné válhatnak, és Meibom-mirigy-diszfunkció, illetve szemhéjszélei gyulladás (blepharitis) alakulhat ki [14]. A *Demodex* atkák sebummal táplálkoznak, ezért jellemzően a szőrtüszők és a faggyúmirigyek környékén élnek, illetve lipázokat termelnek, melyek a meibumot bontják, egyrészt a könnyfilm lipidrétegének károsodását okozva, másrészt a lebontási termékek a szaruhártya-epithelsejtekre toxikusak, és szemfelszíni irritációs panaszokat okoznak [15]. A *Demodex* atkák kimutatása történhet a bőrből biopsziával vagy *in vivo* konfokális mikroszkópiával, illetve az eltávolított szempillák fénymikroszkópos vizsgálatával [16, 17] (3. ábra).

Tünetek

A Meibom-mirigy-diszfunkció okozta jellegzetes panaszok a károsodott könnytermelés miatt jelentkező irritáció, égő és idegentest-érzés, valamint szárazszem-érzés, melyek műköny alkalmazásakor is csak időlegesen enyhülnek. A kontaktlencse-viselők gyakran panaszkodnak arra, hogy nem tudják már olyan hosszú ideig hordani a lencsét, és hogy jobban irritálja őket. A szemhéjak széle hyperaemiás, teleangiectasiák jelennek meg, és a szempillák tövében gyakran pörk, illetve sárgás váladék gyűlik össze. Szintén a *Demodex*-fertőzés jele a szempillák tövét gyűrű alakban körbevevő lerakódás, az ún. 'collarette' megjelenése (4. ábra). A súlyosabb formákban a beteg számára a legfontosabb panaszok a krónikus, hagyományos kezelésre nem gyógyuló vörös, égő, irritált szem, a fokozott könnyezés, váladékozás okozta homályos látás, illetve a szemhéjszél kivörösödése (5. ábra).

Diagnózis

Tünetmentes személyekben a Meibom-mirigy-diszfunkció kimutatására a meibumürülés próbája javasolt az alsó szemhéj középső részének megnyomásával, valamint az



4. ábra | *Demodex*-atka-fertőzést jelez a szempillák tövében megjelenő, azokat gyűrűszerűen körülölelő 'collaretté'



5. ábra | Krónikus szemhéjszéli gyulladás képe

esetleges szemfelszíni károsodások vizsgálata. Szárazszem-tünetekkel rendelkező betegekben a diagnózishoz kérdőívek alkalmazása, valamint a pislantási gyakoriság, a könnymeniscus, a könnyozmolaritás, a szemfelszíni festődés, a könnyfilmfelszakadási idő és a könnytermelés mérése javasolt. A szemhéjszél morfológiájának vizsgálata, a meibum expresszálhatósága és minőségének megítélése is fontos (6. ábra). Az említett vizsgálatok alapján a Meibom-mirigy-diszfunkció a súlyossága alapján négy stádiumra osztható, amit úgynevezett „plusztünetek” egészíthetnek ki (6. ábra). A Meibom-mirigyek morfológiája és a működő mirigyek eloszlása meibográfiával vizsgálható [18], melynek során az ép és a károsodott Meibom-mirigyek kimutathatók, a kiesés mértéke számszerűsíthető (7. ábra).

Kezelés

A Meibom-mirigy-diszfunkció kezelése alapvető a szárazszem-panaszok csökkentésében [19, 20]. Az MGD Workshop ajánlásai [14] alapján a betegség különböző stádiumaiban javasolt kezelési módokat a 8. ábra foglalja össze. A következőkben a terápiás lehetőségek közül a legfontosabbakat részletezzük.

A szemhéjszél tisztítása

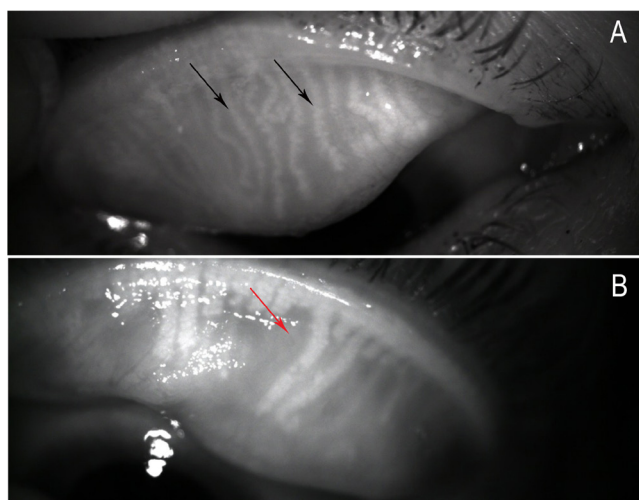
Meibom-mirigy-diszfunkció esetén a rendellenes meibum magasabb olvadáspontú és sűrűbb állagú, a termelt meibum stagnálását és a kivezetőnyílások obstrukcióját okozva. A kivezetőnyílásokon lerakódott viaszsapka eltávolítására és így a meibumürülés elősegítésére korábban babasamponnal átitatott vattapálcás tisztítást ajánlottak, de ezt az utóbbi időben felváltotta a speciálisan erre a célra kifejlesztett, szemhéjszéli tisztítókendőkkel végzett kezelés. Klinikai tanulmányokban a betegek hatékonyabbnak és könnyebbnek ítélték meg a szemtörlő kendők használatát, mint a szappan, hígított sampon alkalmazását [21, 22]. Számos vizsgálat igazolta, hogy több héten át tartó, napi kétszeri alkalmazásuk eredményeképpen szignifikánsan javulnak a klinikai tünetek (a szemhéjszél állapota, gyulladásos jelek, a meibum minősége), illetve a szubjektív panaszok [23–27]. Továbbá már ötnapos kezelést követően is 60%-kal csökken a kötőhártya baktériumflórája [28] és a posztoperatív endophthalmitis előfordulása. A különböző törlőkendők egységes tulajdonsága, hogy detergens hatású vegyületek mellett növényi eredetű hatóanyagokat és/vagy dezinficienseket tartalmaznak. A detergens feladata a szemhéjszáron összegyűlt olajos-viaszos réteg eltávolítása, a Meibom-mirigy kivezetőcsöveinek szabaddá tétele (4. ábra). A terület tisztítása már önmagában jótékony hatású a fertőzések kezelésében, továbbá az antimikrobiális növényi hatóanyagok és dezinficiensek segítenek a bakteriális és a *Demodex*-fertőzések eliminálásában, a gyulladásos folyamatok enyhítésében. A tisztítás, fertőzés- és gyulladás-csökkentés eredményeképpen a Meibom-mirigyekből az olajos szekréta könnyebben távozik, így a könnyfilm párolgása csökken, stabilitása nő.

A *Demodex*-fertőzés kezelése

A szemhéjszéli *Demodex*-fertőzés csökkentésére a fizikai tisztításon kívül tartós, több hétig tartó antimikrobiális kezelésre is szükség van. A *Demodex*-fertőzés kezelésére

		Meibom-mirigy-diszfunkció				
Stádium		I.	II.	III.	IV.	Plusz jelek
Panaszok		Nincs szemfelszíni diszkomfort	Enyhe viszketés, fényérzékenység	Közepes fokú viszketés, fényérzékenység. Aktivitást kissé gátolja	Kifejezett viszketés és fényérzékenység. Aktivitást jelentősen gátolja	Bármely stádiumban megjelenő állapotok, melyek kezelést igényelhetnek:
Klinikai jelek		Minimálisan károsodott szekréció (2–4) Meibum-expresszió: 1 Nincs szemfelszíni epithel-károsodás (festődés)	Enyhe szemhéjszéli tünetek Kissé károsodott szekréció (4–8) Meibum-expresszió: 1 Enyhe szemfelszíni festődés: DEWS: 0–7 Oxford: 0–3	Közepes szemhéjszéli tünetek: elzáródás, hyperaemia Károsodott szekréció (8–13) Meibum-expresszió: 2 Közepes szemfelszíni festődés: DEWS: 8–13 Oxford: 4–10	Kifejezett szemhéjszéli tünetek: elzáródások, kiesések Kifejezetten károsodott szekréció (13–) Meibum-expresszió: 3 Kifejezett szemfelszíni festődés: DEWS: 14–23 Oxford: 11–15	1. gyulladás 2. kötőhártya-keratinizáció 3. keratitis phlyctenulosa 4. trichiasis 5. chalaseon 6. blepharitis 7. <i>Demodex</i> -fertőzés

6. ábra | Klinikai kép a Meibom-mirigy-diszfunkció különböző stádiumaiban (az MGD Workshop ajánlása alapján)
DEWS = Dry Eye Workshop; MGD = Meibom-mirigy-diszfunkció



7. ábra | Infravörös fényvel készült meibográfias felvétel során jól láthatók az ép Meibom-mirigyek (nyílak) (A), melyek aránya körös esetben jelentősen lecsökken (nyíl) (B)

4%-os pilokarpingél, ivermektin (0,1%) – metronidazol (1%) kenőcs, valamint az ezeknél hatékonyabb 1–10%-os teafaolaj szolgálhat [29–31]. A teafaolaj a *Melaleuca alternifolia* növényből nyerhető, antimikrobiális hatású illóolaj, mely ismertén vírus-, baktérium- és gombaellenes hatású. A teafaolaj hatékonyan gátolja a

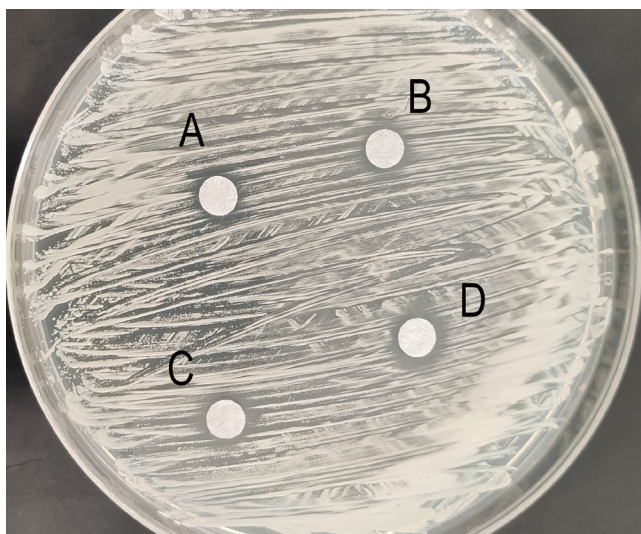
Demodex-fertőzést, csökkenti a szemfelszíni panaszokat *in vitro* és *in vivo* [32–35]. A teafaolaj antimikrobiális hatása függ annak koncentrációjától (9. ábra): míg alacsony koncentrációban nem kellően hatékony, addig túl magas koncentrációban irritálja a szemfelszínt, csípő érzést okoz. A szemkörnyék tisztítása teafaolaj-tartalmú szemhéjszéli tisztítókendővel hatékony otthoni kezelés a szemhéjak *Demodex*-fertőzésére, 1 hónapig tartó napi egyszeri alkalmazás eredményeképpen a betegek panaszai és a szemhéjszél *Demodex*-fertőzése szignifikánsan csökken [36]. A természetes teafaolaj 40–56%-át kitevő terpinén-4-ol monokomponensként alkalmazva hatékonyabb és kevésbé irritál, mint az azonos koncentrációjú teafaolaj; ilyen összetételű szemhéjszéli tisztítókendő már Magyarországon is elérhető Ocuvene® Plus és Cliradex® néven. A teafaolajat vagy terpinén-4-ol vegyületet tartalmazó szemhéjszéli tisztítókendők alkalmazása során a betegek a diszkomfortérzést nem jelentősnek és gyorsan múlóknak jellemezték [37].

A szemhéjak melegítése

A meibumürülés elősegítésére a fizikai tisztítás a szemhéjak melegítésével is kiegészíthető. A szemhéjak melegítésének hatására a Meibom-mirigyek kivezetőcsöveiben

		Meibom-mirigy-diszfunkció				
Stádium		I.	II.	III.	IV.	Plusz jelek
Kezelés		Beteg-felvilágosítás a lehetséges okokról (diéta, környezeti tényezők, gyógyszerek) + szemhéjszéli higiénia ± szemhéjak melegítése	I. stádium terápiai lépései + javaslat párasításra, ómega-3 zsírsav szedésére + orvos által végzett meibum-expresszió ± műkönyvek, lokális/általános antibiotikum	I–II. stádium összes lépése + <i>per os</i> tetraciklin + éjszakára lubrikáló szemgél ± lokális gyulladáscsökkentő kezelés	I–II–III. stádium összes lépése + lokális gyulladáscsökkentő kezelés	1. lokális szteroid 2. terápiai kontaktlencse 3. szteroid 4. epiláció 5. krioterápia 6. lokális szteroid 7. teafaolajos tisztítás

8. ábra | Az MGD Workshop ajánlása a Meibom-mirigy-diszfunkció kezelésére
MGD = Meibom-mirigy-diszfunkció



9. ábra | Emelkedő koncentrációjú (A<D) teafaolaj gátló hatása *Staphylococcus aureus* növekedésére 48 órás inkubációt követően

felgyülemlett olajos szekrétaum elfolyósodik, könnyekben kiürül, aminek eredményeképpen a könnyfilm lipidrétegének vastagsága javul. A szemhéjak egy hónapon át tartó napi kétszeri melegítése Meibom-mirigy-diszfunkcióban szenvedő betegekben szignifikánsan javította a könnyfilmfelszakadási időt és a morfológiailag ép Meibom-mirigyek arányát [38]. Melegítő szemmaszk már Magyarországon is elérhető Relaxem® néven, ugyanakkor megjegyzendő, hogy a kezelés eredményes-

sége változó, önállóan alkalmazva ritkán elégséges a panaszok megszüntetésére. Egy újabb kezelési lehetőség a LipiFlow® készülék alkalmazása. A 12 perces, orvos által végzett eljárás során a felső és alsó szemhéjakra felhelyezett melegítőeszköz egyidejűleg fokozatosan pulzáló nyomást gyakorol a szemhéjakra, azok széle felé irányulva, így a meibum a kivezetőcsövekből expresszálódik, és hosszú távon javítja a könnyfilm stabilitását. Egyszeri kezelést követően 1 hónappal a meibumtermelés és a könnyfilmfelszakadási idő szignifikáns javulását, valamint a szubjektív panaszok szignifikáns csökkenését írták le [39].

Intenzív fénystimulációs kezelés

Az intenzív fénystimulációs kezelés (E-Eye) során erős, széles spektrumú (500–1200 nm), nem koherens villanófénnyel kezelik a szemhéjak környékén az arcbőrt 3–5 percig, a kezelést többször megismételve. Az alkalmazott fény a hemoglobinban elnyelődve a teleangiectasiák elzáródását, továbbá a gyulladás csökkenését eredményezi. Nyolc alkalommal végzett kezelést követően 32 héttel a szemhéjszél gyulladást jeleinek és a szárazszem-panaszoknak a csökkenését, továbbá a könnyfilmfelszakadási idő növekedését (átlagosan 4,5 mp) írták le [40]. Ugyanakkor az eddig publikált randomizált vizsgálatok eredményei nem egységesegek, további vizsgálatok szükségesek a beavatkozás eredményességének megítéléséhez [41].

Lipidkomponensű műkönyvek

A könnyótlás önmagában is előnyös hatású, ugyanis a Meibom-mirigy-diszfunkció az esetek 50–75%-ában csökkent könnytermeléssel is társul, és a könnyótlás elősegíti a lipidréteg szétterülését, továbbá csökkenti a könnyfilmben levő gyulladáscsökkentő citokinek mennyiségét. A Meibom-mirigy-diszfunkció okozta száraz szem tüneteinek enyhítésére az egyik gyakori terápiás lehetőség a könnyótlás különböző, lipidet is tartalmazó, „olaj a vízben” emulziós műkönyvkészítményekkel. Nem lipid-tartalmú műkönyvekkel összehasonlítva, lipidemulziós készítmények alkalmazásával 4 hetes kezelést követően a cseppentési gyakoriság kismértékben csökkent, amit a szaruhártya-festődés szignifikáns csökkenése és a könnyfilmfelszakadási idő javulása kísért [42].

Lipidtartalmú liposzómás spray-k

A könnyfilm lipidrétegének javulása a zárt szemhéjakra fűjt liposzómás spray alkalmazásával is lehetséges, melynek foszfolipidtartalma egyesül a szemhéjszárazságon levő meibummal. Hat hétig történő kezelést követően a könnyfilmfelszakadási idő és a szemhéjszárazság szignifikáns javulását írták le [43].

Gyógyszeres kezelés

A szemhéjszárazság tisztításán és melegítésén kívül a Meibom-mirigy-diszfunkció előrehaladottabb formáinak kezelésére gyógyszeres terápia is szóba jöhet, elsősorban antibiotikumok, szteroid, immunmodulátorok, valamint hormonterápia formájában.

Antibiotikumok

A szemhéjakon és a kötőhártyán számos baktérium megtalálható, beleértve bizonyos *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* és *Propioni* baktériumfajokat. Míg egyes fajok viszonylag jóindulatúak, a *Staphylococcus aureus* vagy a *Staphylococcus epidermidis* megváltoztathatja a könnyfilm összetételét, miután az általuk termelt koleszterin- vagy viaszészterázok lebontják a könnyben levő lipideket. A tetraciklin jótékony hatásainak többsége a mikrobiális lipázok gátlásának, nem pedig közvetlen antimikrobiális hatásuknak tulajdonítható. A helyileg alkalmazott oxitetra-ciklin gátolja a bakteriális lipázokat, és megakadályozza a meibum lebomlását; ilyen készítmény Magyarországon Tetran szemkenőcs néven elérhető. A lokális kezelésre nem reagáló esetekben *per os* doxiciklin alkalmazása is szóba jöhet, mely lipofil tulajdonsága révén már 50–100 mg adag mellett bakteriosztatikus koncentrációt ér el a Meibom-mirigyekben. Egy hónapig tartó, napi 2 × 200 mg alkalmazását követően a szemhéjszárazság gyulladáscsökkentő jelek és a könnyfilmstabilitás szignifikáns javulását írták le, ugyanakkor a tartós antibiotikum-

kezelés mellett kialakuló szisztémás mellékhatások miatt (gastrointestinalis panaszok, urticaria, pruritus) a kezelési mód alkalmazhatósága korlátozott [44].

N-acetil-cisztein

Meibom-mirigy-diszfunkció esetén 5%-os N-acetil-cisztein-tartalmú szemcsepp 1 hónapos alkalmazását követően a könnyfilmfelszakadási idő és a könnytermelés szignifikáns javulását, továbbá az idegentest- és égő érzés szignifikáns csökkenését írták le [45]. A kezelés előnyös hatásai feltehetően a vegyület antikollagenolitikus, antioxidáns és gyulladáscsökkentő tulajdonságainak köszönhetőek.

Ómega-3 zsírsavak

Több, randomizált vizsgálat metaanalízise alapján a táplálékkal bevitt ómega-3 esszenciális zsírsavak javítják a könnyfilmfelszakadási időt, a könnytermelést, és csökkentik a Meibom-mirigy-diszfunkció tüneteit [46]. Az ómega-3 zsírsavak hatásmechanizmusa nem tisztázott: feltehetően javítják a meibum összetételét, illetve növelik az antiinflammatorikus ómega-3 zsírsavak és csökkentik a proinflammatorikus ómega-6 zsírsavak arányát [47].

Szteroidok

A helyileg alkalmazott szteroidok rövid távú alkalmazása előnyös lehet a gyulladással társuló formák kezelésében. Két hónapig tartó, a szemhéjak napi kétszeri melegítésével kiegészített 0,5%-os loteprednol szemcsepp kezelés kapcsán a könnyfilmfelszakadási idő javulását, csökkenő kötőhártya- és szemhéjvörösséget, a könnyben mért gyulladáscsökkentő citokinek csökkenését és a szubjektív panaszok javulását írták le [48]. Ugyanakkor, figyelembe véve a szteroidok lehetséges mellékhatásait (másodlagos zöld hályog és szürke hályog kialakulása), ez a kezelési mód csak a súlyosabb gyulladással járó folyamatok esetén, átmenetileg javasolt.

Ciklosporin-A

A 0,05%-os ciklosporin-A tartalmú emulzió (Ikervis®) gyulladáscsökkentő és T-sejt-proliferáció-gátló hatása révén hatékonyan csökkenti a Meibom-mirigy-diszfunkció tüneteit. Három hónapig tartó alkalmazását követően a szemhéjszárazság teleangiectasiák csökkenését, az OSDI-pontszám és a könnyfilmfelszakadási idő növekedését, a Meibom-mirigyek morfológiájának javulását írták le [49].

Hormontartalmú gyógyszerek

Hormontartalmú gyógyszerekkel feltételezhetően befolyásolható a könnyfilm lipidjeinek termelése, ugyanis a Meibom-mirigyek androgén receptorokat expresszálnak

[50]. Ugyanakkor az eddigi eredmények nem konzisztensek, ugyanis a könnytermelés kismértékű javulása mellett a szubjektív panaszok romlását találták transzdermalis tesztoszteron- és ösztrogénterápiában részesülő, menopausa után lévő nőkben. További vizsgálatokra van szükség a hormonterápia hatékonyságának értékelésére a Meibom-mirigy-diszfunkció kezelésében.

Következtetések

A Meibom-mirigy-diszfunkció és az annak következtében kialakult könnytermelési zavarok és szárazszempanaszok előfordulása a várható életkor növekedésével, valamint a megváltozott életmóddal (kontaktlencse viselése, képernyő előtti munkavégzés) kapcsolatosan növekszik. A jellegzetes panaszok a leggyakrabban enyhék, és hatékonyan csökkenthetők a szemhéjszéli higiénia fenntartásával. A szemhéjak tisztítása megfelelő összetételű detergens és dezinficiens oldatokkal csökkenti a száraz szem okozta szemfelszíni panaszokat. A Meibom-mirigy-diszfunkcióhoz gyakran társuló *Demodex*-atka-fertőzés teafaolaj-tartalmú vagy annak monokomponensével impregnált szemhéjszéli tisztítókendőkkel kezelhető. A klinikai tapasztalatok alapján a kezelés eredményeképpen a Meibom-mirigyek kivezetőcsatornáit átjárhatók lesznek, továbbá a bakteriális és *Demodex*-fertőzés a megfelelő lipidkiürülés és a fertőtlenítő kezelés együttes hatásaként megszűnik. A könnyfilm olajos rétegének rendeződésével a könnyfilm zavarai, valamint az ezekből adódó szemfelszíni gyulladós tünetek enyhülnek, a betegek panaszai csökkennek. A súlyosabb, kifejezett gyulladással társuló formákban átmenetileg antibiotikum- és gyulladásgátló kezelésre is szükség lehet, de hosszú távon a relapsus megelőzése a szemhéjszéli higiénia fenntartásán alapul.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka nem részesült támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: A vizsgálat tervezése: K. I., K. B. A vizsgálatok elvégzése: L. B., T.-N. A., H. Gy., Cs. A., K. H., Sz. I. A közlemény megírása: K. B., K. I., C. C., Sz. I. A közlemény kritikai revíziója: T.-N. A., H. Gy., N. Z. Zs. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: K. I. a SolMed Pharma Kft. alkalmazásában áll.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton köszönjük *dr. Kocsis Béla* és *dr. Lendvai Botond* (Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet; Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet) szíves közreműködését.

Irodalom

- [1] Knop E, Knop N, Millar T, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the Subcommittee on Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Meibomian Gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 1938–1978.
- [2] Berta A, Tóth-Molnár E, Csutak A. New international consensus statement about the definition, classification, etiology, diagnostics and therapy of dry eye (TFOS DEWS II). [Új nemzetközi konszenzusnyilatkozat a száraz szem definíciójáról, felosztásáról, etiológiájáról, diagnosztikájáról és terápiájáról.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 775–785. [Hungarian]
- [3] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 1994–2005.
- [4] Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 3805–3817.
- [5] Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 1266–1270.
- [6] Dougherty JM, McCulley JP. Comparative bacteriology of chronic blepharitis. *Br J Ophthalmol.* 1984; 68: 524–528.
- [7] Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of *Demodex* mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10: 505–510.
- [8] Lee SH, Chun YS, Kim JH, et al. The relationship between *Demodex* and ocular discomfort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 2906–2911.
- [9] Kim JH, Chun YS, Kim JC. Clinical and immunological responses in ocular demodocosis. *J Korean Med Sci.* 2011; 26: 1231–1237.
- [10] Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5: 163–178.
- [11] Post CF, Juhlin E. *Demodex folliculorum* and blepharitis. *Arch Dermatol.* 1963; 88: 298–302.
- [12] Jalbert I, Rejab S. Increased numbers of *Demodex* in contact lens wearers. *Optom Vis Sci.* 2015; 92: 671–678.
- [13] Preisz K, Kárpáti S. Rosacea: pathogenesis, clinical forms and therapy. [A rosacea patogenezise, klinikai formái és kezelése.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 1209–1214. [Hungarian]
- [14] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 2050–2064.
- [15] Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986; 27: 486–491.
- [16] Mastrota KM. Method to identify *Demodex* in the eyelash follicle without epilation. *Optom Vis Sci.* 2013; 90: e172–e174.
- [17] Coston TO. *Demodex folliculorum* blepharitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1967; 65: 361–392.
- [18] Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf.* 2007; 5: 108–152.
- [19] Tóth-Molnár E. Treatment of dry eye disease. Present and future. [A száraz szem kezelésének stratégiája: jelenlegi ajánlások, jövőbeni lehetőségek.] *Szemészet* 2020; 157: 1–10. [Hungarian]
- [20] Módos L. Therapy of the dry eye disease. In: Süveges I. (ed.) *Ocular surface and cornea diseases.* [A száraz szem terápiája. In: Süveges I. (szerk.) *A szemfelszín és cornea betegségei.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2020; pp. 45–63. [Hungarian]

- [21] Key JE. A comparative study of eyelid cleaning regimens in chronic blepharitis. *CLAO J.* 1996; 22: 209–212.
- [22] Guillon M, Maissa C, Wong S. Eyelid margin modification associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2012; 38: 319–325.
- [23] Korb DR, Blackie CA, Finnemore VM, et al. Effect of using a combination of lid wipes, eye drops, and omega-3 supplements on meibomian gland functionality in patients with lipid deficient/evaporative dry eye. *Cornea* 2015; 34: 407–412.
- [24] Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol.* 2008; 43: 170–179.
- [25] Wong K, Flanagan J, Jalbert I, et al. The effect of Blephadex™ eyelid wipes on *Demodex* mites, ocular microbiota, bacterial lipase and comfort: a pilot study. *Cont Lens Anterior Eye* 2019; 42: 652–657.
- [26] Greiner JV, Leahy CD, Glonek T, et al. Effects of eyelid scrubbing on the lid margin. *CLAO J.* 1999; 25: 109–113.
- [27] Hueso Abancens JR, Mengual Verdú E, Schargel Palacios K, et al. Modification of the conjunctival flora with cleaning palpebral solutions. [Modificación de la flora conjuntival por el empleo de soluciones de higiene palpebral.] *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004; 79: 617–621. [Spanish]
- [28] Peral A, Alonso J, García-García C, et al. Importance of lid hygiene before ocular surgery: qualitative and quantitative analysis of eyelid and conjunctiva microbiota. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 366–370.
- [29] Ávila MY, Martínez-Pulgarín DF, Rizo Madrid C. Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by *Demodex* spp.: a randomized clinical trial. *Cont Lens Anterior Eye* 2020 May 24. Doi: 10.1016/j.clae.2020.04.011. [Online ahead of print]
- [30] Fulk GW, Murphy B, Robins MD. Pilocarpine gel for the treatment of demodicosis – a case series. *Optom Vis Sci.* 1996; 73: 742–745.
- [31] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 575–628.
- [32] Hammer K, Carson, Riley CT. Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *J Appl Microbiol.* 2003; 95: 853–860.
- [33] Gao YY, DiPasquale MA, Li W, et al. *In vitro* and *in vivo* killing of ocular *Demodex* by tea tree oil. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89: 1468–1473.
- [34] Gao YY, Xu D, Huang IJ, et al. Treatment of ocular itching associated with ocular demodicosis by 5% tea tree oil ointment. *Cornea* 2012; 31: 14–17.
- [35] Kabat AG. *In vitro* demodicidal activity of commercial lid hygiene products. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13: 1493–1497.
- [36] Gao YY, Di Pasquale MA, Elizondo A, et al. Clinical treatment of ocular demodicosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea* 2007; 26: 136–143.
- [37] Ngo W, Jones L, Bitton E. Short-term comfort responses associated with the use of eyelid cleansing products to manage *Demodex folliculorum*. *Eye Contact Lens* 2018; 44(Suppl 2): S87–S92.
- [38] Arita R, Morishige N, Shirakawa R, et al. Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf.* 2015; 13: 321–330.
- [39] Greiner JV. Long-term (12-month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 41: 524–530.
- [40] Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf.* 2019; 17: 104–110.
- [41] Cote S, Zhang AC, Ahmadzai V, et al. Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 3: CD013559.
- [42] Sindt CW, Foulks GN. Efficacy of an artificial tear emulsion in patients with dry eye associated with meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 1713–1722.
- [43] Dausch D, Lee S, Dausch S, et al. Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes. [Vergleichende Studie zur Therapie des trockenen Auges bedingt durch Lipidphasenstörungen mit lipidhaltigen Tränenpräparaten.] *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006; 223: 974–983. [German]
- [44] Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, et al. Oral antibiotics for meibomian gland-related ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2016; 123: 492–496.
- [45] Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu U, et al. Efficacy of topical N-acetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26: 329–333.
- [46] Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit.* 2014; 20: 1583–1589.
- [47] Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001; 36: 1007–1024.
- [48] Lee H, Chung B, Kim KS, et al. Effects of topical loteprednol etabonate on tear cytokines and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction: randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158: 1172–1183.e1.
- [49] Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006; 25: 171–175.
- [50] Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 3732–3742.

(Kovács Illés dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: kovacs.illes@med.semmelweis-univ.hu)