

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Bojana M. Dačić Krnjaja

**PROCENA DIJAGNOSTIČKE VREDNOSTI
GRUPE BRZIH I JEDNOSTAVNIH
KLINIČKIH TESTOVA ZA DIJAGNOZU
SUVOG OKA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Bojana M. Dačić Krnjaja

**DIAGNOSTIC VALUE OF GROUP OF
SIMPLE AND RAPID CLINICAL TESTS
FOR
DRY EYE DISEASE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR: Prof. dr Milenko Stojković, oftalmolog, vanredni profesor na Katedri za oftalmologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof dr. Anica Bobić-Radovanović, oftalmolog, vanredni profesor na Katedri za oftalmologiju, Medicinskog fakulteta Univeziteta u Beogradu

Doc dr. Svetlana Stanojlović, oftalmolog, docent na Katedri za oftalmologiju, Medicinskog fakulteta Univeziteta u Beogradu

Doc dr.vet.med. Milan Hadži-Milić, docent na Katedri za hirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu

Želim da se zahvalim

- *Mentoru, prof. dr Milenku Stojkoviću, na podršci i saradnji tokom izrade teze*
- *Prof. dr Aleksandri Isaković i Doc.dr Milici Labudović-Borović na izuzetnoj podršci i stručnoj pomoći pri izradi teze*
- *Milanu Gajiću, na pomoći prilikom statističke obrade podataka*
- *Mojim kolegama, doktorima, medicinskim sestrama i laborantima na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije, koji su mi pomogli prilikom izrade teze*
- *Poštovanim ispitanicima, koji su uzeli učešće u ispitivanju*
- *Porodici i prijateljima koji su mi pružili podršku i dali snagu da ne odustanem*

Posvećeno Juliji, Jovani i Branislavu

PROCENA DIJAGNOSTIČKE VREDNOSTI GRUPE BRZIH I JEDNOSTAVNIH KLINIČKIH TESTOVA ZA DIJAGNOZU SUVOG OKA

Rezime

Uvod: Porast broja ljudi sa simptomima suvog oka u svetu, prati i porast interesovanja za bolje razumevanje patogeneze ove multifaktorijalne bolesti. Iz široke palete dijagnostičkih testova, nijedan nije dovoljno senzitivna i specifičan da bi se proglasio za „zlatni standard”. To dodatno otežava ispitivanje i validaciju novih metoda. Posebno interesovanje postoji za testovima koji bi otkrili početne stadijume suvog oka.

Cilj: Da se proceni dijagnostička vrednost tri jednostavna testa za suvo oko: nabori konjunktive paralelni ivici kapka (lid-parallel conjunctival folds - LIPCOF), visina meniskusa suza (tear meniscus height - TMH) i test grananja suze (tear ferning - TF).

Metod: LIPCOF, TMH i TF su izvedeni kod 100 pacijenata. Osamdeset pacijenata nam je upućeno na pregled od strane reumatologa i nadležnih oftalmologa, tokom ispitivanja na Sjögrenov sindrom ili zbog simptoma suvog oka. Kontrolnu grupu činilo je 20 ispitanika, bez simptoma suvog oka. Simptomi su evaluirani primenom upitnika indeksa bolesti površine oka (Ocular Surface Disease Index - OSDI) i McMonnies upitnika. Rezultati testova LIPCOF, TMH i TF su upoređeni sa kliničkom dijagnozom baziranom na grupi testova za suvo oko po Kopenhagen kriterijumima, a to su: vreme prekida suznog filma obojenog fluoresceinom (Fluorescein Tear Break Up Time – FTBUT), merenje sekrecije suza bez anestezije u 5 minuta Schirmer trakom (Schirmer I) i bojenje površine oka Rose bengal bojom. Svi izvedeni klinički testovi, kao i njihove kombinacije upoređeni su sa rezultatima konjunktivalne citologije dobijene metodom skrejpinga. Određena je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost u odnosu na ovaj laboratorijski metod, koji dijagnostikuje i procenjuje izraženost suvog oka kroz prisustvo inflamatornih ćelija u tarzalnoj konjunktivi. Procenjen je stepen korelacije kliničkih testova, upitnika i konjunktivalne skrejping citologije uz pomoć Pearsonovog korelacionog koeficijenta r . Koristeći One way ANOVA i Post-hoc testove, procenili smo sposobnost

testova da prepoznaju različite stadijume po Dry Eye WorkShop (DEWS) sistemu gradiranja bolesti.

Rezultati: Poređenjem sa konjunktivalnom skrejpung citologijom, LIPCOF i TMH su pokazali visoku senzitivnost (92,2% i 80,9%), a nisku specifičnost (33,9% i 44,1%). Poređenjem sa Kopenhagen kriterijum test grupom, senzitivnost im je bila takođe visoka (92,8% i 83,5%), i specifičnost niska (34,4% i 49,2%). TF je imao nisku senzitivnost prema oba kriterijuma (prema Kopenhagen kriterijum test grupi 59,1%, prema konjunktivalnoj skrejpung citologiji 59,9%), ali visoku specifičnost (prema Kopenhagen kriterijum test grupi 82,7%, prema konjunktivalnoj skrejpung citologiji 84,5%). Pridodat kombinaciji testova iz Kopenhagen kriterijuma, doveo je do poboljšanja senzitivnosti (za 4,3%) i specifičnosti (za 11,1%) u grupi ispitanika starijih od 60 godina. Prosečne vrednosti LIPCOF i TMH testa se statistički značajno razlikuju između kontrolne grupe i svih stadijuma bolesti po DEWS gradaciji, ali ne i između različitih stadijuma bolesti suvog oka. FTBUT je pokazao najbolji odnos senzitivnosti (93,6%) i specifičnosti (77,9%) u poređenju sa konjunktivalnom skrejpung citologijom, kao i sposobnost međusobnog razlikovanja svih stadijuma bolesti ($F=62,474$, $p<0,001$). Svi korišćeni klinički testovi su bili u statistički značajnoj korelaciji sa konjunktivalnom skrejpung citologijom. Upitnici su korelirali sa konjunktivalnom skrejpung citologijom u grupi ispitanika do 60 godina starosti (McMonnies $r =0,349$; $p= 0,002$, OSDI $r =0,341$; $p=0,003$), dok u grupi preko 60 godina, korelacije nije bilo (McMonnies $r =0,011$; $p= 0,956$, OSDI $r =0,221$; $p=0,278$).

Zaključak: TMH i LIPCOF su pokazali visoku senzitivnost što ih čini odličnim testovima za skrining bolesti suvog oka. Niska senzitivnost TF testa ga ne čini pogodnim za skrining, ali njegova visoka specifičnost mu daje dijagnostičku vrednost. FTBUT, iako često korišćen u kombinaciji sa drugim testovima za suvo oko, u našem radu kao samostalan test, pokazao je visoku senzitivnost i specifičnost. FTBUT je pokazao sposobnost da korektno razlikuje različite stadijume bolesti suvog oka. U grupi ispitanika preko 60 godina starosti, nije postojala korelacija između simptoma i inflamacije, merene konjunktivalnom skrejpung citologijom. Kombinacija Kopenhagen kriterijum test grupe i TF testa, u poređenju sa konjunktivalnom skrejpung citologijom, pokazala je odličan odnos senzitivnosti (97,5%) i

specifičnosti (77,8%) za grupu pacijenata starijih od 60 godina. Ova kombinacija nam može poslužiti kao vodič za uvođenje antiinflamatorne terapije kod ove starosne grupe.

Ključne reči: bolest suvog oka, nabori konjunktive paralelni ivici kapka, visina meniskusa suza, test grananja suze, Schirmer test, vreme prekida suznog filma, bojenje Rose bengal bojom, konjunktivalna skrjepling citologija, upitnici za suvo oko

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Oftalmologija

DIAGNOSTIC VALUE OF GROUP OF SIMPLE AND RAPID CLINICAL TESTS FOR DRY EYE DISEASE

Abstract

Introduction: Constant ongoing investigation on the topic of complex mechanisms of dry eye (DE) disease is influenced by rising number of people suffering from DE symptoms. Out of the pool of DE diagnostic tests, no test is found to be sensitive or specific enough on its own. The lack of „gold standard”, makes it difficult to test and validate new diagnostic tool. There is a special interest in assessing the tests with ability to recognize disease in early stages.

Aim: To assess diagnostic value of three simple DE tests: lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF), tear meniscus height (TMH), and tear ferning (TF).

Method: LIPCOF, TMH and TF tests were performed in 100 patients. Eighty of them were referred to our hospital either for DE suggestive symptoms, or in the course of diagnostic evaluation for Sjögren Syndrome. Control group was made of 20 subjects, with no DE relating symptoms. McMonnies and OSDI questionnaires were used for DE symptoms evaluation. LIPCOF, TMH and TF results were compared with results of Copenhagen criteria DE tests, i.e. fluorescein tear breakup time (FTBUT), Schirmer without anesthesia (Schirmer I) and Rose Bengal dye tests. We compared all clinical tests and their combinations with conjunctival scraping cytology. We calculated their sensitivity, specificity, positive and negative predictive values compared to this laboratory method of diagnosing and grading dry eye through inflammatory cell score of tarsal conjunctiva. Degree of correlation between clinical DE tests, questionnaires and conjunctival scraping cytology was estimated with Pearson's correlation coefficient r . By using One way ANOVA and Post-hoc test, we analyzed ability of tests to grade severity of DE, according to the severity score system from Dry Eye WorkShop (DEWS) report.

Results: Compared to conjunctival scraping cytology, LIPCOF and TMH had high sensitivity (92,2% and 80,9%), and low specificity (33,9% and 44,1%). Compared with Copenhagen criteria test group, sensitivity was also high (92,8% and 83,5%), and specificity low (34,4% and 49,2%). TF had low sensitivity compared to both Copenhagen criteria test group and conjunctival scraping cytology (respectively 59,1% and 59,9%), but high specificity (respectively 82,7% and 84,5%). When added to Copenhagen criteria test group, TF gave rise to sensitivity (for 4,3%) and specificity (for 11,1%) in a group of patients older than 60 years of age. Average values of LIPCOF and TMH tests were significantly different between control group and all the DEWS grades of dry eye, but not among different grades of dry eye. FTBUT showed the best relation between sensitivity (93,6%) and specificity (77,9%), compared to conjunctival scraping cytology, as well as ability to correctly distinguish between all DED severity groups ($F=62,474$, $p<0,001$). All the tests were in statistically significant correlation with Conjunctival Scraping and among themselves. Questioners were in correlation with conjunctival scraping cytology, but only for a group of patients 60 years old or younger (McMonnies $r =0,349$; $p= 0,002$, OSDI $r =0,341$; $p=0,003$). For the group of patients older than 60 years of age, there were no correlation between conjunctival scraping cytology and both questioners (McMonnies $r =0,011$; $p= 0,956$, OSDI $r =0,221$; $p=0,278$).

Conclusion: TMH and LIPCOF showed high sensitivity, which makes them excellent screening DE tests. Low sensitivity of TF suggests that it is not truly a good screening test on its own, but its high specificity is of definite value. In our study, FTBUT, though often used in many combinations of DED tests, showed a remarkably high sensitivity and specificity on its own. FTBUT also showed ability to correctly distinguish between all DE severity groups. There was no correlation between symptoms and inflammation, measured by conjunctival scraping cytology, in a group of patients older than 60 years of age. Compared with conjunctival scraping cytology, Copenhagen criteria test group with added TF test showed a remarkable combination of sensitivity (97,5%) and specificity (77,8%) for over 60 years of age group. This could serve as an anti-inflammatory therapy guideline for this age group.

Key words: dry eye disease, lid-parallel conjunctival folds, tear meniscus height, tear ferning, Schirmer test, tear breakup time, Rose Bengal dye test, conjunctival scraping cytology, dry eye questioners

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Ophthalmology

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija bolesti suvog oka.....	1
1.2. Epidemiologija i faktori rizika.....	2
1.3. Suzi film i površina oka.....	4
1.4. Inervacija lakrimalne funkcionalne jedinice.....	6
1.5. Patogeneza suvog oka.....	6
1.6. Klasifikacija suvog oka.....	8
1.6.1. Suvo oko uzrokovano smanjenom količinom vodene komponente.....	8
1.6.1.1. Suvo oko u okviru Sjögren sindroma.....	8
1.6.1.2. Ne-Sjögren suvo oko.....	10
1.6.2. Evaporativno suvo oko.....	11
1.6.2.1. Evaporativno suvo oko zbog promena na kpcima.....	12
1.6.2.2. Evaporativno suvo oko zbog poremećaja na površini oka.....	14
1.7. Klinička slika.....	16
1.7.1. Simptomi.....	16
1.7.2. Znaci.....	17
1.7.2.1. Promene na rožnjači.....	17
1.7.2.2. Promene na konjunktivi.....	19
1.7.2.3. Promene na kpcima.....	19
1.8. Dijagnostika suvog oka.....	20
1.8.1. Upitnici.....	20
1.8.2. Klinički testovi.....	21
1.8.2.1. Testovi za merenje nestabilnosti suznog filma.....	21
1.8.2.1.1. Merenje vremena prekida suznog filma (tear breakup time - TBUT).....	21
1.8.2.1.2. Termografija.....	22
1.8.2.1.3. Varijabilnost osmolariteta suza.....	23
1.8.2.2. Merenje volumena suza.....	23

1.8.2.2.1.	Meniskometrija.....	23
1.8.2.2.2.	Schirmer test.....	24
1.8.2.2.3.	Phenol red test.....	25
1.8.2.3.	Testovi za procenu sastava suznog filma.....	25
1.8.2.3.1.	Osmolarnost suza.....	25
1.8.2.3.2.	Test grananja suze - Tear Ferning.....	26
1.8.2.4.	Testovi koji ukazuju na oštećenje površine oka.....	26
1.8.2.4.1.	Testovi bojenja površine oka.....	26
1.8.2.4.2.	Impresiona citologija.....	27
1.8.2.4.3.	Nabori konjunktive paralelni ivici kapaka (Lid-parallel conjunctival folds - LIPCOF).....	28
1.8.2.4.4.	In-vivo konfokalna mikroskopija.....	28
1.8.2.4.5.	Ispitivanje osetljivosti površine oka.....	29
1.8.2.5.	Testovi za sagledavanje inflamacije površine oka	29
1.8.2.5.1.	Određivanje matriks metaloproteinaza.....	29
1.8.2.5.2.	Laboratorijska ispitivanja inflamacije površine oka.....	30
1.8.2.5.2.1.	Citologija epitela tarzalne konjunktive.....	30
1.8.2.6.	Testovi za ispitivanje promena na kalcima.....	31
1.8.2.6.1.	Ekspresibilnost Mejbomovih žlezda.....	32
1.8.2.6.2.	Mejbomografija.....	32
1.8.2.6.3.	Interferometrija.....	33
1.8.3.	Savremen pristup dijagnozi suvog oka i diferencijalna dijagnoza.....	33
1.9.	Terapija suvog oka.....	34
2.	CILJ RADA	39
3.	METODOLOGIJA	40
3.1.	Tip studije, mesto i vreme istraživanja.....	40
3.2.	Ispitanici.....	40
3.3.	Dijagnostički testovi i upitnici.....	41
3.4.	Kriterijumi za postavljanje dijagnoze i gradiranje težine bolesti.....	41
3.5.	Način izvođenja testova.....	43

3.6. Statističke analize.....	48
4. REZULTATI	50
4.1. Rezultati dijagnostičkih testova.....	50
4.2. Rezultati upitnika.....	65
4.3. Demografske karakteristike.....	71
5. DISKUSIJA.....	73
6. ZAKLJUČCI.....	86
7. PREDLOG MERA.....	87
8. LITERATURA.....	88

1. UVOD

Porast broja ljudi sa simptomima suvog oka u svetu, prati i porast interesovanja za bolje razumevanje patogeneze ove multifaktorijalne bolesti. Postepeno rasvetljavanje složenih odnosa faktora u lancu nastanka suvog oka, trebalo bi da doprinose uspostavljanju sigurnijih kriterijuma za postavljanje dijagnoze, kao i primeni novih modaliteta lečenja. Međutim, dosadašnja saznanja samo povećavaju broj kliničkih i laboratorijskih testova, manje ili više dostupnih u kliničkoj praksi, a nova terapija delimično rešava uzrok i relativno uspešno kupira simptome.

1.1. DEFINICIJA BOLESTI SUVOG OKA

Prva definicija suvog oka, što je sinonim za ranije često korišćen termin keratokonjunktivitis sika objavljena je 1995. godine od strane National Eye Institute/Industry radne grupe u okviru njihovog izveštaja o kliničkim ispitivanjima.¹ Ova definicija je pored poremećaja kvantiteta suznog filma prvi put istakla značaj poremećaja kvaliteta suza, i time utvrdila bazu današnje klasifikacije suvog oka. U ovoj definiciji, suvo oko se još uvek označava kao poremećaj, a ne kao bolest. Delphy grupa 2006. godine predlaže novo ime za bolest suvog oka „sindrom disfunkcije suza”, i sugeriše da se prilikom odluke o primeni terapije treba voditi time da li je prisutna klinički vidljiva inflamacija.² Prva definicija koju je objavilo Internacionalno udruženje za suzni film i površinu oka (TFOS) 2007. godine u okviru Dry eye Workshop (DEWS) izveštaja označava suvo oko kao bolest, koja se uz osećaj diskomforta karakteriše i prolaznim poremećajem vida.³ Autori definicije ističu multifaktorijalnost bolesti, a na bazi novonastalih naučnih saznanja, prvi put se pojavljuje pojam hiperosmolarnosti suza, koja se kao i inflamacija površine oka za sada definiše samo kao pridružen nalaz bolesti, a ne uzročnik.

Nova, revidirana definicija bolesti suvog oka objavljena je jula 2017. godine u okviru TFOS DEWS II izveštaja i glasi:

„Suvo oko je multifaktorijalna bolest površine oka, koja se karakteriše gubitkom homeostaze suznog filma i prisutnim očnim simptomima, kod koje nestabilnost suznog

filma, hiperosmolarnost, inflamacija površine oka i oštećenje, kao i neurosenzorne abnormalnosti imaju etiološku ulogu.”⁴ Uvođenjem pojma „gubitak homeostaze”, autori žele da pojasne da različiti faktori, na različite načine remete ekvilibrijum na površini oka i započinju proces koji je na dalje isti. Deficit neke od komponenata suznog filma, defekt površine oka, poremećaj sklopivosti kapaka ili mehanizma treptaja dovodi do nestabilnosti suznog filma. Hiperosmolarnost suza i posledična inflamacija doprinose stvaranju „začaranog kruga”, koji odlikuje patogenezu suvog oka. Novina u definiciji je i davanje etiološke uloge hiperosmolarnosti suza i inflamaciji površine oka, bez obaveze da se njihovo prisustvo dokaže pri postavljanju dijagnoze. Neurosenzorne abnormalnosti se takođe nalaze u definiciji kao etiloški činiooci, iako njihova precizna uloga u patofiziologiji bolesti suvog oka tek treba da se razjasni.

1.2. EPIDEMIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA

Pretragom epidemioloških studija, dolazi se do podataka da je prevalencija bolesti suvog oka u opštoj populaciji od otprilike 5% do 50%, kada se postojanje bolesti definiše prisustvom simptoma sa ili bez prisustva kliničkih znakova bolesti.⁵ Razlike u definisanju prisustva bolesti, različite dijagnostičke metode kojima se postavlja dijagnoza, kao i različite granične vrednosti korišćenih testova su neki od razloga ovako širokog raspona prevalencije u različitim studijama. Veću prevalenciju i variranje pokazivale su studije koje su se bazirale primarno na postojanju kliničkih znakova bolesti.^{6,7} Najnižu prevalenciju, 4,3% našli su autori među populacijom muškaraca u SAD, u studiji koja se bazirala na prisustvu izraženih simptoma i/ili informaciji koju pacijent saopštava da je prethodno postavljena dijagnoza od strane lekara.⁸ Većina studija o simptomatskoj bolesti suvog oka, referisala je statistički značajno višu prevalenciju kod žena, od 1,33-1,74 puta višu nego kod muškaraca.⁹⁻¹⁵ Imajući u vidu da se većina studija sprovodi kod populacije iznad 40 godina, interesantne su dve studije kod srednjoškolskog uzrasta izvedene u Kini i Japanu.^{16,17} Ispitanici su prijavili simptome bolesti u 21-24%,^{16,17} što je značajno više nego prevalencija kod odraslih u tim oblastima, uključujući i žene (18,7-19,4%) i muškarce (9,8 - 11,5%).¹⁸⁻²⁰

Definisanje bolesti kroz obavezno prisustvo kliničkih znakova, zbog nepostojanja „zlatnog standarda” u vidu jednog testa ili kombinacije više testova, čini poređenje rezultata različitih studija komplikovanim. Isti problem je i kada poredimo studije koje se baziraju na simptomima sa onim koje se baziraju isključivo na znacima. Neskladu između simptoma i znaka, uz heterogenost same bolesti, doprinose i varijabilnost u pragu bola, psihosomatska komponenta prisutna kod simptomatskih bolesti, spoznaja pacijenta o svojim tegobama prilikom pitanja o simptomima, i redukcija senzitivnosti površine oka, bilo kao normalan proces vezan za starenje ili kao posledica napredovanja bolesti.^{22,23} Razlika u prevalenciji, kada se bolest definiše samo simptomima i kada se definiše samo znacima, ukazuje na postojanje bolesnika koji su asimptomatski. Potrebno je uzeti u obzir da se „homeostaza” površine oka može prilagoditi promenama koje nose godine u smislu normalnog smanjenja produkcije suza, te se granične vrednosti testova između normalnog i patološkog menjaju.

Još od inicijalnog TFOS DEWS izveštaja iz 2007.godine, disfunkcija Mejbomovih žlezda (engl. meibomian gland dysfunction-MGD), kao glavni uzrok evaporativnog suvog oka ustanovljena je kao najčešći podtip suvog oka.²³⁻²⁶ Studije rađene nakon toga, bazirane na kliničkim znacima referišu prevalenciju za ovaj tip suvog oka od 38-68%, u populaciji iznad 40 godina života.^{9-11,27-30} Neke studije ukazuju na povećanu prevalenciju MGD kod azijske u odnosu na belu rasu.^{27,30} Treba imati na umu da iako mogu biti prisutni znaci MGD, bolest ne mora biti simptomatski ispoljena, što objašnjava visoku prevalenciju u populaciji kod ovih studija.

Mnogo manji broj studija se bavi incidencijom bolesti suvog oka, tj. pojavom novih slučajeva kroz određeni vremenski period. Studija The Beaver Dam Eye u populaciji bele rase, starosti od 48-91 godinu nalazi incidenciju od 13,3% da će ispitanik razviti simptome bolesti u period od 5 godina, a 21,6% u periodu dužem od 10 godina.³¹

Prevalencija bolesti raste sa godinama starosti i to više kada se oslanjamo na bolest definisanu kliničkim znacima, nego definisanu simptomima.⁵ Razlika u prevalenciji među

polovima postaje značajna tek sa porastom starosne dobi, i veća je kod žena. Starost i ženski pol su najčešće pominjani i adekvatnim studijama potvrđeni faktori rizika za bolest suvog oka.^{8-12,14,19,20,31,32} Pored njih, faktori rizika čiji se uticaj ne može isključiti su: disfunkcija mejbomovih žlezda, azijska rasa, bolesti vezivnog tkiva, a posebno Sjogrenov sindrom. Relativno čvrsti dokazi postoje i za androgenu insuficijenciju,^{21,33} transplantaciju hematopoetskih stem ćelija,³⁴⁻³⁶ terapiju hormonske supstitucije,⁵ nošenje kontaktnih sočiva,^{11,14,15,18,32} dugotrajno korišćenje kompjutera,³⁷ loše klimatske uslove kao što su zagađenje i niska vlažnost vazduha, deficit vitamina A,³⁸ sistemske lekove kao što su antihistaminici, antidepresivi, anksiolitici i izotretinoin.^{13,31,39,40} Nešto slabiji dokazi prezentovani su za dijabetes, rozaceu, virusne infekcije, bolesti štitne žlezde, psihijatrijska oboljenja i pterigijum, ali i sistemske lekove kao što su beta-blokatori, antiholinergički lekovi i diuretici.⁵ Manjak određenih masnih kiselina u ishrani,⁴¹ alergijski konjunktivitis⁴² i refraktivna hirurgija⁴³⁻⁴⁵ su kao potencijalni riziko faktori bili predmet ispitivanja u nekim studijama, ali njihov značaj još uvek treba da se potvdi. Postoji interesovanje i za efekat alkohola, pušenja, trudnoće, oralnih kontraceptiva, menopauze, sarkoidoze, botulin toxin injekcija kao faktora rizika za suvo oko, ali do sada objavljene studija o njima daju kontradiktorne informacije.⁵

1.3. SUZNI FILM I POVRŠINA OKA

Suzni film učestvuje u refrakcionom aparatu oka, kao prva površina na koju svetlosni zrak nailazi. Ima ulogu da spreči sušenje površine oka i podmazuje kapke, da bi ublažio trenje površina pri treptaju. Važna je protektivna uloga koju ostvaruje spiranjem debrisa i stanih čestica sa površine oka, ali i prisustvom enzima i biološki aktivnih supstanci koje deluju baktericidno. Antibakterijsku i antifungicidnu ulogu pored proteina suza ima i mucin (posebno MUC 7), ali i lipidi iz mejbomijuma.⁴⁶ Suzni film predstavlja medijum za prenos kiseonika i hranljivih materija za rožnjaču.

Model troslojne strukture suznog filma, predložen od strane Wolffa,⁴⁷ dugo je bio popularan, čak i kada su počeli da se ređaju dokazi da ne postoje tako jasne granice između tri sloja. Po tom modelu suzni film se sastoji iz:

1) Mucinskog sloja, koji prekriva epitelne ćelije i menjanjem njihove hidrofobnosti dozvoljava naleganje sledećeg, vodenog sloja. Mikroplike epitelnih ćelija rožnjače i konjunktive imaju transmembranske mucine (MUC 1, MUC 4, MUC 16) koji formiraju glikokaliks, zadužen za adherenciju vodenog sloja konverzijom hidrofobne površine u hidrofilnu.⁴⁸ Glikokaliks podmazuje površinu i time smanjuje trenje, ali i sprečava adheziju mikroorganizama.^{49,50} Mucin u okviru suznog filma proizvode peharaste ćelije konjunktive. i najznačajniji je MUC 5.

2) Vodenog sloja, koji hidrira površinu oka, prevenira keratinizaciju i predstavlja sredinu u kojoj se nalaze odbrambeni proteini (laktoferin, lizozim, lipokalin), peptidi i imunoglobulini. Služi za transfer kiseonika i hranljivih materija za rožnjaču. Vodenu komponentu proizvode glavna suzna i akcesorne suzne žlezde (Krause and Wolfring).⁵¹

3) Lipidnog sloja, koji sprečava prelivanje vodene komponente i smanjuje evaporaciju.⁵¹ Skoro u potpunosti je proizvod Mejbomovih žlezda smeštenih u kapcima.⁵² Debljine je 40nm.⁵³ Iako prava priroda ovog sloja nije u potpunosti poznata, pretpostavlja se da poseduje molekule sa osobinom surfaktanta na granici sa vodenim slojem i lipofilne molekule na graničnoj površini sa vazduhom.

Savremeno shvatanje strukture suznog filma objedinjuje mucinsku i vodenu komponentu u jedan sloj, tj. mukoakveusni gel, pri čemu koncentracija mucina opada ka površnom, lipidnom sloju.^{54,55} Suzni film na otvorenom oku raspoređen je u forniksima konjunktive, gde se smatra najtanjim, preko površine rožnjače i bulbarne konjunktive, i u suznim potočićima (meniskusima), koji se nalaze uz gornju i donju ivicu kapaka.

OCT-om ultravisoke rezolucije izmereno je da je debljina prekornealnog suznog filma $1,9 \pm 0,9 \mu\text{m}$,⁵⁶ a interferometrijom oko $3 \mu\text{m}$.⁵⁷ Volumen suza je oko $7 \mu\text{l}$.⁵⁸ Osmolarnost suza je 302 mOsm/L , ali je to vrednost koja se dobija uzorkovanjem suza iz donjeg meniskusa, te ne mora značiti da ista vrednost važi za ceo suzni film.⁵²

1.4. INERVACIJA LAKRIMALNE FUNKCIONALNE JEDINICE

Lakrimalnu funkcionalnu jedinicu čine površina oka prekrivena suznom filmom, kapci i sekretorne žlezde sa inervacijom koja ih povezuje preko refleksnog inervacionog luka, a u cilju održanja homeostaze suznog filma.^{59,60} Na površini oka se nalaze receptori za bol, mehanoreceptori i termoreceptori. Aferentni deo luka čine senzorna vlakna trigeminusa koja polaze sa epitela rožnjače, konjunktive i ivice kapaka. Njima se pridružuju neka vlakna iz mukoze nazolakrimalnog kanala.⁶¹ Trigeminalni nerv pravi sinapse sa nukleusima u gornjem salivatornom jedru moždanog stabla.⁶² Odatle kreće eferentni deo luka u vidu parasimpatičkih, preganglijskih sekretomotornih vlakana koja napuštaju pons u okviru intermedijalnog nerva i stižu do pterigopalatinskog ganglijona. Postganglijska vlakna, u okviru lakrimalnog nerva stižu do suzne žlezde. Treptaj koji ima ulogu da štiti površinu oka je takođe regulisan refleksnim lukom.⁶³

Pored bazalnih suza koje su konstantno prisutne na otvorenom oku i refleksnih suza koje se pojavljuju usred iritacije površine oka ili nosa, postoji i emocionalno plakanje koje je pod uticajem viših centara. Kod određenih emocionalnih stanja javlja se uticaj hipotalamusa na autonomne centre u moždanom stablu.^{64,65} Suze koje se formiraju u toku spavanja, tj. kada su kapci duži period zatvoreni, drugačijeg su sastava. To je uzrokovano smanjenom sekrecijom vodene komponente, a posledično većom koncentracijom nekih odbranbenih protein, poreklom iz konjunktivalnih krvnih sudova.⁶⁶

1.5. PATOGENEZA SUVOG OKA

Danas se smatra da kod svih tipova suvog oka osnovni pokretači mehanizma nastanka su nestabilnost suznog filma i hiperosmolarnost suza.⁶³ Kod evaporativnog tipa suvog oka, povećano isparavanje dovodi do porasta osmolarnosti, pri čemu je produkcija suza normalna. Kod suvog oka uzrokovanog smanjenom produkcijom vodene komponente, osmolarnost suza se povećava pri normalnoj brzini isparavanja suza. Ova dva osnovna tipa suvog oka mogu biti kombinovana, napr. kod Sjogrenovog sindroma. Kod suvog oka

uzrokovanog Sjogrenovim sindromom uz smanjenu produkciju vodene komponente često postoji i disfunkcija mejbomovih žlezda.^{67,68} Takođe, utvrđeno je da kod evaporativnog suvog oka uzrokovanog disfunkcijom mejbomovih žlezda, u uznapredovaloj fazi može doći do smanjene produkcije vodene komponente zbog oštećenja površine oka, kao polazne tačke aferentnog refleksnog luka.⁶⁹ Klasifikacija na evaporativno suvo oko i suvo oko uzrokovan smanjenom produkcijom vodene komponente još uvek je aktuelna i poželjna zbog racionalnog terapijskog pristupa. Ipak, treba imati u vidu da je svaki oblik suvog oka evaporativni. Razlog tome je što deficit u količini bilo koje komponente, ali i u kvalitetu, dovode do nestabilnosti suznog filma i razvoja hiperosmolarnosti koja dovodi do pucanja suznog filma (samim tim i povećane evaporcije) u okviru normalnog intervala treptaja. Na taj način, svaki tip suvog oka koji ima vreme pucanja suznog filma kraće od vremenskog intervala treptaja je evaporativan. Odnos ova dva vremena je označen kao indeks protekcije oka (engl. ocular protection index-OPI), i normalno je ≥ 1 .⁷⁰

Hiperosmolarnost kao polazna promena u suznom filmu, bez obzira ko je uzročni faktor, inicira kaskadu inflamatornih odgovora, čime započinje „začarani krug“ koji produžava bolest suvog oka.⁷¹ Inicijalni događaji provociraju simptome i kompenzatorne mehanizme, napr. refleksnu hipersekreciju vodene komponente, ukoliko je suzna žlezda očuvanog kapaciteta. Međutim, oštećenje ćelija površine oka usled hiperosmolarnosti direktno, a preko aktiviranja inflamacije i indirektno, dovodi do hroniciteta procesa, tj. novih oštećenja koja dalje destabilizuju suzni film. To znači da i uklanjanje samog faktora koji je započeo process, ne dovodi do zaustavljanja „začaranog kruga“ bolesti.^{71,72} Hiperosmolarnošću suza aktivirane epitelne ćelije oslobađaju faktore inflamacije kao što su Il 1 α i Il 1 β , faktor nekroze tumora- α (TNF- α) i proteaze, napr. MMP-9,⁷³ koji privlače ćelije inflamacije na površinu oka, a one su izvor novih medijatora inflamacije.⁷⁴ Posledica je oštećenje glikokaliksa i gubitak peharastih ćelija što rezultira apoptotičkom i ne-apoptotičkom smrću epitelnih ćelija kao i smanjenjem glavnog mucina suza, MUC5AC.^{75,76} Time je vlaženje površine kompromitovano i vreme pucanja suznog filma još kraće. Povećava se osmolarnost suza i krug se nastavlja.

1.6. KLASIFIKACIJA SUVOG OKA

Kod bolesti suvog oka najčešće vršimo podelu na dve velike grupe:

- 1) Suvo oko uzrokovano smanjenom količinom vodene komponente (engl. aqueous-deficient dry eye - ADDE)
- 2) Evaporativno suvo oko (engl. evaporative dry eye - EDE)

1.6.1. Suvo oko uzrokovano smanjenom količinom vodene komponente –ADDE

Dve osnovne podgrupe ADDE su:

1. suvo oko u okviru Sjögren sindroma (engl. Sjögren sindroma dry eye - SSDE)
2. ne-Sjögren suvo oko (engl. non-Sjögren dry eye - NSDE)

1.6.1.1. Suvo oko u okviru Sjögren sindroma

Sjögrenov sindrom je hronično, sistemsko, autoimuno oboljenje koje prvenstveno zahvata egzokrine žlezde.⁷⁷ Izolovana pojava suvog oka i suvih usta se označava kao primarni Sjögrenov sindrom, dok udruženost sa drugim autoimunim bolestima označava sekundarni Sjögrenov sindrom. Druge autoimmune bolesti sa kojima Sjögrenov sindrom može biti udružen su: reumatoidni artritis, poliarteritis nodoza, sistemski eritemski lupus, Wegenerova granulomatoza, sistemska skleroza, bilijarna ciroza i mešovita bolest vezivnog tkiva.^{63,77}

Prevalenca Sjögrenovog sindroma se kreće od 0,3-1,5%.⁷⁸ Primarni Sjögrenov sindrom je jedna od najčešćih autoimunih bolesti i javlja se u svim delovima sveta.⁷⁷ Skorašnje istraživanje u SAD nalazi incidencu primarnog Sjögren sindroma od 2-10 na 10.000 stanovnika.⁷⁹ Češće se javlja kod žena, i karakteriše se razvojem ozbiljnijih formi suvog oka.⁸⁰ Bolest uključuje gubitak imunske tolerancije, kod genetski predisponiranih osoba, ali se tačan trigger faktor ili potencijalno više njih još uvek ne zna. Smatra se da je hormonski uticaj značajan,⁸¹ pogotovo androgena i estrogena, što delom objašnjava predispoziciju

žena da obole. Značajno je naglasiti visok rizik od razvoja limfoma kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom.^{82,83}

Ciljni organi su suzna žlezda i pljuvačne žlezde. Kao posledica infiltracije tkiva ovih žlezda T i B limfocitima, dendritičnim ćelijama, makrofagima i drugim mononuklearnim ćelijama dolazi do gubitka funkcije i destrukcije.⁸⁴ Posledično smanjenje sekrecije dovodi do toga da su glavne karakteristike oboljenja suvoća očiju i usta. Klinička slika kod suvog oka u sklopu Sjögren sindroma je ista kao i kod ne-Sjögren suvog oka. U osnovi je uzrokovana manje ili više izraženim nedostatkom vodene komponente u suzama, ali je početak kod SSDE raniji, a bolest progresivnija. To se delom pripisuje i češćoj udruženosti sa uznapredovalom disfunkcijom mejbomovih žlezda.⁶⁷

Nije poznato da li su promene na konjunktivi kod Sjögren sindroma posledica osnovne inflamacije, ili nastaju sekundarno sa razvojem suvog oka. Za razliku od studija koje su bazirane na impresioj citologiji konjunktive, te daju podatke samo o stanju epitela, studija bazirana na biopsiji konjunktive, koju su sprovedi Stern i autori, kod pacijenata sa Sjögren sindromom i ne-Sjögren suvim okom, daje uvid u celokupno stanje konjunktive.⁸⁵ Oni ne nalaze značajnu razliku u sastavu, niti količini inflamatornih ćelija između konjunktiva dve grupe pacijenata. U obe grupe nalaze veliki broj limfocita, većinom CD4+. T limfociti su uglavnom prisutni subepitelno, ređe epitelno, a prisutan je i manji broj B limfocita.

Iako je otkriveno da je disfunkcija mejbomovih žlezda češće prisutna kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom, nema dokaza da su one primarno ciljno tkivo za autoimunu inflamaciju.⁶⁹ Moguće je da promene u njihovoj strukturi uzrokuju inflamatorne ćelije konjunktive, ili inflamatorne ćelije koje produkuje bolešću zahvaćena suzna žlezda.^{86,87} Alternativa je da oštećenje uzlaznog dela refleksnog luka u uznapredovalo fazi suvog oka pored promena u suznoj žlezdi, uzrokuje i promene u mejbomovim žlezdama. Androgena insuficijencija se opisuje kao jedan od mogućih uzroka.⁸¹

1.6.1.2. Ne-Sjögren suvo oko

Urođene ili stečene promene na suznoj žlezdi koje dovode do razvoja suvog oka, a bez prisustva autoimune bolesti, spadaju u uzroke nastanka ne-Sjögren suvog oka. To mogu biti ablacija suzne žlezde i intraoperativni prekid njenih izlaznih kanala. Urođena ageneza suzne žlezde, kao uzrok razvoja suvog oka kod beba, može biti udružena sa agenezom pljuvačnih žlezda.⁸⁸ Kod Allgrove sindroma (Triple-A sindrom), naslednog, recesivnog poremećaja, alakrimija je udružena sa ahalazijom jednjačnog otvora i Adisonovom bolešću, uz kasnije opisanu i autonomnu disfunkciju.⁸⁹ Najčešći oblik ne-Sjögren suvog oka je senilno hiposekretorno suvo oko. Rocha i autori smanjenje vrednosti Schirmer testa sa porastom godina, objašnjavaju smanjenim podražajem aferentnog dela refleksnog luka, verovatno zbog smanjene osetljivosti rožnjače na mehaničke i hemijske stimulse,⁹⁰ redukcijom količine neurotransmitera na sinapsama, kao i gubitkom funkcionalnog sekretornog tkiva.⁹¹ Smanjenje osetljivosti rožnjače na termalne podražaje, toplo/hladno sa porastom godina nije do sada registrovano.⁹⁰ Referisana povećana limfocitna infiltracija suzne žlezde kod starijih osoba, mogla bi biti jedan od razloga za smanjenu sekreciju,⁹² kao i povećana količina slobodnih radikala u tkivu zbog oštećenja mehanizama njihovog uklanjanja.^{92,93}

Inflamacija suzne žlezde kod sarkoidoze dovodi do razvoja suvog oka,⁹⁴ a takođe i limfocitna infiltracija kod limfoma.⁹⁵ HEPATIS C VIRUS⁹⁶ i HIV VIRUS⁹⁷ mogu dovesti do suvog oka zbog infiltracije suzne žlezde, a smatra se da je to mehanizam razvoja i kod radijacione terapije.⁹⁸ Obstrukcija izlaznih kanala suzne žlezde kao posledica stvaranja ožiljaka na konjunktivi je u osnovi razvoja suvog oka kod: Graft versus host bolesti, Steven-Johnson sindroma, mukoznog membranoznog pemfigoida, cikatricijalnog pemfigoida, pemfigusa, trahoma i hemijskih povreda.

Hiposekrecija suzne žlezde može biti posledica bloka aferentnog dela refleksnog luka, kao u slučaju upotrebe lokalnih anestetika,⁹⁹ akcidentalne ili hiruške trauma trigeminanog živca, laserske refraktivne hirurgije.¹⁰⁰ Oštećenje senzorne inervacije rožnjače kod

neurotrofičkog keratitisa koji je najčešće uzrokovan herpes zoster virusnom infekcijom, takođe dovodi do hiposekrecije suzne žlezde. Nošenje kontaktnih sočiva kod osoba koje prethodno nisu imale znake i simptome suvog oka, može dovesti do različitih biofizičkih^{101,102,103} i biohemijskih promena u suznom filmu,^{104,105} na mejbomovim žlezdama,^{106,107} ali i promena na rožnjači koje dovode do smanjenja osetljivosti i posledično hiposekrecije vodene komponente. U uzroke ne-Sjögren suvog oka koji preko mehanizma blokade sekretomotornog dela luka izazivaju hiposekreciju spadaju: oštećenje parasimpatičkih vlakana prilikom povrede intermedijalnog živca, napr. kod operacije švanoma vestibularnog živca ili švanoma velikog površnog petroznog živca,¹⁰⁸ i inhibicija lekovima (antidepresivi, antiholinergici, antipsihotici, antispazmolitici, antihistaminici, hemoterapija, antihipertenzivi).^{109,110} Riley-Day sindrom je autozomo recesivni poremećaj kod koga se suvo oko razvija kao posledica defekta cervikalne simpatičke i parasimpatičke inervacije suzne žlezde, ali i senzitivne inervacije rožnjače,⁶³ dakle oštećenje je i na aferentnom i eferentnom delu inervacionog luka.

Nekoliko studija sugerisalo je udruženost blefarospazma i suvog oka.^{111,112} Esencijalni blefarospazam se odlikuje spontanim povremenim ili konstantnim kontrakcijama periorbikularnog mišića i može biti izolovan ili udružen sa spazmom druge musculature lica, jezika, grla (Meige sindrom), a ne može se objasniti neurološkim ili oftalmološkim uzrokom. Bolesnici sa diabetes mellitus-om imaju predispoziciju da razviju suvo oko, zbog glikemijom uzrokovanih mikrovaskularnih promena na suznoj žlezdi, oštećenja inervacije žlezde u sklopu autonomne neuropatije i smanjene osetljivosti rožnjače.¹¹³ Kod bolesnika sa pseudoeksolijativnim sindromom, u jednoj studiji je nađeno da Schirmer test i vreme prekida suznog filma imaju manje vrednosti nego u kontrolnoj grupi.¹¹⁴ Elektronskom mikroskopijom otkrivene su promene u mucinu i morfologiji peharastih ćelija.

1.6.2. Evaporativno suvo oko – EDE

Evaporativno suvo oko može nastati zbog gubitka funkcije evaporativne barijere lipidnog sloja suznog filma ili zbog poremećaja u vlaženju površine oka. U prvom slučaju

govorimo o suvom oku nastalom zbog promena na kopcima, a u drugom zbog promena na površini oka.

1.6.2.1. Evaporativno suvo oko zbog promena na kopcima

Mejgomove žlezde koje se nalaze u kopcima su modifikovane lojne žlezde i sastavljene su od sekretornih acinusa koji su sa centralnim izlaznim kanalom povezani kratkim kanalićima. U gornjem kapku ima prosečno 31, a u donjem 26 žlezda preko čijih otvora (orificijuma) sekret ovih žlezda dospeva u suzni film.¹¹⁵ Acinusi stvaraju lipide koji su glavni sastojak površnog sloja suza sa ulogom da sprečavaju evaporaciju vodene komponente i stabilizuju površni pritisak. Dokazano je da se u mejbumu kod ljudi pored lipida nalaze i neki proteini koji doprinose stabilnosti suznog filma.¹¹⁶ Sa starošću dolazi do gubitka acinusa mejgomovih žlezda,^{117,118} a i suženja lumena izvodnih kanala koje nije praćeno suženjem samog orificijuma.¹¹⁹ Vilani i autori, u svojoj studiji o promenama na mejgomovim žlezdama sa porastom godina, nalaze da se one podjednako dešavaju kod žena i muškaraca.¹¹⁹ Druge studije sugerišu da se ove promene mogu objasniti i obstruktivnom disfunkcijom mejgomovih žlezda, te da oba stanja dovode do smanjenog pritoka mejbuma.¹²⁰ Zbog izraženog uticaja hormona na mejgomove žlezde, pogotovo uticaja androgena, stanja u kojima se javlja deficit androgena, kao što su starenje, Sjögren sindrom, antiandrogena terapija i sindrom androgene insenzitivnosti dovode do disfunkcije mejgomovih žlezdi. Androgeni stimulišu stvaranje lipida u mejgomovim žlezdama i inhibiraju keratinizaciji izvodnih kanala.^{115,121,122,123}

Disfunkcija mejgomovih žlezda (MGD- meibomian gland dysfunction) je termin koji je usvojen 1981. godine na predlog Korba i Henriqueza,¹²⁴ i odnosi se na promene koje su u početku smetnja u funkciji dopremanja mejboma do ivice kapaka, a kasnije uključuje i ireverzibilne patološke promene na strukturi žlezda. Može biti praćeno ekcesivnim stvaranjem mejbuma, tzv. Meibomiam seborrhea (udružena sa seboroičnim dermatitisom i rozaceom), koje dovodi do pritiska na izlazni kanal i posledične atrofije acinusa žlezde. Postoji i obstruktivni tip MGD koji se karakteriše smanjenim dotokom mejbuma zbog

hiperkeratinizacije izlaznog kanala i orificijuma. Obstruktivni MGD je najčešći uzrok evaporativnog suvog oka.^{125,126} Primarni oblik MGD se javlja spontano, incidenca raste sa godinama, i ne može se povezati sa drugim oboljenjima. Sekundarnim oblikom se smatra MGD koja se javlja sa gubitkom elasticiteta kapaka ili kod oboljenja kao što su rozacea, atopijski i seboroični dermatitis, psorijaza i ihtioza.^{127,128} Može ga izazvati i dugotrajna upotreba kapi koje sadrže konzervans benzalkonium-hlorid.

Razlikuje se cikatricijalni i necikatricijalni oblik MGD. Cikatricijalni oblik, bilo da je nastao primarno ili sekundarno, zbog cikatricijalnog konjuktivitisa dovodi do pomeranja pozicije orificijuma i pridruženog izvodnog kanala posteriorno ka mukokutaneusnoj ivici i pod konjunktivu, što otežava ispuštanje melbomijuma, a zatim dovodi i do zatvaranja orificijuma. Kod necikatricijalnog oblika, formira se keratinski čep usled hiperkeratinizacije^{129,130} i pojačanog ljuštenja ćelija koje oblažu izvodni kanal.^{115,131} S obzirom da kod necikatricijalnog oblika MGD ne dolazi do promene pozicije orificijuma,¹²⁵ terapija koja bi u ranoj fazi dovela do uspostavljanja pravilne funkcije žlezde, omogućila bi normalan dotok mejbuma na rub kapka. Perzistiranje obstrukcije bi za posledicu imalo sekundarnu atrofiju žlezda usled pritiska.^{129,132} Kao primaran, necikatricijalni oblik MGD se češće viđa kod starijih od 50 godina.¹³³

Disfunkcija mejbomovih žlezda, kao zasebna bolest i pre nego što dovede do evaporativnog suvog oka, može davati simptome, koji su posledica inflamacije površine oka i zahvaćenosti kapaka.⁶⁸ Sa druge strane, simptomi u ranim fazama mogu izostati, te se dijagnoza MGD bazira na ekspresibilnosti žlezda prilikom manuelnog ili specijlnim uređajima primenjenog pritiska na kapke.^{134,135} Disfunkcija mejbomovih žlezda može biti udružena sa prednjim blefaritisom, ali uloga bakterija koje se izoluju iz ekskreta žlezda kod takvih pacijenata ili iz konjuktivalnog sakusa (*Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*) nije do kraja razjašnjena. Dok je njihova količina u jednoj studiji povećana,¹³⁶ u drugoj se nalaz ne razlikuje u odnosu na kontrolnu grupu.¹³⁷ Još jedan opisivan uzročnik prednjeg blefarita je ektoparazit, *Demodex*, čiji oblik *Demodex brevis* je opisivan u mejbomovim žlezdama. Klinički se manifestuje prisustvom cilindričnih kolareta

pri korenu trepavica, ali i njihova uloga u razvoju MGD nije precizno utvrđena.¹³⁸ Do razvoja evaporativnog suvog oka mogu dovesti urođeno parcijalno ili potpuno odsustvo mejbomovih žlezda.¹³⁹ Kongenitalni poremećaj kod koga su žlezde odsutne, a prisutan višak redova trepavica naziva se distichiasis. Poremećaj mejbomovih žlezda viđa se i kod nekih retkih naslednih oboljenja, kao što su anhidrotična ektodermalna displazija, bulozna epidermoliza, folikularna ihtioza udružena sa atrezijom i fotofobijom (IFAP sindrom).⁶³

Svaki poremećaj anatomije ili sklopivosti kapaka koji povećava ekspoziciju površine oka, može da dovede do povećane evaporacije suza. Odnos između lagofthalmusa uzrokovanog parezom facijalnog nerva i disfunkcije mejbomovih žlezda, predmet je ispitivanja nekoliko studija. Wan i autori su pokazali jasnu korelaciju između težine i trajanje pareze facijalnog nerva sa pojavom i evolucijom MGD.¹⁴⁰ Korelacija sa disfunkcijom mejbomovih žlezda nađena je sa Grejvs orbitopatijom i nošenjem očne proteze.^{141,142}

1.6.2.2. Evaporativno suvo oko zbog poremećaja na površini oka

Ovom obliku bolesti pripada suvo oko koje se razvija usled deficita vitamina A. Vitamin A reguliše rast epitelnih ćelija, proliferaciju i diferencijaciju.^{143,144} Deficit ovog vitamina uzrokuje gubitak peharastih ćelija, što dovodi do poremećaja epitelnog glikokaliksa i dalje dovodi do metaplazije i keratinizacije površine oka. Još jedan način kako deficit vitamina A dovodi do suvog oka je uzrokovanjem insuficijencijencije suzne žlezde.¹⁴⁵ Interesantan je jedan oblik simptomatskog suvog oka, koji se odlikuje skraćenim vremenom prekida suzbog filma (TBUT \leq 5), a u prisustvu normalne produkcije vodene komponente, bez disfunkcije mejbomovih žlezda koja bi dovela do eventualnog poremećaja u lipidnom sloju i bez oštećenja epitela površine oka.¹⁴⁶ Otkriven je kod osoba koje rade duži vremenski period za ekranom računara i naziva se suvo oko skraćenog vremena prekida suznog filma (engl. short breakup time dry eye - SBUDE). Tačan mehanizam nastanka se ne zna. U jednoj studiji u Japanu, kancelarijski radnici sa velikim brojem radnih sati za ekranom, koji

su razvili ovaj oblik suvog oka, imali su smanjenu koncentraciju MUC5AC u suzama u odnosu na grupu koja nije razvila oboljenje.¹⁴⁷

Lokalni oftalmološki lekovi mogu da oštete površinu oka alergijskim, toksičnim, imunološko-inflamatornim dejstvom.¹⁴⁸ Svojim kratkotrajnim ili dugotrajnim dejstvom mogu oštetiti površinu oka razgrađivanjem lipidnog sloja suza, oštećenjem peharastih ćelija i smanjenom produkcijom vodene komponente kao i oštećenjem nerava rožnjače. Ipak, često je teško razlučiti efekat aktivne supstance leka na površinu oka, od konzervansa i drugih sastojaka leka, jer se u kliničkim studijama uglavnom primenjuju lekovi sa konzervansom. Sa druge strane, brojne su studije koje sugerišu štetno dejstvo benzalkonium-hlorid (BAK) na površini oka, ranije često korišćenog konzervansa.^{149,150}

Treba praviti razliku između suvog oka koje nastaje nakon početka nošenja kontaktnih sočiva, a da prethodno nije bilo ni simptoma ni znakova (engl. contact lens induced dry eye -CLIDE) i suvog oka koje postoji pri nošenju kontaktnih sočiva, kada ne možemo isključiti njegovo postojanje u ranijem periodu (engl. contact lens associated dry eye - CLADE). Kod prvog oblika dolazi do biofizičkih promena na suznom filmu u vidu istanjenje lipidnog sloja, smanjena mogućnost vlaženja površine oka i pravilnog rasprostiranja suznog filma preko površine oka, i biohemijskih promena u vidu povećane razgradnje fosfolipaze A2, sniženog nivoa mucina MUC5AC.^{101,104,151} Drugi oblik suvog oka povezan sa nošenjem kontaktnih sočiva, može biti isprovociran lošim mikroklimatskim uslovima. U studiji Katama i autora, zaposleni koji su radili više od 4 sata dnevno za ekranom računara, a nosioci su kontaktnih sočiva, imali su značajno više simptome suvog oka i smetnji u vidu, nego zaposleni u sličnim uslovima koji nisu nosioci.¹⁵² U klasifikaciji suvog oka u DEWS II izveštaju,⁴ u evaporativno suvo oko se ubraja i ono uzokovano alergijskim bolestima oka. Zapravo se radi o dve različite bolesti, koje imaju neka preklapanja u kliničkoj slici i biohemijskim odlikama. Kod oba oboljenja postoji nalaz inflamirane konjunktive i moguća su oštećenja epitela površine oka, sa povećanim nivoom medijatora inflamacije u suzama koji održavaju hroničnu inflamaciju. Opisana je disfunkcija mejbomovih žlezda kao deo slike alergijske bolesti, koja može biti uzrok suvog oka.⁶³ Ožiljavanje konjunktive prisutno

u kasnijim stadijumima vernalnog i atopijskog keratokonjunktivitisa može biti osnova za razvoj suvog oka. Ipak, alergijske bolesti se tipično javljaju kod mladih osoba, dok je bolest suvog oka ipak zastupljenija kod starijih. Tipičan je svrab oka koji opisuju osobe sa alergijskim konjunktivitisima, dok se kod suvog oka taj simptom retko pominje.

1.7. KLINIČKA SLIKA SUVOG OKA

1.7.1. Simptomi

Bolest suvog oka je simptomatska bolest. Pacijenti se javljaju lekaru sa različitim opisima svojih tegoba. Uobičajene žalbe su: osećaj peckanja, grebanja, suvoća i pesak u očima. Ponekad se tegobe opisuju kao osećaj težine u kopcima, a svrab nešto ređe, eventualno kad je suvo oko uzrokovano promenama na kopcima. Druga grupa tegoba koje se opisuju je vezana za smetnje u vidu, koje se ogledaju u privremenom ređem ili češćem zamagljenju vida, što otežava čitanje ili gledanje televizije. Karakteristično je pogoršanje simptoma noću ili prilikom buđenja, zbog smanjene produkcije suza tokom noćnog perioda, kada su kapci duži period zatvoreni. Pacijenti sa suvim okom primećuju pogoršanje simptoma kada je vetrovito, i u uslovima snižene vlažnosti ili povećane toplote. Jedan broj pacijenata može biti asimptomatski u početnoj fazi bolesti.

Smatra se da je bol u suvom oku bar jednim delom uzrokovano povećanjem osmolarnosti suza. Lokalizovana hiperosmolarnost na mestu prekida suznog filma je mnogo većih vrednosti nego ona izmerena u uzorku suza iz suznog meniskusa pacijenata sa suvim okom.¹⁵³ Drugi uzrok bola su medijatori inflamacije koji se nalaze u suznom filmu. Trenje koje nastaje između kapaka i očne jabučice pri pokretima oka i treptaju, u uslovima smanjene lubrikacije zbog istanjenog suznog filma, može takođe uzrokovati neprijatnost. S obzirom da region ivice kapaka koji je u kontaktu sa rožnjačom ima istu senzitivnost za dodir kao apeks rožnjače, pojačano trenje će izazvati hipersenzitivnost.¹⁵⁴ Neprijatnost povećava i prisustvo nabora konjunktive koji se kod suvog oka formiraju paralelno donjoj ivici kapaka (engl. lid-parallel conjunctival folds - LIPCOF), ili njihova izraženija forma,

konjunktivohalaza. Posebno izražene tegobe imaju pacijenti kod kojih se formiraju filamenti na rožnjači. Oštećenje završetaka u rožnjači zbog njihove ekspozicije usled gubitka epitelne barijere može dovesti do sniženja praga za bol, tj. hipersenzitivnosti.¹⁵⁵ Objašnjenje za poremećaje u vidu koji nastaju između dva treptaja nalazimo u preranom prekidu suznog filma i posledičnim neravninama epitela.

1.7.2. Znaci

Klinički znaci kod bolesti suvog oka su posledica izmenjenog suznog filma i obuhvataju promene na rožnjači, konjunktivi i kopcima. U zavisnosti od stadijuma bolesti i osnovnog uzročnika su manje ili više izraženi. Od promena u samom suznom filmu pregledom na biomikroskopu možemo primetiti: snižen meniscus suznog filma kod izraženije forme suvog oka sa smanjenom vodenom komponentom, prisustvo filamanata i sveukupnu smanjenu glatkoću i sjaj površine oka. U ranim fazama evaporativnog suvog oka, moguć je povišen suzni meniscus kao odraz pokušaja kompenzacije, te se ranije ova forma nazivala suznim ili vlažnim okom. Za uočavanje ostalih promena u suznom filmu, potrebno je izvršiti posebne dijagnostičke testove.

1.7.2.1. Promene na rožnjači

Punktiformna epiteliopatija površine oka se vizualizuje bojenjem rožnjače i konjunktive fluoresceinom, Rose bengal i Lissamine green vitalnom bojom. Kod zdravih osoba se bojenje određenog intenziteta registruje od 4-78%, u zavisnosti šta autor studije smatra značajnim, koju koncentraciju i količinu boje aplikuje, koju metodu analize primenjuje i u kom periodu nakon instalacije boje posmatra.¹⁵⁶ Sa povećanjem koncentracije i količine boje povećava se i intenzitet bojenja, kao i sa produženjem perioda od instalacije boje do gledanja. Ranije se smatralo da boja ispunjava mesta gde epitelne ćelije nedostaju, a sada se smatra da se boja lepi na oštećen glikokaliks epitelnih ćelija ili dospeva u unutrašnost epitelne ćelije u fazi apoptoze.^{157,158} Sljuštene epitelne ćelije se uvek boje.

Kod osoba sa suvim okom punktiformna epiteliopatija je izražena horizontalno, u interpalpebralnoj regiji i ova lokalizacija je dijagnostički značajna. Bojenje površine oka je pojačano kod ove bolesti, jer je prisutno oštećenje glikokaliksa koji štiti površinu, a apoptoza površnih epitelnih ćelija i njihovo ljuštenje izraženije. Taberi je u svom radu pokazao, da kod osoba sa suvim okom, iste oštećene epitelne ćelije koje preuzimaju fluorescein, preuzimaju i Rose bengal boju.^{159,160}

Filamenti su vrpce koje vidamo na rožnjači, retko na konjunktivi kod pacijenata sa suvim okom, ali i sa virusnim konjunktivitisom, gornjim limbalnim keratokonjunktivitisom, rekurentnim erozijama, ptozom i neuroparalitičkim keratitisom. Mogu se javiti posle transplantacije rožnjače i hirurgije katarakte. Dok se kod ptoze i gornjeg limbalnog keratokonjunktivitisa lociraju pod kapkom, za suvo oko je karakteristična interpalpebralna lokacija. Filamenti su do 2 mm dužine, bazom zakačeni za rožnjaču, a slobodnim krajem pokretni pri treptaju. Čine ih epitelne ćelije okružene mucinom i inflamatornim ćelijama. Smatra se da nastaju zbog pojačanog trenja između kapaka i površine oka u uslovima loše lubrikacije i oštećene površine epitela.¹⁶¹ Vuča filamanata, koji su vezani bazom za rožnjaču prilikom treptaja izaziva bol.¹⁶² Deskvamirane ćelije sa mukusom mogu da formiraju i beličasti plak koji se obično locira na mestima istanjenja rožnjače.

Gornji limbalni keratokonjunktivitis je hronično, bilateralno inflamatorno oboljenje gornje bulbarne konjunktive, gornjeg limbusa i pridružene konjunktive. U 25% ovo oboljenje je udruženo sa suvim okom. Odlikuje se hiperemijom perilimbalne konjunktive, punktatnom epiteliopatijom, filamentima i papilarnom reakcijom gornje tarzalne konjunktive. U trećini slučajeva povezuje se sa oboljenjem štitne žlezde, a povezuje se i sa konjunktivohalazom gornje bulbarne konjunktive.¹⁶³⁻¹⁶⁵

Kod uznapredovalih stadijuma suvog oka, pogotovo kod suvog oka u sklopu sekundarnog Sjögren sindroma mogu se pojaviti istanjenja rožnjače sa čak očuvanim epitelom preko, koja vode u perforaciju (melting corneae). Istanjenja mogu biti periferno

locirana, paralelno limbusu ili centralna. U oba slučaja, perforacija se dešava mirno, bez znakova inflamacije i bola, a defekt zatvara uklještena dužica. Ovakav nalaz se može otkriti naknadno od strane oftalmologa pri rutinskom pregledu ili sličnom dešavanju na suprotnom oku.¹⁶⁶

1.7.2.2. Promene na konjunktivi

Na konjunktivi pacijenata sa suvim okom je smanjen broj peharastih ćelija, nivo MUC5AC u suzama i mogu se javiti promene na transmembranskim mucinima.¹⁶⁷ Ono što klinički možemo uočiti pregledom na biomikroskopu su nabori konjunktive paralelni donjem kapku (LIPCOF). Smatra se da nastaju zbog inflamatorne degeneracije elastičnih vlakana udružene sa dejstvom matriks metaloproteinaza, ili zbog pojačanog trenja koje ometa limfni protok.^{168,169} Kod nekih oblika suvog oka uočava se i hiperemija konjunktive, bez cilijarne komponente sa papilarnom reakcijom na tarzalnim konjunktivama.

1.7.2.3. Promene na kopcima

Promene na kopcima koje se javljaju u sklopu bolesti koje predisponiraju suvom oku su masne kolarete na trepavicama kod seboroičnog dermatitisa, perutu slične promene na trepavicama kod prednjeg blefaritisa, pojačana vaskularizacija i iregularnost ivica kapaka, madaroza, trihijaza, dilatacija orificijuma kod hroničnih zadnjih blefaritisa. Promene koje su indukovane inflamacijom koja karakteriše suvo oko su proširenje Marksove linije i epiteliopatija konjunktive kapaka u delu koji je u najprisnijem kontaktu sa bulbusom, pogotovo rožnjačom. Marksova linija se kod mladih i zdravih osoba nalazi odmah iza mukokutanog spoja na ivici kapaka, i široka je tek par ćelija, ali se proširuje tokom života.¹⁷⁰ Dobro se vizualizuje Lissamine green vitalnom bojom. Kod suvog oka uzrokovanog disfunkcijom Mejbomovih žlezda primećeno je značajnije proširenje i spajanje sa orificijumima.¹⁷¹ Pomenuta epiteliopatija zahvata usku traku konjunktive same ivice kapaka u srednjoj trećini gde je u kontaktu sa rožnjačom, mada se može i proširiti. Dobro se vizualizuje fluoresceinom, Rose bengal i Lissamine green bojama.

1.8. DIJAGNOSTIKA SUVOG OKA

Dijagnostika suvog oka započinje razgovorom sa pacijentom. Međutim, informacije dobijene kroz slobodan opis pacijenta otežavaju praćenje efekta terapije. U kliničkim studijama, evaluacija simptoma se vrši putem upitnika.

1.8.1. Upitnici

Postoji veliki broj upitnika koji se koriste za evaluaciju simptoma bolesti suvog oka, uključujući i simptome vezane za vidnu funkciju. Upitnici koji su danas u upotrebi i analiziraju obe vrste simptoma su: Ocular Surface Disease Index (OSDI), Dry Eye Questionnaire (DEQ-5), Impact of Dry Eye on Everyday Living (IDEEL), Dry Eye-Related Quality-of-Life Score (DEQS), Computer-vision symptom scale (CVSS17). National Eye Institute's Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) je upitnik namenjen za ispitivanje poremećaja vidne funkcije, njenog uticaja na opšte i mentalno zdravlje, kao i kvalitet života kod različitih bolesti. Uočeno je da bolesnici sa suvim okom imaju snižene skorove kod ovog upitnika.^{172,173}

Najčešće korišćen upitnik u praksi i u kliničkim studijama je OSDI.^{174,175} On meri frekvenciju simptoma, uticaj uslova sredine i uticaj poremećaja vida na kvalitet života. U savremenim studijama koristi se za validaciju novih testova, kao što je Symptoms Analysis in Dry Eye (SANDE) upitnik.¹⁷⁶ Po uputstvu američke agencije Food and Drug Administration (FDA), izvršena je validacija OSDI upitnika, te spada u upitnike koje pacijent može sam popunjavati. (patient report outcome -PRO). FDA uputstva su načinjena za registrovane studije, koje koriste upitnike za merenje ishoda ispitivanja.¹⁷⁷ Od starijih upitnika, koji su odoleli testu vremena izdvojećemo McMonnies. Verzija ovog upitnika iz 1987.godine, ne obuhvata pitanja o promenama u vidu, ali sadrži pitanja o sistemskim bolestima, upotrebi lokalne i sistemske terapije, kao i pitanja o uticaju uslova sredine. Ova verzija se pokazala boljom od prethodne.^{178,179} Ima senzitivnost od 98%, a specifičnost od 97%, u prepoznavanju osoba sa suvim okom. Zamerka je nemogućnost razlikovanja

stadijuma bolesti. Tang i autori su 2016. godine objavili studiju sa korišćenjem prevoda upitnika na Kineski jezik.¹⁸⁰

1.8.2. Klinički testovi

Multifaktorijalnost bolesti, komplikovan mehanizam patogeneze i nesklad između simptoma i znakova u pojedinim grupacijama pacijenata, uzrokovali su kreiranje i upotrebu velikog broja dijagnostičkih testova i njihovih kombinacija. Autori mnogih od njih imali su ambiciju da ih postave za "zlatni standard", ali je njihova upotreba u opštoj populaciji, opovrgla sjajne rezultate dobijene u kliničkim studijama. Jedan od razloga je što su u studijama pacijenti obično birani po strogim kriterijumima. Kada se pravi skrining u opštoj populaciji, retko koji ispitanik sa suvim okom ispunjava sve uslove za postavljanje dijagnoze, a vrednosti različitih testova koje primenimo, smeštaju ga u više različitih stadijuma bolesti. Ovo umanjuje senzitivnost i specifičnost novog dijagnostičkog testa koji želimo da isprobamo. U narednom poglavlju opisaćemo neke testove koji se u savremenoj literaturi referišu i koji se uglavnom primenjuju u kliničkoj praksi.

1.8.2.1. Testovi za merenje nestabilnosti suznog filma

"Nestabilnost suznog filma" se nalazi u revidiranoj definiciji suvog oka kao prva stepenica u razvoju bolesti, što testovima za njeno ispitivanje daje poseban značaj.

1.8.2.1.1. Merenje vremena prekida suznog filma (tear breakup time - TBUT)

Ovaj test meri vreme od treptaja do pojave prve tamne mrlje u suznom filmu koja označava mesto njegovog pucanja. Kada se u suzni film radi bolje vizuelizacije aplikuje fluorescein natrijum, test se označava kao fluorescein tear breakup time (FTBUT). Fluorescein utiče na stabilnost suznog filma, što čini ovu varijantu testa invanzivnom. Fluorescein se može aplikovati preko impregniranih štapičastih papirića ili mikropipetom. Nakon aplikacije, pacijent se zamoli da trepne nekoliko puta, radi boljeg raspoređivanja

boje. Zatim treba da se suzdrži od treptaja dok merimo vreme do pucanja filma, posmatrajući ga na biomikroskou pod kobalt plavim svetlom. Granične vrednosti za dijagnozu suvog oka kreću se od ≤ 10 do ≤ 5 sec., kada se koristi manji i bolje kontrolisan volumen boje.^{181,182,183} Referiše se senzitivnost i specifičnost testa kod obolelih sa SSDE od 72,2% i 61,6%.¹⁸⁴ Zbog izbegavanja uticaja fluoresceina na suzni film, sve popularnije su neinvazivne metode merenja (engl. non invasive ter breakup time- NIBUT). Neke od ovih metoda uključuju posmatranje spekularne refleksije osvetljenog mrežastog obrasca projektovanog na suzni film.¹⁸⁵ Ovom tehnikom dobijene vrednosti su duže nego FTBUT metodom.^{186,187,188} NIBUT se može meriti posmatranjem placido disk likova, reflektovanih od osvetljene prednje površine oka, uz pomoć različitih modela kornealnih topografa.¹⁸⁹ Još jedna mogućnost je analiza slika dobijenih "high-speed" videokeratoskopom.¹⁹⁰ Varijacije u broju prstenova dobijenih radijalno od centra slike koreliraju sa nestabilnošću suznog filma. U zavisnosti od primenjene tehnike, senzitivnost NIBUT testa se kreće od 82-84%, a specifičnost od 76-94%^{187,191,192} Referisana granična vrednost za bolest suvog oka metodom posmatranja refleksije osvetljenog mrežastog obrasca je ≤ 10 sec.¹⁸⁷ Iako su apsolutne vrednosti referisane neinvazivnom metodom veće od onih dobijenih FTBUT metodom,¹⁹³ kada je vreme prekida suznog filma kraća, razlike između metoda su manje.¹⁹⁴

1.8.2.1.2. Termografija

Termografija se bazira na fenomenu hlađenja površine oka uzrokovanog evaporacijom. Uređajem za infracrvenu termografiju merimo temperature površine oka na neinvazivan način, a dobijene vrednosti se mogu koristiti kao indeks stabilnosti suznog filma. U različitim studijama je referisano da je brzina hlađenja površine veća kod suvih očiju nego kod zdravih.^{195,196-198} U studiji, u kojoj je termografija korišćena za diferencijaciju suvih očiju različite etiologije, najniže vrednosti temperature i najveće brzine hlađenja izmerene su kod suvih očiju sa smanjenom vodenom komponentom.¹⁹⁹ Infracrvena termografija se može koristiti za merenje brzine evaporacije suza, koja se takođe smatra merom nestabilnosti suznog filma.²⁰⁰

1.8.2.1.3. Varijabilnost osmolariteta suza

Nestabilnost suznog filma se može pokazati i kroz varijabilnost izmerenih vrednosti osmolariteta suza kod suvog oka. Varijabilnost između ponavljanih merenja na jednom oku, kao i razlika između merenja na oba oka manja je kod zdravih, nego kod osoba sa suvim očima.²⁰¹⁻²⁰⁴ Pokazano je da se ova varijabilnost povećava sa porastom osmolariteta.²⁰⁵ U istom radu, Salivan sugeriše da razlika u osmolaritetu suza između očiju veća od 8 mOmol/L, ukazuje na gubitak homeostaze suznog filma koja karakteriše suvo oko.

1.8.2.2. Merenje volumena suza

Uvid u volumen suza možemo indirektno dobiti meniskometrijom tj. merenjem suznog potočića (meniskusa), Schirmer testom i Phenol-red testom.

1.8.2.2.1. Meniskometrija

Na biomikroskopu možemo izmeriti visinu (engl. Tear Meniscus Height-TMH), zakrivljenost (engl. Tear Meniscus Radius-TMR) i površinu preseka suznog meniskusa (engl. Cross-sectional area-TMA). Vrednosti ovih parametara u studijama dobro koreliraju sa drugim pokazateljima bolesti suvog oka.^{206,207} Referisana je značajna varijabilnost u merenjima TMH kod ponovljenih pregleda.²⁰⁸ Korišćenje fluoresceina, radi bolje vizuelizacije, dovodi do zavisnosti od vremena proteklog od treptaja do sagledavanja meniskusa. Postoje specijalizovani sistemi za meniskometriju koji sadrže rotirajući projektor za stvaranje crno-belih traka na suznom filmu, kao i videorekorder za snimanje suznog meniskusa i njegove dinamike.²⁰⁹⁻²¹¹ Imitirajući ovaj princip osmišljena je programska aplikacija za iPod (Apple Inc., Cupertino,CA), koji se prikači na špalt lampu. Aplikacija generiše crno-bele pruge koje projektuje na suzni film na rastojanju od 50 cm. Ovaj portabl meniskometar je pokazao dobru korelaciju sa konvencionalnim video-meniskometrom i sa metodom meniskometrije pomoću optičke koherentne tomografije

(optical coherent tomography – OCT).^{212,213} OCT omogućava merenje TMH, TMR, TMA i dubine suznog meniskusa uz gornji i donji rub kapka. Meniskometrija spectral-domain OCT-om pokazuje pouzdanije rezultate nego time-domain OCT.²¹⁴⁻²¹⁸ Ovo je neinvazivna metoda, snimanje je jednostavno, ali je analiza slika kompleksna i vremenski zahtevna. Otežavajuće za interpretaciju nalaza je postojanje konjunktivohalaze, LIPCOF-a i iregularnost ivice kapaka.^{219,220}

1.8.2.2.2. Schirmer test

Schirmer I test se izvodi tako što se papirna traka savije na usekom predviđenom mestu. Tim kraćim, presavijenim krajem zakači se za donji kapak na spoju lateralne i srednje trećine, da se izbegne iritacija rožnjače. Neki autori savetuju da je pogodnije da pacijent žmuri u toku testa, da bi se minimizirala varijabilnost rezultata.²²¹ Izvodi se bez prethodno primenjene lokalne anestezije. Nakon 5 minuta merimo ovlaženi deo papirića od useka na dole. Ovaj test nam indirektno daje uvid u funkciju suzne žlezde. Meri bazalnu i refleksnu sekreciju glavne i akcesornih suznih žlezda.²²²

Schirmer II test izvodi se na isti način, samo što se u toku testa plasira vrpca vate u nozdrvu radi stimulacije nazalne mukoze. Ukoliko bi Schirmer I pokazao manje vrednosti nego Schirmer II, to bi ukazalo na problem u senzitivnosti površine oka. Ako bi oba testa pokazala snižene vrednosti, to bi ukazalo da je problem na nivou suzne žlezde.²²² Test bazalne sekrecije (Jones test) izvodi se na isti način kao Schirmer I, ali se prethodno površina oka anestezira. Iako se na ovaj način ne može u potpunosti isključiti refleksno suzenje, ovaj test nam daje ideju kakva bi sekrecija suza bila kad bi površina oka bila relativno anestezirana.²²² Ovaj test je koristan za skrining kod potencijalnih nosioca kontaktnih sočiva ili pre izvođenja refraktivne laser hirurgije. Za dijagnozu suvog oka, značajniji su Schirmer I i II.

Referisane granične vrednosti Schirmer I testa za bolest suvog oka su od $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$,²²³ do $\leq 10\text{mm}/5\text{min}$.²²⁴ Senzitivnost i specifičnost u studijama kreću se od 77-85% i 70-

83%.^{184,225} Schirmer I je svakako metoda izbora za dijagnozu suvog oka kod smanjene produkcije vodene komponente suznog filma.²²⁶ Kod evaporativnog suvog oka diskretna redukcija u volumenu suza bila bi maskirana kompenzatornim suženjem zbog iritacije prilikom postavljanja papirića.¹⁷⁴

1.8.2.2.3. Phenol red test

Test se izvodi tako što se pamučna nit potopljena u phenol red, pH senzitivnu boju savije jednim krajem i zakači za lateralnu trećinu donjeg kapka na 15 sec. Nit u dodiru sa suzama poprima crvenu boju zbog blage alkaline reakcije suza, a kada je suva poprima žutu boju. Zbog malih dimenzija niti, te posledično manje iritacije, ovaj test bi trebalo da pokazuje realnije rezultate volumena suza.²²⁷ U studijama se referiše da nema značajne korelacije kada se poredi ovaj test za drugim metodama indirektnog određivanja volumena suza,²²⁸ kao i loša korelacija sa simptomima bolesti suvog oka.²²⁹ U kliničkoj praksi je usvojena granična vrednost od 20 mm, za diferencijaciju između suvog oka sa smanjenom produkcijom vodene komponente i suvog oka druge etiologije.¹⁷⁴ Granična vrednost od 10 mm daje senzitivnost od 25%, a specifičnost 93%.²³⁰

1.8.2.3. Testovi za procenu sastava suznog filma

1.8.2.3.1. Osmolarnost suza

Značajno mesto koje je dato hiperosmolarnosti suza u poslednje dve definicije bolesti suvog oka, uz nestabilnosti suznog filma, uslovalo je veliki broj studija koje ovaj parameter porede sa drugim merenim znacima i simptomima.

Neke studije referišu određivanje hiperosmolarnosti kao najbolji test koji samostalno dokazuje i klasifikuje bolest suvog oka,^{201,202,231} i da u poređenju sa drugim kliničkim testovima najbolje korelira sa stadijumom bolesti.²⁰¹ Druge studije ukazuju na varijabilnost merenja sada dostupnim tehnikama.²³² U velikom broju studija, osmolarnost se meri portabl

in situ osmometrom (TearLab™, TeraLab Corp, San Diego, CA, USA), koji je ovu metodu preveo iz laboratorije u kliničku praksu. Takozvana "lab on a chip" tehnika sprovodi se uz pomoć test kartice zakačene za penkalo, koje je povezano na sistem za očitavanje osmolarnosti suza. Ispitivač držeći penkalo, uroni karticu u suzni meniscus uz donji kapak, i uzorkuje količinu suza merenu nanolitrima.

Granične vrednosti za bolest suvog oka kreću se u studijama od 305m Osm/L do 316 mOsm/L, ali je najviše prihvaćena vrednost od 308 mOsmol/L za dokazivanje blagih i umerenih stadijma suvog oka.¹⁷⁴ Prihvaćena je vrednost od 316 mOsm/L kao granica između umerenih i uznapredovalih stadijuma.^{202,233} Senzitivnost testa se kreće od 64-91%,²³³⁻²³⁶ a specifičnost od 78-96%.^{235,237}

1.8.2.3.2. Test grananja suze - Tear Ferning

Kada suza dospe na staklenu pločicu i osuši se, formira se šara grananja. Ovo je jednostavan način da se ispita kvalitet suza, jer grananje zavisi od sastava suza u uzorku. Preporučeno je da se uzorak suze suši na pločici 7-10 minuta na sobnoj temperature (20-27 C) i vlažnosti vazduha do 50%.²³⁸ Kod suza zdravih osoba, grananje je gusto i pravilno, dok je kod suvih očiju nepravilno i u delovima izostaje. Hiperosmolarnost dovodi do redukovanog grananja suza.^{235,239} Najpoznatija i najviše citirana je klasifikacija grananja suza po Rolandu.²⁴⁰ Referisana je visoka senzitivnost i specifičnost ovog testa kod suvog oka uzrokovanog Sjögren sindromom,^{241,242} dok su kod nosioca kontaktnih sočiva rezultati kontradiktorni.^{240,243}

1.8.2.4. Testovi koji ukazuju na oštećenje površine oka

1.8.2.4.1. Testovi bojenja površine oka

Najčešće korišćene boje u dijagnostici suvog oka su fluorescein sodium, Rose bengal i Lissamine green. Bojenje fluoresceinom se uočava kada je oštećen glikokaliks ili

međucelijske veze tipa "tight junction" na površnom epitelu oka.^{244,245} Rose bengal boji ćelije koje nisu zaštićene mucinom ili glikokaliksom, kao i defektne i izumrele ćelije.^{246,247} Lissamine green boji ćelije sa oštećenom ćelijskom membranom, bez obzira na prisustvo mucina.^{248,249} Za bolju vizuelizaciju fluoresceina koristi se kobalt plavi filter, dok se bojenje Lissamine green vitalnom bojom lakše uočava sa crvenim filterom.²⁵⁰ Rose bengal izaziva neprijatnost nakon ukapavanja u vidu peckanja, dok se lissamine green toleriše slično kao fluorescein. Neke studije in vitro su pokazale da Rose bengal suprimira održivost epitelnih ćelija.²⁵¹ Radi bolje evaluacije intenziteta bojenja, praćenja napredovanja bolesti ili efekta terapije, koriste se sistemi gradiranja, ili bodovanja intenziteta. Neki od njih su: van Bijsterveld system bodovanja,²²⁵ the National Eye Institute/Industry Workshop sistem¹ i Oxford šema.²⁵² Po van Bijsterveld sistemu, na površini oka posmatramo 3 zone: rožnjaču, nazalnu i temporalnu konjunktivu. Svakoju od ovih zona dodeljujemo od 0-3 boda u zavisnosti da li bojenja nema, ima par obojenih tačaka, puno obojenih tačaka ili su prisutne konfluentne zone. Pozitivan nalaz je ako imamo 4 ili više bodova za sve tri zone zajedno, od maksimalno 9 bodova. Po National Eye Institute /Industry Workshop sistemu na rožnjači gledamo 5 zona (centralnu, gornju, donju, nazalnu i temporalnu), a na nazalnoj i temporalnoj bulbarnoj konjunktivi po 3 (gornja uz limb, donja uz limbus i periferna). Svakoju dodeljujemo od 0-3 bodova, te je maksimalan broj bodova na rožnjači 15 i po 9 na konjunktivama. Oxford šema gradira intenzivitet bojenja na osnovu slika koje prikazuju bojenje od 0 do V gradusa. Analiza bojenja se smatra važnim kod praćenja uznapredovalih stadijuma bolesti, dok kod blagih i umerenih loše korelira sa stadijumom bolesti.²⁰¹

1.8.2.4.2. Impresiona citologija

Impresiona citologija je jednostavna i praktična metoda koja se praktikuje u oboljenjima prednje površine oka, kao što su suvo oko, insuficijencija limbalnih stem ćelija, neoplazme i kod nekih virusnih infekcija.²⁵³ Ovom metodom se analizira skvamozna metaplazija i gustina peharastih ćelija konjunktive. Filter papirićima se uklanjaju ćelije površnih slojeva konjunktive, ponekad i rožnjače u predelu limbusa. Uzorak ćelija se analizira različitim metodama, u zavisnosti od cilja ispitivanja (mikroskopija, imunohistohemija, PCR).²⁵⁴ Kod

bolesti suvog oka analizira se skvamozna metaplazija koja se karakteriše gubitkom peharastih ćelija i različitim stepenom keratinizacije epitelnih ćelija površine. Postoji više sistema gradiranja ovog procesa, a najpoznatiji je Nelsonov klasifikacioni sistem.²⁵⁵

1.8.2.4.3. Nabori konjunktive paralelni ivici kapaka (Lid-parallel conjunctival folds - LIPCOF)

Nabori konjunktive koji su primećeni kod osoba sa suvim okom, formiraju se paralelno uz donju ivicu kapka. Zapravo se uočavaju u dužini od lateralne 2/3 suznog potočića,²⁵⁶ ali se za razliku od konjunktivohalaze nikada ne nalaze centralno, u predelu spoja donjeg limbusa rožnjače sa ivicom kapka. Dok se konjunktivohalaza povećava kod forsiranih treptaja, ovo se ne dešava kod LIPCOF-a.²⁵⁷ LIPCOF korelira sa smanjenom produkcijom mucina i sa epiteliopatijom ivice kapaka.¹⁵¹ Postoji nekoliko načina gradiranja LIPCOF testa od kojih je često citiran način po Höh-u.²⁵⁸ Po Höh-u, LIPCOF se klasifikuje u gradusima od 0-3. Kod gradusa 0, nema permanentnih nabora, kod gradusa 1 postoji jedan mali nabor, niži od suznog potočića normalne visine. Kod gradusa 2 postoji nabor jednak visini normalnog suznog potočića, a u gradusu 3 nabor ili više njih su iznad visine normalnog suznog potočića. U velikoj studiji izvedenoj na preko 20.000 pacijentima sa glaukomom u Nemačkoj, gradus 3 je podeljen u dva nivoa (gradus 3 ima 1 nabor, gradus 4 multiple nabore).²⁵⁹ U ovoj studiji gradus 2 se poklapao sa dijagnozom suvog oka u 88,7%, a odsustvo nabora se poklapalo sa odsustvom bolesti u 80,2%. U drugoj studiji gde se gradiranje baziralo na broju nabora, ali ne i njihovoj visini, senzitivnost zbira nazalnih i temporalnih nabora u diskriminaciji zdravih i osoba sa simptomima suvog oka bila je 70%, a specifičnost 91%.^{151,260}

1.8.2.4.4. In-vivo konfokalna mikroskopija

Ova metoda je neinvazivna i dozvoljava uvid u oštećenje površine rožnjače i konjunktive na ćelijskom nivou.²⁶¹ Uz pomoć konfokalne mikroskopije mogu se uočiti: smanjenje gustine ćelija epitela rožnjače i konjunktive uključujući peharaste ćelije,

skvamozna metaplazija konjunktive i oštećenja nervnih vlakana rožnjače.²⁶²⁻²⁶⁶ Informacije koje nam daje slične su onim koje dobijamo impresinom citologijom. Njena dalja primena u kliničkoj praksi, trebala bi da nam ukaže na korist ove metode u dijagnostici suvog oka.

1.8.2.4.5. Ispitivanje osetljivosti površine oka

Aparati za ispitivanje osetljivosti površine oka nazivaju se esteziometri. Esteziometar Cochet-Bonet pravi mehanički stimulus, dok bezkontaktni air-jet model pored mehaničkih receptora, stimuliše polinodalne (registruju mehaničke i hemijske podražaje) i receptore za hladno, te ispitivanja sa ova dva esteziometra mogu dati različite rezultate.²⁶⁷ Kod neurotrofične keratopatije oni detektuju gubitak osetljivosti rožnjače. Kod bolesti suvog oka, osetljivost konjunktive je značajnija.²⁶⁸ Osetljivost rožnjače slabo korelira sa drugim testovima za suvo oko. Njena specifičnost je visoka u uznapredovalim stadijumima 96%, ali je senzitivnost niska 19%.²³⁵

1.8.2.5. Testovi za sagledavanje inflamacije površine oka

Inflamacija površine oka se razvija u sklopu mnogih oboljenja kao što su: alergijski konjunktivitis, bakterijski konjunktivitis, hemijska povreda oka i u okviru suvog oka. Hiperemija konjunktive je najčešći i najlakše uočljiv znak inflamacije oka. Lako se uočava na dnevnom svetlu, uz pomoć lampice ili na biomikroskopu. Međutim, detekcija i praćenje inflamacije u savremenoj dijagnostici zahteva preciznije metode. Metode za otkrivanje inflamacije površine oka ne mogu utvrditi njen uzrok, ali njihovom primenom olakšava se kvantifikacija, a radi gradiranja bolesti i praćenja terapijskog efekta.

1.8.2.5.1. Određivanje matriks metaloproteinaza

Matriks metaloproteinaze (MMP) se sekretuju u suzama obolelih od suvog oka.^{52,269-271} Ove proteaze oštećuju "tight-junction" veze između epitelnih ćelija površine, te njihov nivo u suzama ukazuje na stepen oštećenja površnog epitela. Sekretuju se u neaktivnom obliku,

pa je za dijagnostičku metodu važno da detektuje samo nivo aktivne forme ove proteaze. Još jedna metoda koja je prešla iz laboratorije u domen kliničkih testova, zahvaljujući komercijalno dostupnom "point of care" uređaju (InflammaDry®, Rapid Pathogen Screening, Inc, Sarasota, FL, USA) je metoda za određivanje MMP-9.²⁷² Nakon potrebnih 10 minuta analize uzorka suze, ukoliko je nivo MMP-9 iznad 40ng/ml rezultat se označava kao pozitivan.

1.8.2.5.2. Laboratorijska ispitivanja inflamacije površine oka

U domenu laboratorijskog ispitivanja ostalo je određivanje nivoa različitih citokina i hemokina povezanih sa mehanizmom razvoja suvog oka.¹⁷⁴ Neke studije su pokazale povezanost povećane ekspresije HLA-DR, imuno-markera površine oka, sa pogoršanjem suvog oka,³⁷³ dok je kod drugih studija korelacija ovog markera sa kliničkim znacima suvog oka slaba.³⁷⁴

1.8.2.5.2.1. Citologija epitela tarzalne konjunktive

Analiza ćelijskog sastava površne konjunktive kod obolelih od suvog oka, otkriva nam prisustvo zapaljenskih ćelija koje se inače kod zdravih ne vide, ili bar ne u tom broju. Studija Hingoraniya i autora, pokazala je da se leukociti više pozicioniraju u bulbarnoj, nego u tarzalnoj konjunktivi zdravih osoba.²⁷⁵ Najčešće immune ćelije epitela konjunktive su T limfociti (CD3+), zatim makrofagi, dok se neutrofil i po neka B ćelija ređe vide u bulbarnoj i tarzalnoj konjunktivi. Plazma ćelije, mastociti i ćelije prirodne ubice (natural killer - NK) vide se kod zdravih samo u stromi konjunktive.²⁷⁵ U inicijalnom imunom odgovoru kod suvog oka, učestvuju neutrofil, NK ćelije i monociti/makrofagi. U drugoj fazi, nakon prezentacije antigena sa mesta inflamacije antigen prezentujućim ćelijama (APCs) dolazi do formiranja antigen – specifičnih T ćelija.⁶³

Vođeni rastućim interesovanjem za ulogu inflamacije u mehanizmu nastanka suvog oka, Versura i autori su 2009. godine predložili sistem gradiranja inflamacije površine oka, na

osnovu analize citološkog nalaza tarzalne konjunktive dobijene blagim grebanjem (engl. scraping).²⁷⁶ Njihov sistem gradiranja, nazvan Scraping Cytology Score System (SCSS), analizira prisustvo neutrofila, limfocita i monocita u uzorku tarzalne konjunktive. Na osnovu njihovog broja u uzorku, pridodaju se bodovi svakoj od tri vrste ćelija, koje u zbiru ukazuju na stadijum (gradus) suvog oka. Odluka da uzorkuju tarzalnu konjunktivu (središnji deo gornje i donje konjunktive), proističe iz želje da izbegnu uticaj pasivno nakupljenih zapaljenskih ćelija u forniksima, kao i diskomfort koji bi nastao blagim grebanjem eksponirane bulbarne konjunktive. U ovoj studiji rezultate dobijene na osnovu SCSS uporedili su sa koncentracijom inflamatornog citokina Il 6 i serumskog albumina u suzama. Za graničnu vrednost ≥ 4 , između kontrolne grupe i umerenog suvog oka, dobijena je senzitivnost od oko 40%, a specifičnost 87%. Vrednost ROC je bila 0,741. Za graničnu vrednost ≥ 9 , između umerenog i izraženog suvog oka, dobijena je senzitivnost oko 60%, specifičnost 100%, a vrednost ROC 0,803. U razlikovanju kontrolne i grupe sa umerenim suvim okom, njihova metoda je po uspehu bila između metode određivanja Il 6 i serumskog albumina, a za diferencijaciju između grupe umereno suvih i izraženo suvih očju bila je ispred obe po jačini. Konjunktivalna skrejpung citologija je laboratorijska metoda. Relativno je jednostavna, a njenu vremensku zahtevnost možemo oprostiti, ako uzmemo u obzir da je jeftina i izvodljiva u laboratorijama sa bazičnim uslovima.

Iako smo već naglasili da metode merenja inflamacije površine oka ne daju uvid u uzročnik, praćenje efekta terapije i testiranje novih terapijskih modaliteta, koje se danas uglavnom baziraju na antiinflamatornom delovanju, daje ovim metodama poseban značaj.

1.8.2.6. Testovi za ispitivanje promena na kopcima

Inspekcija kapaka se vrši već na početku pregleda, pri čemu značajnije promene u anatomiji, aktivna i pasivna sklopivost kapaka, i frekvenca treptaja se mogu sagledati i bez biomikroskopa. Klinički znaci prednjeg blafaritisa i prisustvo demodex foliculosum uočavaju se špalt lampom. Blagom everzijom gornje i donje ivice kapaka, uočava se zona konjunktive, uz rub koja je najviše izložena trenju prilikom treptaja. Dobila je naziv

"kapačni brisač " (engl. Lid Wiper), a promene u vidu epiteliopatije u ovoj zoni se vidjaju kod suvog oka (Lid Wiper Epitheliopathy- LWE). Ove promene se vizualizuju bojenjem fluoresceinom ili Lissamine green bojom. Češće su na gornjem kapku, mada je u jednoj studiji referisana povezanost LWE donjeg kapka sa simptomima suvog oka kod nosioca kontaktnih sočiva.²⁷⁷ Klasifikuje se najčešće kombinacijom širine i dužine obojene promene.^{260,278,279}

1.8.2.6.1. Ekspresibilnost Mejbomovih žlezda

Sekret Mejbomovih žlezda formira lipidni sloj suznog filma. Njegov izgled, količina i lakoća ekspresibilnosti indirektno ukazuju na stanje i funkciju Mejbomovih žlezda. Neke testove za suzni film, kao što je TFBUT, treba uraditi pre pokušaja ekspresije Mejbomovih žlezda. Ekspresiju vršimo digitalnim pritiskom na kožu, duž ivice kapaka. Kod zdravih, sekret je proziran i na blag pritisak lako izlazi iz orificijuma. Kod postojanja disfunkcije mejbomovih žleza, sa napredovanjem bolesti, sekret gubi prozornost, raste mu viskoznost, dok ne poprimi izgled paste za zube, kada je ekspresija otežana. Postoje različite šeme gradiranja MGD-a, na osnovu broja i lokacije ekspresibilnih žlezda, kao i jačine pritiska koji se mora primeniti za ekspresiju žlezda zahvaćenih oboljenjem.^{134,280}

1.8.2.6.2. Mejbomografija

Mejbomografija dozvoljava uvid u siluetu morfološke strukture Mejbomovih žlezda. Kod prvih uređaja za mejbomografiju evertirani kapci su bili prosvetljeni sa kožne strane belim svetlom, a slika je beležena na crno-beli ili infracrveni film.²⁸¹⁻²⁸³ Najnoviji mejbomografi su mobilni, ručni i multifunkcionalni sistemi koji imaju infracrvene emitujuće diode (LED diode) fiksirane za infracrvene kamere. Ovim uređajima se može snimiti video zapis ili slika. Radi postavljanja dijagnoze MGD, potrebno je nalaz mejbomografije posmatrati u sklopu cele kliničke slike, a ne izolovano.^{25,284-286} Jedan od načina gradiranja nalaza mejbomografije (meiboscore) koriste Arita i autori da uporede pacijente sa MGD i kontrolnu grupu zdravih. Ovaj sistem gradiranja nalaza mejbomografije

u kombinaciji sa simptomima i nalazom abnormalnosti na rubovima kapaka daje senzitivnost od 84,9% i specifičnost od 96,7% u diferencijaciji dve ispitivane grupe.²⁸⁵

1.8.2.6.3. Interferometrija

Ova metoda se bazira na osobini lipidnog sloja suznog filma, da prilikom ekspozicije adekvatnom svetlu formira interferometrijske resaste obrasce. Na osnovu ovih obrazaca i dinamike površnog sloja, interferometrijom se može proceniti debljina lipidnog sloja.²⁸⁷ Olsen je prvi procenio debljinu lipidnog sloja na oko 40 nm, koristeći fotometriju uz špalt-lampu da bi izmerio reflektivnost.²⁸⁸ LipiWiev interferometar (TearScience, Morrisville, NC) je prvi klinički dostupan interferometar koji automatski meri debljinu lipidnog sloja. Za graničnu vrednost od 75 nm ima senzitivnost od 65,8%, a specifičnost 63,4% za detekciju MGD.²⁸⁹

1.8.3. Savremen pristup dijagnozi suvog oka i diferencijalna dijagnoza

Grupa autora je u okviru TFOS DEWS II izveštaja objavila šemu baterije testova za dijagnozu i praćenje suvog oka.¹⁷⁴ Trijažnim pitanjima koja predlažu, olakšava se proces isključivanja drugih oboljenja koja imaju neke od simptoma suvog oka. U diferencijalnoj dijagnozi treba razmišljati o alergijskim konjunktivitisima, bakterijskim, virusnim i hlamidijalnim infekcijama. Neke promene na površini oka, sekundarno dovode do razvoja suvog oka, a usmeravanje na njihovo lečenje dovodi do bolje rezolucije bolesti (ptorigijum, lokalna terapija hroničnih bolesti lekovima sa konzervansom). Isto važi i za poremećaje položaja i anatomije kapaka (ektropijum, enropijum) čije bi hirurško rešavanje dovelo do uspostavljanja homeostaze suznog filma, ili bar smanjilo simptome. Trijažna pitanja imaju za funkciju da identifikuju riziko faktore za razvoj suvog oka, kao što je nošenje kontaktnih sočiva ili usmere pretrage ka određenom tipu suvog oka. Suvoća sluzokože usta i otečene pljuvačne žlezde su karakteristične za Sjögrenov sindrom. Detaljan pregled prednjeg segmenta isključio bi promene na rožnjači uzrokovane traumom, ili promene u prednjoj komori kao posledicu intraokularne inflamacije.

U savremenoj dijagnozi suvog oka, cilj je da se dijagnoza postavi sa jednostavnim i svima dostupnim testovima. Za evaluaciju simptoma, predlažu se OSDI (pozitivan ≥ 13) upitnik ili DEQ-5 (pozitivan ≥ 6). Tri predložena testa su: TBUT (preferira se NIBUT, ali dozvoljava i FTBUT), osmolarnost suza i bojenje površine oka (fluorescein za rožnjaču, lissamine green za konjunktivu i ivicu kapka). Pozitivan skor na upitniku i pozitivan nalaz na jednom od tri predložena testa potvrđuje dijagnozu. Ostali testovi se primenju radi određivanja predominantnog tipa i stadijuma uznapređovalosti suvog oka. Za suvo oko sa smanjenom vodenom komponentom, preporuka je TMH, a za evaporativno suvo oko metode procene disfunkcije mejbomovih žlezda i interferometrija. Ukoliko izraženi simptomi postoje, a klinički testovi su negativni, postoji mogućnost postojanja neuropatskog bola kome je uzrok neko od neuroloških oboljenja. Pacijente sa blagim simptomima, a negativnim znacima, treba pratiti dalje, jer se znaci vidljivi dostupnim kliničkim testovima mogu javiti naknadno. Asimptomatskim pacijentima sa klinički pozitivnim znacima, treba uvesti terapiju i preventivne mere (napr. toaleta rubova kapaka i masaža kod asimptomatske disfunkcije mejbomovih žlezda). Ukoliko je ovom tipu pacijenata smanjena osetljivost površine oka, postoji mogućnost da imaju neurotrofički keratitis, te treba potražiti uzrok i prilagoditi terapiju.

1.9. TERAPIJA SUVOG OKA

Prilikom odluke o započinjanju terapije, važno je imati u vidu koji tip suvog oka pacijent ima, ali i mogućoj kombinacija oba tipa kod istog pacijenta. U literaturi se referiše da se procenat prisustva oba tipa, kod istog pacijenta kreće od 30-70%.²⁹⁰ Pored saveta o sprovođenju preventive (napr. poboljšanje vlažnosti vazduha, prirodna ventilacija mesto klimatizacije), značajno je i smanjenje riziko faktora (izbegavanje kapi sa konzervansima, smanjiti broja sati u toku dana ili prestati sa nošenjem kontaktnih sočiva). Korisnicima računara sa velikim brojem sati korišćenja, objašnjava se benefit treptaja.²⁹¹ U razvoju su softverski program koji stimulišu frekvencu treptaja.²⁹²

Razlika u pristupu lečenja kod dva glavna tipa suvog oka se ogleda u tome što kod suvog oka sa smanjenom vodenom komponentom okosnica terapije je supstitucija, prezervacija i stimulacija suza, dok kod evaporativnog tipa obično stavljamo akcenat na rešavanje disfunkcije mejbomovih žlezda. Kod oba tipa suvog oka, kao i kod mešovitog, sa napredovanjem bolesti, potrebno je uvesti antiinflamatornu terapiju.

Supstitucionna terapija takozvanim "veštačkim suzama" je obično prvi izbor lekara. Postoji veliki izbor artificalnih suza koje su usmerene da nadoknade jedan ili više slojeva suznog filma. Obično se smatraju sigurnim, i neželjeni efekti se retko referišu. Osnovna komponenta im je voda, a razlikuju se po supstancama koje im daju viskoznost. Dok se uticaj hipo- i hiper-osmolarnih suza na suvo oko retko referiše, puno je studija koje izveštavaju o pozitivnom efektu veštačkih suza sa osmoprotektivnim supstancama.²⁹⁰ Hirurško plasiranje mehaničkog rezervoara suza u prednji trbušni zid, kateterom povezanim sa okom,²⁹³ namenjeno je osobama sa Schirmer testom manjim od 1 mm.

Kao supstitucionu terapiju, možemo koristiti i autologi serum, dobijen centrifugiranjem krvi.²⁹⁴ U par radova referisan je pozitivan efekat primene alogenog seruma,^{295,296} kao i seruma pripremljenog iz pupčanika,²⁹⁷ a oba se sugerišu kod suvog oka u sklopu sistemske inflamatorne bolesti. Acetilcistein je mukolitik sa osobinama antioksidansa, koji može dovesti do poboljšanja simptoma kod filamentoznog keratitisa, ali ne obavezno i kliničkih znakova.^{298,299}

Najčešće primenjivan način prezervacije suza je okluzija čepićima za suzne tačkice. Absorbujući čepići su na bazi kolagena,³⁰⁰ dok su neabsorbujući uglavnom na bazi silikona i različitog su dizajna.^{301,302} Postoji bojazan, ali ne i dokazi, da bi okluzija punktuma u prisustvu inflamacije na površini oka, dovela do produženog prisustva inflamatornih citokina u preostalim suzama.³⁰³ Savetuje se primena antiinflamatorne terapije pred instaliranje čepića. Referisane komplikacije su vezane za promenu položaja čepića i mehaničku iritaciju.²⁹⁰ Ervin i autori su zaključili da čepići za suzne tačkice smanjuju simptome i znake suvog oka, ali njihova prednost u odnosu na druge modalitete lečenja nije

značajna.³⁰⁴ Hirurške tehnike koje se koriste za trajno zatvaranje suznih tačkica su: termalna okluzija (kauterizacija, dijatermija, argon laser), okluzija graftom konjunktive, suturiranje suzne tačkice, ekstirpacija čitavog suznog kanalikula, podvezivanje suznog kanalikula. Pozitivan efekat naočara sa funkcijom vlažne komore kod pacijenata sa suvim okom je sporadično referisan.^{305,306} Studija o uticaju lokalnog ovlaživača vazduha, na simptome i kvalitet suznog filma kod osoba koje rade za računarom, pokazala je pozitivan uticaj.³⁰⁷

Među topikalnim sekretogogima, postoje oni koji stimulišu vodenu komponentu, mucinsku komponentu ili lipide suznog filma.^{290,308,309} Od oralnih sekretogoga u upotrebi su pilokarpin i cevimelin. Indikovani su kod suvog oka u sklopu Sjögren sindroma, međutim njihova efikasnost se pokazala značajnijom kod smanjenja simptoma suvih usta, nego suvog oka.^{310,311}

Terapija disfunkcije mejbomovih žlezda sastoji se u korišćenju veštačkih suza sa lipidima (nanoemulzije), toplih kompresa kućne izrade ili komercijalno dostupnih aparata za grejanje kapaka i higijene. Samo kratkotrajna primena lokalnih antibiotika se savetuje u slučaju prednjeg blefaritisa.³¹² Efekat lokalnog azitromicina u terapiji blefaritisa je više antiinflamatoran, nego antibakterijski.³¹³ Iako postoje uređaju koji obezbeđuju simultano grejanje kapaka i ekspresiju kanala mejbomovih žlezda (LipiFlow®TearScience, Morrisville, NC, USA),³¹⁴ u praksi je i dalje rasprostranjena forsirana digitalna ekspresija. Ukoliko se prvobitni položaj kapaka (entropion, ektropion, retrakcija, lagofthalmus) ne može hirurški uspostaviti, pored tarzorafije,³¹⁵ simptomi suvog oka zbog povećane ekspozicije se mogu ublažiti terapijskim mekim kontaktnim sočivom.²⁹¹ Rigidna skleralna sočiva ostvaruju svoj efekat ne samo štiteći eksponiranu površinu već i čuvajući suze između površine oka i sočiva. Skorašnje studije referišu uspeh rigidnih skleralnih sočiva u tretiranju suvog oka,³¹⁶ ali i moguće komplikacije.³¹⁷

Veliki broj radova, uključujući i registrovane kliničke studije, pokazao je povoljan efekat različitih lokalnih kortikosteroidnih kapi na suvo oko.³¹⁸⁻³²⁸ Zbog dobro poznatih neželjenih efekata, u vidu skoka očnog pritiska i razvoja katarate, preporučuje se samo

kratkotrajna primena.³²⁹ Razmatrana je upotreba manje potentnih kortikosteroidnih lekova (fluorometolon, loteprednol),³³⁰⁻³³² dok upotrebu nesteroidnih antiinflamatornih lekova u terapiji suvog oka ne bi preporučili, jer dovode do smanjene osetljivosti rožnjače i mogućeg topljenja.^{333,334} Kratkotrajnom upotrebom kortikosteroida na početku terapije, pre uvođenja ili u kombinaciji sa ciklosporinom, brže se postiže oslobađanje od simptoma i redukcija znakova suvog oka.³²⁵ Dozvolu za upotrebu u terapiji suvog oka u različitim zemljama sveta imaju imunomodulatori: ciklosporin (kao 0,05% rastvor u SAD, kao 0,1% rastvor u Evropi), takrolimus otkriven u Japanu (kao 0,03% rastvor), i lifitegrast (kao 5% rastvor u SAD).²⁹⁰ Postoji još veliki broj supstanci sa potencijalnim antiinflamatornim i imunomodulatornim efektom, ali je njihova moguća primena u terapiji suvog oka još uvek u fazi ispitivanja. Povoljno dejstvo tetraciklina i njegovih analoga na disfunkciju mejbomovih žlezda i prednji blefaritis udružen sa suvim okom, ostvaruje se smanjenjem lipolitičkih egzoenzima bakterija i inhibicijom produkcije lipaze.³³⁵⁻³³⁷ Njihov drugi efekat, antiinflamatorni, ostvaruju kroz inhibiciju kolagenaza, fosfolipaza A2, nekih MMP-a, smanjenjem produkcije Il-1 i TNF-a.³³⁸⁻³⁴⁰ Za razliku od azitromicina, ne utiču na diferencijaciju i akumulaciju lipida u Mejbomovim žlezdama.³⁴¹ U radovima koji porede sistemsku upotrebu doksiciklina i lokalnu upotrebu azitromicina, poslednji se pokazao bolji u smanjenju kliničkih znakova suvog oka, a prednost mu je i izbegavanje sistemskih neželjenih efekata³⁴²⁻³⁴⁵

Amnionske membrane se pored upotrebe u hirurgiji pterigijuma, mogu iskoristiti za pokrivanje perzistentnih defekata koji prate neke posebne forme suvog oka.²⁹⁰ U hirušku terapiju suvog oka spada i transplantacija pljuvačnih žlezda, a najbolji efekat se dobio transplantacijom submandibularne žlezde.^{346,347}

Povoljan efekat esencijalnih masnih kiselina, omega-3 i omega-6 na bolest suvog oka se referiše u brojnim radovima.³⁴⁸⁻³⁵³ Velika multicentrična studija (DREAM study) koja ima za cilj da ispita efekat omega-3 kiseline na suvo oko, i predloži sigurnu dozu suplementa je u završnoj fazi.²⁹⁰

Napredak u spoznaji mehanizma nastanka bolesti suvog oka, ali i tehnička dostignuća dovela su do toga da neke laboratorijske metode pređu u domen kliničkih. Njihova mogućnost skrininga u opštoj populaciji, tj senzitivnost kao i dostupnost širokom krugu lekara-oftalmologa ostaje pod znakom pitanja. U dijagnozi suvog oka i dalje ne postoji jedan test ili grupa koja bi bila „zlatni standard”, što čini ispitivanja dijagnostičke validnosti starih i novih testova, komplikovanim.

LIPCOF, TMH i fering suza su jednostavni i dostupni testovi. Preporučuju se kao potencijalno dobri testovi za skrining suvog oka. U TFOS DEWS II izveštaju, LIPCOF je ubrojan u testove koji ukazuju na oštećenje površine oka, TMH ukazuje indirektno na volumen suza, a fering suza spada u testove koji ukazuju na sastav suza, te korelira sa osmolarnošću. LIPCOF, TMH meren na biomikroskopu i fering suza su zapravo tehnološki manje zahtevna varijanta prve linije dijagnostičkih testova u savremenoj dijagnostici. Kombinacija kliničkih testova po Kopenhagen kriterijumima, koja je kreirana za potrebe otkrivanja suvog oka kod Sjögren sindroma,³⁵⁴ se pokazala dobro i u dijagnostici suvog oka drugih podtipova. Ovu grupu testova sačinjavaju: FTBUT, Schirmer I i bojenje površine Rose Bengal bojom. Iako se ne smatraju prvom linijom po savremenim shvatanjima, naše dugogodišnje iskustvo sa izvođenjem i interpretacijom rezultata ovih testova nas je navelo da kliničku dijagnozu u našem radu baziramo na njima. Za procenu inflamacije površine oka, kao laboratorijski test iskoristili smo citologiju epitela tarzalne konjunktive (conjunctival scraping citology), zbog visoke specifičnosti u postavljanju dijagnoze suvog oka, kao i relativno jednostavnom izvođenju u uslovima postojanja bazične laboratorije.

Pregledom literature ustanovili smo da LIPCOF, TMH i fering suza do sada nisu upoređivani sa kliničkom dijagnozom baziranom na Kopenhagen kriterijuma. Takođe, validnost kombinacija Kopenhagen kriterijum testova kao celine sa predloženim skrining testovima, nije procenjivana upoređivanjem sa inflamacijom merenom uz pomoć skrejpinga konjunktive. Smatramo da bi rezultati dobijeni upoređivanjem, značajno unapredili kvalitet naše dijagnostike suvog oka, pogotovo u domenu skrininga suvog oka.

2. CILJ RADA

Cilj našeg rada je da sve kliničke testove korišćene u našem radu:

- 1) LIPCOF
- 2) visina meniskusa suza
- 3) Ferning suza
- 4) bojenje površine oka Rose bengalom,
- 5) Schirmer I
- 6) FTBUT

kao i njihove kombinacije, koreliramo međusobno i uporedimo sa laboratorijskim zlatnim standardom – citologijom konjunktive dobijene metodom "skrejpinga". Odredićemo njihovu senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost, kao i njihovu sposobnost da prepoznaju različite stadijume bolesti suvog oka.

Naša radna hipoteza je da su LIPCOF, visina meniskusa suza i fernig suza dobri testovi za skrining suvog oka. Jednostavni su za izvođenje i dostupni većini oftalmologa, a upoređivanjem sa drugim testovima, želimo da dokažemo da imaju visoku senzitivnost potrebnu za skrining ove bolesti

3. METODOLOGIJA

3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja

Istraživanje po tipu studije preseka sprovedeno je na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, tokom 2012. i 2013. godine.

3.2. Ispitanici

Analizirali smo rezultate 100 ispitanih pacijenata (200 očiju), od toga 88 žena i 12 muškaraca. Prosečna starost \pm SD bila je $50,17 \pm 16,74$. Ukupno smo ispitali i pregledali 115 uzastopnih pacijenata koji su ispunili kriterijume uključenja u studiju, ali zbog nepristajanja da im se uradi skreping konjunktive ili nemogućnosti očitavanja rezultata, uzeli smo u obzir samo rezultate kompletiranih pretraga. Osamdeset pacijenata koji čine eksperimentalnu grupu u našem radu, je upućeno na Kliniku za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije sa drugih klinika i instituta u sklopu ispitivanja za Sjögrenov sindrom (30), kao i od strane nadležnih oftalmologa zbog simptoma koji su upućivali na suvo oko (50). Kontrolnu grupu činilo je 20 pacijenata u pripremi za operaciju katarakte, a bez simptoma suvog oka. Kriterijumi za neključivanje u studiju su bili operacije u prethodnih godinu dana, nošenje kontaktnih sočiva, lokalna oftalmološka terapija (sa izuzetkom veštačkih suza, koje su trebale da se isključe 8 sati pre ispitivanja), entropion, ektropion ili drugi poremećaji sa sklopivošću kapaka, alergije i prednji blefaritis. Dijagnoza Sjögrenov sindroma, postavljena je naknadno, od strane lekara drugih specijalnosti koji su pacijente uputili na oftalmološka testiranja, a na osnovu revidiranih internacionalnih kriterijuma (American-European Community criteria).¹⁸⁴ Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svih 100 pacijenata je potpisalo pristanak da učestvuju u studiji.

3.3. Dijagnostički testovi i upitnici

Sproveli smo sledeće kliničke testove: Shirmer bez anestezije (Shirmer I), vreme prekida suznog filma bojenog fluoresceinom (FTBUT), bojenje površine oka Rose Bengal bojom (RB), kao i inspekciju nabora konjunktive paralelnih ivici kapka (LIPCOF), merenje visine meniskusa suza (TMH) i test ferning suza (TF). Učinjena je inspekcija kapaka na prisustvo disfunkcije mejbomovih žlezda. Takođe smo uradili skrejping tarzalnih konjunktiva radi utvrđivanja stepena inflamacije na površini oka. Simptome smo analizirali uz pomoć Ocular Surface Disease Index (OSDI) upitnika (Prilog 1), kao i McMonnies upitnika (Prilog 2), koje su ispitanici sami ili uz pomoć ispitivača popunili.

3.4. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze i gradiranje težine bolesti

U našoj studiji za potvrdu dijagnoze suvog oka kod ispitivanih pacijenata, koristili smo rezultate 3 klinička testa. Ova grupa testova, Shirmer I, FTBUT i RB predstavlja oftalmološki deo testiranja za postavljanje dijagnoze Sjögren sindrom po Kopenhagen kriterijumima.³⁵⁴ Od 100 pacijenata čije smo rezultate analizirali, kod 80 smo postavili dijagnozu suvog oka. Dijagnoza je potvrđena ukoliko su kod jednog ili oba oka 2 od navedena 3 testa pozitivni. Imajući u vidu da smo posebno analizirali oba oka, našli smo da je 139 očiju bilo suvo, dok kod preostalih 61 bolest nije potvrđena. Procenili smo stepen izraženosti suvog oka prema DEWS izveštaju³ o sistemu gradiranja od 1-4 (Tabela 1).

Tabela 1- Stadijumi bolesti suvog oka po DEWS sistemu³

Gradusi	1	2	3	4
Neprijatnost, izraženost i frekvencija	Blaga i/ili povremena; pojavi se u lošim uslovima sredine	Umerena povremena ili hronična, sa ili bez loših uslova sredine	Izražena česta ili konstantna neuslovljena lošim uslovima sredine	Izražena i/ili onesposobljavajuća i konstantna
Vidni simptomi	Bez ili povremeno blagi zamor očiju	Dosadni i/ili ograničavajući povremeni	Dosadni, hronični i/ili konstantni ograničavajući	Konstantni i potencijalno onesposobljavajući
Konjunktivalna hiperemija	Nema je ili je blaga	Nema je ili je blaga	+/-	+ /++
Bojenje konjunktive	Nema ga ili je blago	Varijabilno	Umereno do značajno	Značajno
Bojenje rožnjače (izraženost/lokacija)	Nema ga ili je blago	Varijabilno	Značajno centralno	Izražene tačkaste erozije
Znaci na rožnjači i u suzama	Nema ih ili su blagi	Malo debrisa, snižen meniskus	Filamentozni keratitis, mucus se valja, povećanje debrisa u suzama	Filamentozni keratitis, mucus se valja, povećanje debrisa u suzama, ulceracije
Kapak/Mejbomove žlezde	MGD prisutna varijabilno	MGD prisutna varijabilno	Česta	Trihijaza, keratinizacija, simblefaron
FTBUT (sec)	varijabilno	≤10	≤5	momentalno
Schirmer (mm/5min)	varijabilno	≤10	≤5	≤2

MGD – disfunkcija Mejbomovih žlezda (engl. meibomian gland disfunction), FTBUT – vreme prekida suznog filma bojenog fluoresceinom (fluorescein tear breakup time), - nije prisutno, +blago, ++umereno

Gradiranje suvog oka po DEWS-u, podrazumeva svrstavanje očiju pacijenta u određeni gradus bolesti, prema rezultatima više testova i simptoma. U našoj studiji, kada bi vrednosti merenih testova ukazivali na 2 različita gradusa, oko bi ubrojali u onu grupu kojoj pripada po većem broju testova. Broj očiju u različitim gradusima bolesti prikazan je u Tabeli 2.

Tabela 2 – Distribucija očiju po stadijumima bolesti na osnovu DEWS sistema 1-4

Izraženost suvog oka	Broj očiju u grupi	Procenat %	Kumulativni procenat%
0	37	18.5	18.5
1	54	27.0	45.5
2	75	37.5	83.0
3	23	11.5	94.5
4	11	5.5	100.0

3.5. Način izvođenja testova

Svi testovi su izvedeni u okviru jednog pregleda, u jutarnjim časovima i od strane 2 ispitivača. Testovi su rađeni po redosledu od najmanje ka više invazivnim. Prvo smo merili TMH i LIPCOF na biomikroskopu. Registrovali smo vrednosti TMH od 0,3mm,0,2mm, 0,1mm i manje od 0,1mm, uz pomoć milimetarske skale za sužavanje snopa svetla kroz procep lampe. Kod LIPCOF testa,uzeli smo u obzir nalaz nabora konjunktive temoralno od mesta spoja donjeg limbusa i ivice kapka. Registrovali smo sledeće vrednosti: nema nabora bulbarne konjunktive uz donji rub, pola nabora, jedan nabor manji od 0,2 mm visine, 2 nabora do 0,2mm visine, 3 ili više nabora preko 0,2 mm visine (Tabela 3). Ovakvo rangiranje, iako slično najčešće korišćenom, opisanom od strane Höh-a i saradnika,²⁵⁸ ima dve razlike. Umesto termina normalna visina meniskusa, koristili smo 0,2 mm kao granicu između dva gradusa. Takođe smo podelili gradus 1 od ukupno 3 gradusa po Höh-u na dva;

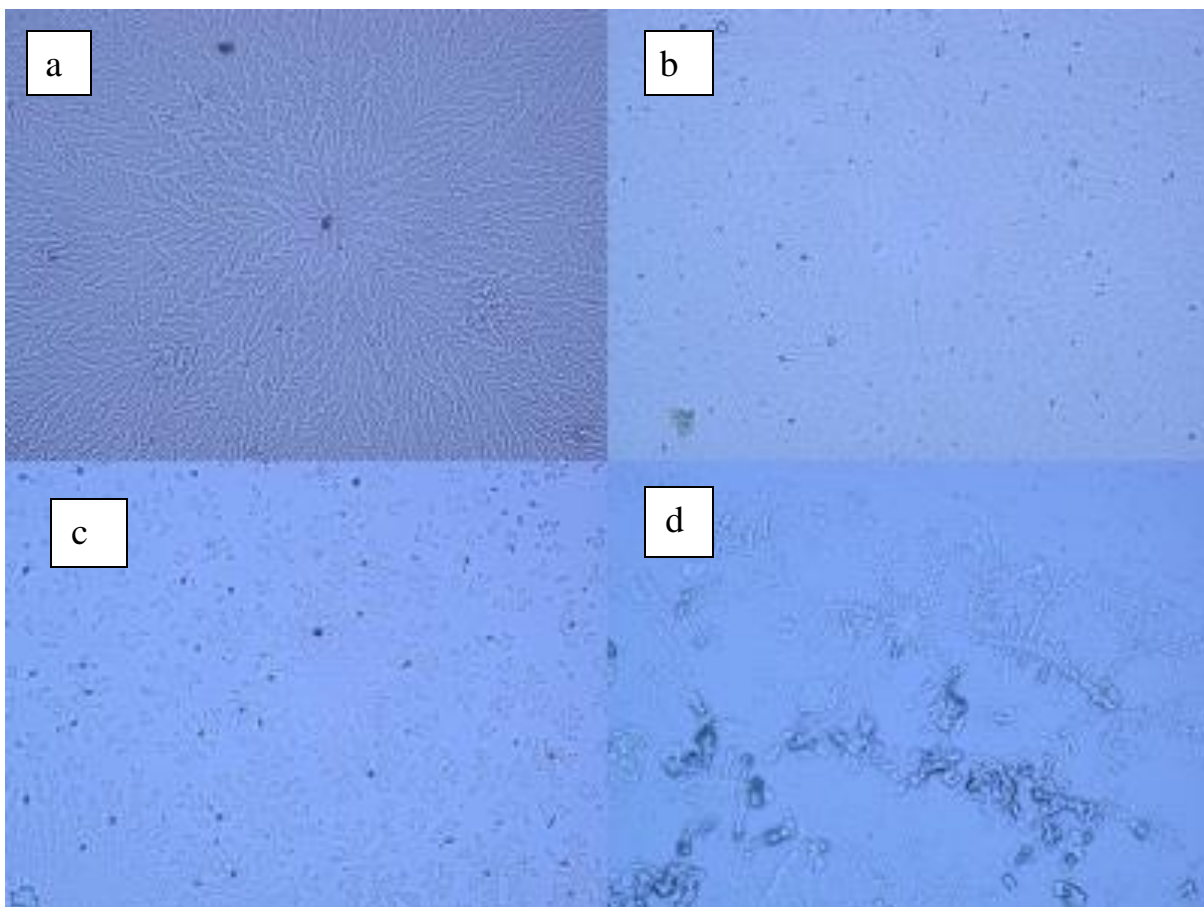
time smo dobili 4 gradusa sa pozitivnim nalazom, radi lakšeg koreliranja sa gradusima bolesti po DEWS-u.

Tabela 3- Gradiranje LIPCOF testa u radu

Gradusi LIPCOF	Opis nalaza
0	Nema nabora konjunktive
1	Pola nabora konjunktive
2	1 nabor do 0,2 mm visine od ivice kapka
3	2 nabora do 0,2 mm visine od ivice kapka
4	Više nabora preko 0,2 mm visine od ivice kapka

Nakon što su naši pacijenti odgovorili na pitanja iz oba upitnika, uradili smo Shirmer I test. Schirmer papirić, presavijen u predelu ureza, zakačen je za lateralni deo donjeg kapka oba oka. Ispitanici su zamoljeni da drže oči zatvorenim 5 minuta. Po isteku vremena izmerena je dužina ovlaženog dela papirića, od ureza na dole, a granična vrednost je bila $\leq 10\text{mm}/5\text{min}$. Posle kratke pauze urađen je test ferning suza.

TF je izveden tako što smo uzeli uzorak suze iz donjeg forniksa uz pomoć Eppendof automatske mikropipete sa vrhovima od 1-10 μl za jednokratnu upotrebu. Uzeti uzorak suze je zatim prebačen na čistu providnu pločicu i ostavljen da se osuši 10 minuta na vazduhu. Uzorak na pločici je posmatran pod fazno kontrastnim svetlosnim mikroskopom pod uveličanjem od 20X i 40X, a nalaz analiziran prema Rolandovoj skali gradiranja. Ova klasifikacija podrazumeva 4 različita načina grananja suze, pri čemu je u prvom gradu šara grananja najpravilnija i gusta, a u poslednjem je grananje oskudno i postoje prazne zone. Gledajući fotografije različitih načina grananja po Rolandu,²⁴⁰ uzorcima suza naših pacijenata dodelili smo odgovarajuće graduse. (Slika 1a,b,c,d)



Slika 1 – Gradusi grananja suza kod naših pacijenata, po uzoru na Rolandovu klasifikaciju
a) Gradus 1, b) Gradus 2, c) Gradus 3, d) Gradus 4

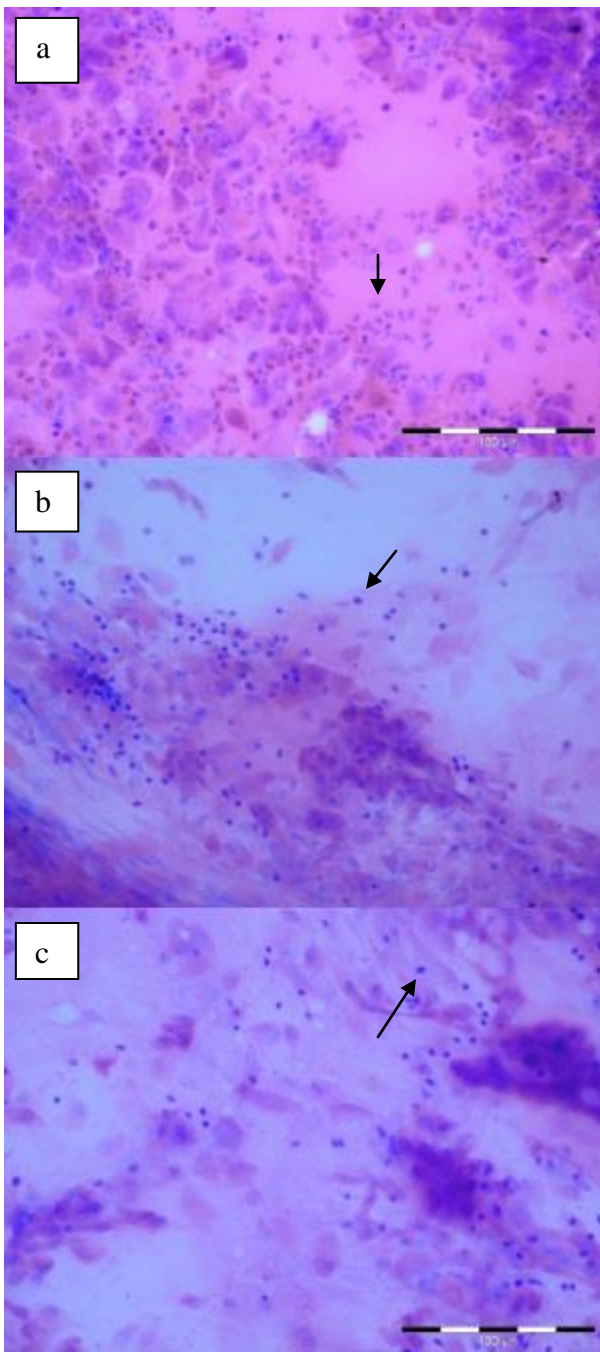
Za izvođenje FTBUT testa aplikovali smo na konjunktivu natrijum fluorescein uz pomoć impregniranog papirića. Prosek 3 merenja vremena, isteklog između treptaja i pojave prve tamne mrlje u suznom filmu, uzet je za vrednost testa. Granična vrednost koju smo koristili je ≤ 10 sec. Tačkasto bojenje površine oka Rose Bengal bojom, nakon topikalne anestezije, gradirano je po van Bijsterveld sistemu,²²⁵ a granična vrednost je bila ≥ 4 . Tada je učinjena evaluacija za procenu disfunkcije mejbomovih žlezda, na osnovu stanja orificijuma i ekspresibilnosti izvodnih kanala.

Nakon svih kliničkih testova, izveden je skrejpung gornje i donje tarzalne konjunktive hokej nožem u lokalnoj anesteziji. Uzorci su fiksirani i obojeni Mejs Grimvald Gimzom, a zatim pregledani pod fazno-kontrastnim mikroskopom pod uveličanjem od 40x. Stepenn inflamacije je rangiram prema prisustvu neutrofila, limfocita i monocita (Slika 2a,b,c)u ukupno 50 mikroskopskih polja, a na osnovu Skrejpung citološkog sistema bodovanja (Scraping Cytology Scoring System) koji su objavili Versura i saradnici.²⁷⁶ Način bodovanja prikazan je u Tabeli 4.

Tabela 4 – Sistem za bodovanje inflamacije kod konjunktivalne skrejpung citologije²⁷⁶

Tip ćelije	Pod-skorovi				
	0	1	2	3	4
Neutrofili	0	1-20	21-50	51-100	>100
Limfociti	0	1-10	11-30	31-50	>50
Monociti	0	1-10	11-30	31-50	>50

Kada se saberu bodovi sve tri vrste ćelija, dobijeni na osnovu njihovog absolutnog broja u pregledanim uzorcima, dobijamo konjunktivalni skrejpung skor oka čiji smo uzorak konjunktive pregledali. Ukupan skor ≥ 4 je granična vrednost. Maksimalan broj bodova je 12.



Slika 2 – Nalaz inflamatornih ćelija u razmazu tarzalne konjunktive naših pacijenata; a) neutrofili segmentiranih jedara prisutni u velikom broju; b) limfociti sa jedrom koje ispunjava skoro čitavu ćeliju; c) monociti sa bubrežastim nesegmentiranim jedrom

3.6. Statističke analize

Analizirali smo mogućnost svakog od korišćenih testova da razlikuje suvo oko od zdravog, uz pomoć Student-t testa (statistička značajnost $p < 0,01$). Uporedili smo svaki klinički test, kao i kombinacije Kopenhagen kriterijum test-grupe i LIPCOF, TMH i TF, sa rezultatima skrejpjng skorom procenjene inflamacije. Izračunali smo njihovu senzitivnost, tj. procenat bolesnika koji su datim testom ili kombinacijom testova korektno identifikovani kao oboleli, i specifičnost, tj. procenat zdravih koji su korektno identifikovani da nisu oboleli. Prikazali smo i pozitivnu (PPV) i negativnu prediktivnu vrednost (NPV), tj proporciju stvarno obolelih među onima koji su pozitivni na testu i stvarno zdravih među ispitanicima sa negativnim rezultatom testa. Za testove koji su nas posebno zanimali, LIPCOF, TMH i TF, izračunali smo senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV u odnosu na kliničku dijagnozu suvog oka, dobijenu na osnovu Kopenhagen kriterijum test grupe. Poredeći rezultate skrejpjnga sa kliničkom dijagnozom postavljenom Kopenhagen kriterijum test grupom, izkalkulisali smo ROC (receive operating characteristic) krivu skrejpjnga. Na osnovu rezultata, analizirali smo mogućnost skrejpjng skor citologije da prepozna inflamaciju po gradusima u našem radu.

Koristeći One way ANOVA i Post-hoc test, procenili smo sposobnost kliničkih testova da prepoznaju bolest u različitim stepenima izraženosti. Za korelaciju svih testova i upitnika, koristili smo Pearsonov koeficijent korelacije r . Rezultati oba upitnika su poređeni sa rezultatima kliničkih testova i skrejpjng scora lošijeg oka. Uporedili smo rezultate testova i upitnika između grupe ispitanika do 60 godina, i onih preko 60. Uporedili smo prosečnu starost grupe sa suvim očima i kontrolne grupe Student t-testom, a zastupljenost polova po grupama χ^2 testom.

Po naknadnom dobijanju potvrde dijagnoze Sjögren sindroma, ovu grupu smo uporedili sa preostalima iz eksperimentalne grupe. Značajnost razlike u prisustvu disfunkcije mejbomovih žlezda između Sjögren i ne-Sjögren grupe, ispitali smo χ^2 testom.

Podaci su statistički obrađeni SPSS programom, verzija 20 (IBM Corp. Released 2011.
IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk, NY: IBM Corp).

4. REZULTATI

4.1. Rezultati dijagnostičkih testova

Svi klinički testovi koje smo koristili u radu razlikovali su visoko statistički značajno suve oči od zdravih ($p < 0,01$). Srednja vrednost parametara merenih korišćenim testovima, i statistička značajnost razlike između suvih i zdravih očiju je prikazana u Tabeli 5.

Tabela 5 – Rezultati kliničkih testova grupe suvih očiju i grupe zdravih očiju

Klinički test	Srednje vrednosti suvih očiju	CI 0,95	Srednje vrednosti zdravih očiju	CI 0,95	t	p
Schirmer I	15,61	±1,469	25,125	±1,989	-7,74	<0,0001
FTBUT	5,08	±0,457	10,6	±0,573	-11,47	<0,0001
RB	3,38	±0,385	0,35	±0,212	13,82	<0,0001
TMH	0,11	±0,008	0,165	±0,019	-5,34	<0,0001
LIPCOF	1,41	±0,117	0,625	±0,222	6,26	<0,0001
TF	2,52	±0,137	1,5789	±0,212	7,52	<0,0001

CI-interval pouzdanosti, t–vrednost Student t test, p je visoko značajno na nivou $< 0,01$

FTBUT–vreme prekida suznog filma bojenog fluoresceinom (engl. fluorescein tear breakup time), RB–test bojenja površine oka rose Bengal bojom, TMH–visina meniskusa suza (engl. tear meniscus height), LIPCOF – Nabori konjunktive paralelni kapku (engl. Lid-Parallel Conjunctival Folds), TF–test grananja suze (engl. Tear ferning)

Od svih kliničkih testova koje smo uporedili sa konjunktivalnim skrejpning skorom, FTBUT kao samostalan test je imao najveću senzitivnost (96,6%). Od testova koji su nas prevashodno zanimali, LIPCOF i TMH takođe su imali visoku senzitivnost, 92,2% i 80,9%. Senzitivnost ferninga suza bila je 59,6%. Najveću specifičnost našli smo kod RB testa i to 93,2%. Visoku specifičnost pokazao je Schirmer I test, 89,9%. Relativno visoku

specifičnost iskazali su TF i FTBUT, 84,5% i 78,0%. LIPCOF i TMH iskazali su nisku specifičnost u našem radu (33,9% i 44,1%).

Kopenhagen kriterijum test grupa, u poređenju sa konjunktivalnim skrejpung skorom, pokazala je senzitivnost od 83,7% za graničnu vrednost skrejpung skora ≥ 4 . Ista grupa testova kao celina mogla je da isključi oboljenje kada je konjunktivalni skrejpung negativan na inflamaciju (skrejpung skor < 4) u 64,4% slučajeva.

Podela pacijenata na mlađe i starije od 60 godina, pokazala je da je Kopenhagen kriterijum test grupa ima veću specifičnost i senzitivnost u grupi starijih od 60 godina. Senzitivnost je bila 93,2%, a specifičnost 66,7%. Za grupu do 60 godina starosti, senzitivnost je bila 79,4%, a specifičnost 64,0%.

Dodajući Kopenhagen kriterijum test grupi, jedan po jedan od testova koji su nas interesovali, primetili smo da je kombinacija sa TF testom u obe starosne grupe posmatrane zajedno, blago smanjila senzitivnost na 79,5% (manja za 4,3%), ali dala porast specifičnosti na 73,7% (više za 9,3%). Za grupu ispitanika starijih od 60 godina, dodavanje TF testa Kopenhagen kriterijum test grupi, dalo je još značajnije rezultate, tj. poboljšana je senzitivnost i specifičnost. Senzitivnost kombinacije sa TF testom bila je 97,5% (bolja za 4,3%), a specifičnost 77,8% (bolja za 11,1%).

Kombinacije Kopenhagen kriterijum test grupe sa LIPCOF i TMH testom pojedinačno i zajedno, ni jednoj starosnoj grupi nisu dale poboljšanje odnosa senzitivnosti i specifičnosti. PPV, NPV, senzitivnost i specifičnost svih kliničkih testova i njihovih značajnih kombinacija prikazani su u Tabeli 6.

Tabela 6 – Senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost kliničkih testova i njihovih kombinacija u poređenju sa inflamatornim skorom, dobijenim skrejpingom konjunktive

	FTBUT	RB	Sh I	LIPCOF	TMH	TF	CC	CC \leq 60	CC >60	CC+TF	CC+TF \leq 60	CC+TF >60
Se(%)	93,6	45,4	41,1	92,2	80,9	59,9	83,8	79,4	93,2	79,5	72,9	97,5
Sp(%)	77,9	93,2	89,8	33,9	44,1	84,5	64,4	64,0	66,7	73,7	71,8	77,8
PPV	0,91	0,94	0,91	0,77	0,78	0,89	0,62	0,62	0,67	0,61	0,57	0,88
NPV	0,85	0,42	0,39	0,65	0,49	0,48	0,71	0,81	0,77	0,70	0,81	0,77

Se – senzitivnost testa, Sp – specifičnost testa, PPV – pozitivna prediktivna vrednost, NPV – negativna prediktivna vrednost, FTBUT – vreme prekida suznog filma bojenog fluoresceinom (engl. flurescein tear break up time), RB – test bojenje površine oka Rose bengal bojom, Sh I – Shirmer I, LIPCOF – nabori konjunktive paralelni ivici kapka (engl. lid- parallel conjunctival folds), TMH – visina meniskusa suza (engl. tear meniscus height), TF – tets grananja suze (engl. tear ferning), CC – grupa testova za suvo oko po Kopenhagen kriterijumima, CC(\leq 60) - Kopenhagen kriterijum test grupa kod pacijenata do 60 godina starosti, CC(>60) - Kopenhagen kriterijum test grupa kod pacijenata starijih od 60 godina, CC+TF –Kopenhagen kriterijum test grupa+test grananja suza, CC+TF(\leq 60) - Kopenhagen kriterijum test grupa+test grananja suza u grupi do 60 godina , CC+TF(>60) - Kopenhagen kriterijum test grupa+test grananja suza u grupi starijih od 60 godina

Odnos senzitivnosti i specifičnosti LIPCOF, TMH i TF testa prema kliničkoj dijagnozi suvog oka (Tabela 7), bio je sličan kao i prilikom poređenja sa konjunktivalnim skrejping skorom.

Tabela 7 - Senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost LIPCOF, TMH i TF testa u odnosu na kliničku dijagnozu suvog oka po Kopenhagen kriterijumima

	LIPCOF	TMH	TF
Se(%)	92,8	83,5	59,1
Sp(%)	34,4	49,2	82,7
PPV	0,76	0,79	0,89
NPV	0,68	0,57	0,47

Se – senzitivnost testa, Sp – specifičnost testa, PPV – pozitivna prediktivna vrednost, NPV – negativna prediktivna vrednost, , LIPCOF – nabori konjunktive paralelni ivici kapka (engl. lid- parallel conjunctival folds), TMH – visina meniskusa suza (engl. tear meniscus height), TF – tets grananja suze (engl. tear ferning)

Rezultatima poređenja konjunktivalnog skrejping skora i kliničke dijagnoze baziranje na Kopenhagen kriterijum test grupi izkalkulisali smo ROC krivu za konjunktivalni skrejping. Oblast ispod krive bila je 0, 817, što ukazuje da konjunktivalna skrejping citologija ima dobru preciznost (Figura 1).

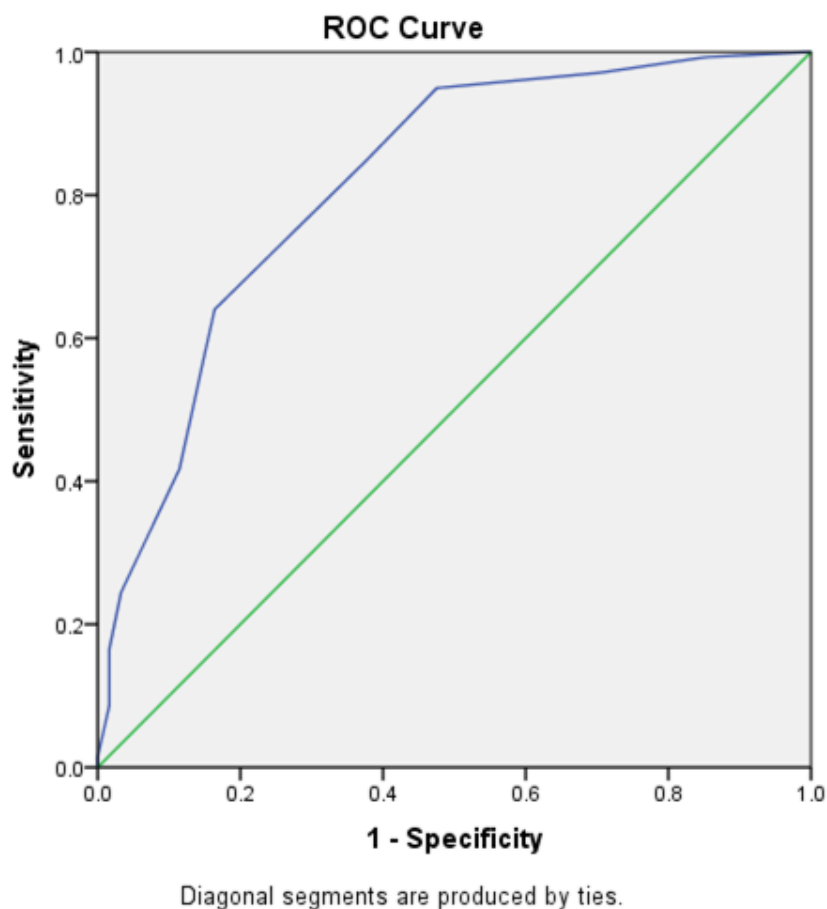
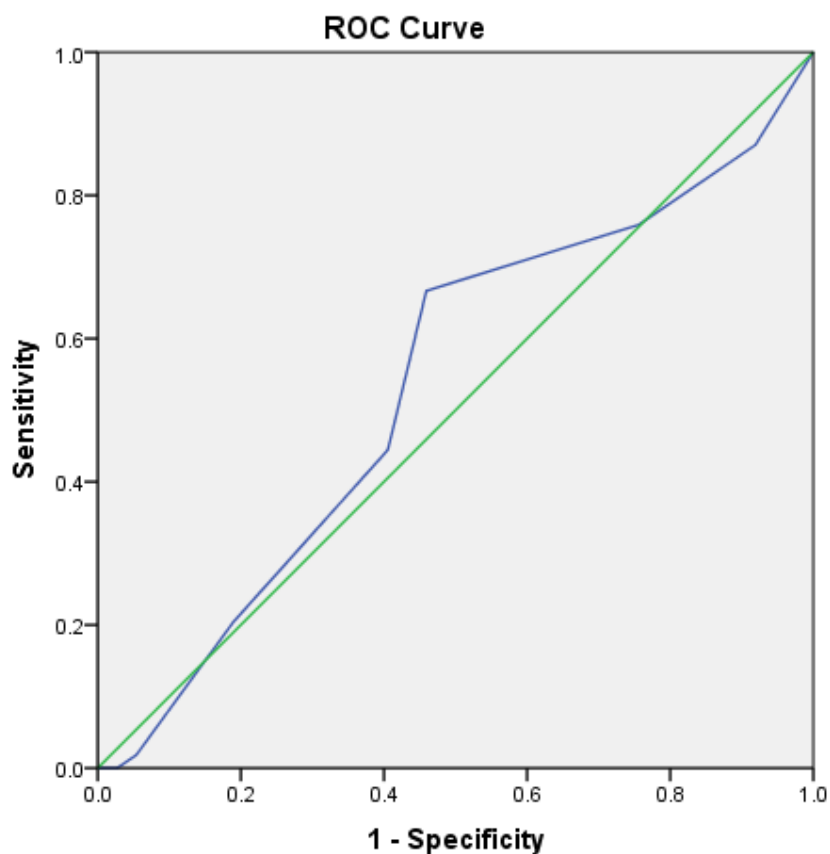


Figura 1 – ROC (engl. Receiver operating characteristics) kriva konjunktivalnog skrejpina Oblast ispod krive plave boje (engl. area under the curve) je 0.817. Približavanje plave krive gornjem levom uglu dijagrama ukazuje na jačinu dijagnostičkog testa. Što je kriva bliža gornjem levom uglu, oblast ispod krive je veća, kao i jačina testa.

Nadalje smo ustanovili jačinu konjunktivalnog skrejpina skora da rasponzna pojedine graduse suvog oka u našem radu. Mera jačine skrejpina citologije da razlikuje normalne i blage forme suvog oka, iz gradusa 1 po DEWS-u, bila je mala. Oblast ispod ROC krive u ovom slučaju bila je samo 0,535, tj. šansa testa da razlikuje zdravo od početnog suvog oka bila je oko 50% (Figura 2).



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 2 - ROC (engl. Receiver operating characteristics) kriva konjunktivalnog skrejpinga za razlikovanje kontrolne grupe od gradusa 1

Kada smo poredili zdrave oči sa očima koje su pripadale gradusu 2 po DEWS-u, jačina skrejpinga je bila dobra. Oblast ispod ROC krive bila je 0,817, za graničnu vrednost 3.5. Senzitivnost testa za razlikovanje ove dve grupe bila je 91%, a specifičnost 60% (Figura 3). Jačina skrejping citologije konjunktive kao testa bila je odlična pri poređenju grupa gradusa 2 i gradusa 4 po DEWS-u. Oblast ispod ROC krive je bila 0,951, za graničnu vrednost 6.5, senzitivnost 91%, specifičnost 83% (Figura 4).

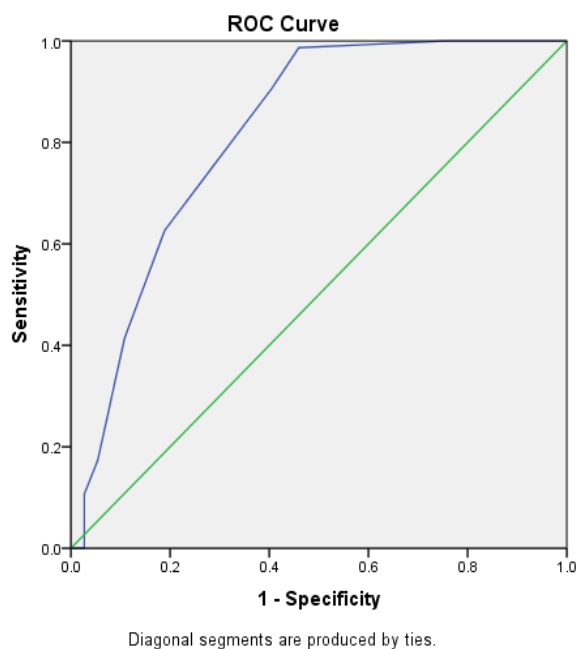


Figura 3 - ROC (engl. Receiver operating characteristics) kriva konjunktivalnog skrejpinga za razlikovanje kontrolne grupe od gradusa 2, oblast ispod krive 0,817

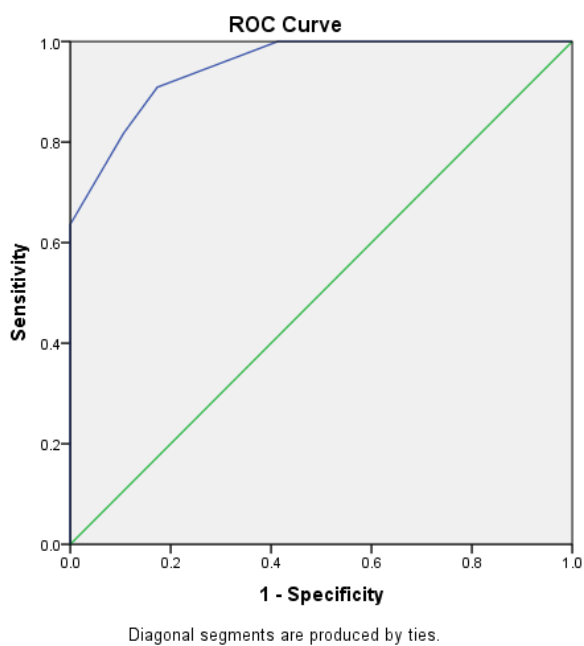


Figura 5 - ROC (engl. Receiver operating characteristics) kriva konjunktivalnog skrejpinga za razlikovanje gradusa 2 od gradusa 4, oblast ispod krive 0,951

Svi testovi u našem radu bili su u statistički značajnoj korelaciji sa skrejpung citologijom konjunktive, ali i među sobom (Tabela 8).

Tabela 8 – Korelacija svih testova

		FTBUT	Scraping	Sh I	RB	TF	TMH	LIPCOF
FTBUT	r	1	-.507**	.504**	-.620**	-.535**	.422**	-.292**
	p		.000	.000	.000	.000	.000	.000
	N	200	200	200	200	190	200	200
Scraping	r	-.507**	1	-.383**	.707**	.486**	-.352**	.328**
	p	.000		.000	.000	.000	.000	.000
	N	200	200	200	200	190	200	200
Sh I	r	.504**	-.383**	1	-.373**	-.342**	.237**	-.233**
	p	.000	.000		.000	.000	.001	.001
	N	200	200	200	200	190	200	200
RB	r	-.620**	.707**	-.373**	1	.433**	-.380**	.300**
	p	.000	.000	.000		.000	.000	.000
	N	200	200	200	200	190	200	200
TF	r	-.535**	.486**	-.342**	.433**	1	-.385**	.318**
	p	.000	.000	.000	.000		.000	.000
	N	190	190	189	190	190	190	190
TMH	r	.422**	-.352**	.237**	-.380**	-.385**	1	-.377**
	p	.000	.000	.001	.000	.000		.000
	N	200	200	200	200	190	200	200
LIPCOF	r	-.292**	.328**	-.233**	.300**	.318**	-.377**	1
	p	.000	.000	.001	.000	.000	.000	
	N	200	200	200	200	190	200	200

FTBUT – vreme prekida suznog filma bojenog fluoresceinom (engl. flurescein tear breakup time), Scraping – merena inflamacija konjunktive metodom skrejpung skora, Sh I – Shirmer I, RB – test bojenje površine oka Rose Bengal bojom, TF – test grananja suze (engl. tear ferning), TMH – visina meniskusa suza (engl. tear meniscus height), LIPCOF – nabori konjunktive paralelni ivici kapka (engl. lid- parallel conjunctival folds), r - Pearsonov koeficijent korelacije, p – značajno na nivou < 0,01, N – broj očiju

Najbolju korelaciju sa skrejpung citologijom, imali su RB test i FTBUT (r =0,707, p<0,001; r = -0.507, p<0,001). Od testova iz naše radne hipoteze, nešto bolju korelaciju

pokazao je TF ($r=486$, $p<0,001$), dok je korelacioni faktor za TMH i LIPCOF bio približne jačine ($r=-0352$, $p<0,001$; $r = 0,328$, $p<0,001$).

Analizom sposobnosti kliničkih testova da prepoznaju različite stadijume izraženosti suvog oka, uz pomoć ANOVA testa, dobili smo značajne rezultate za FTBUT, TF, LIPCOF i TMH. Našli smo da se prosečne vrednosti FTBUT statistički značajno razlikuju između grupa ($F=62,474$, $p<0,001$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Prosečne vrednosti FTBUT testa u različitim gradusima izraženosti suvog oka

Gradus	N	Prosečna vrednost	SD	SE	95% Interval poverenja za prosečnu vrednost		Min	Maks
					Donja granica	Gornja granica		
					.00	37		
1.00	54	6.96	2.72	.37	6.22	7.71	3.00	11.00
2.00	75	5.08	2.30	.27	4.55	5.61	2.00	10.00
3.00	23	3.48	2.48	.52	2.40	4.55	.00	10.00
4.00	11	.55	.93	.28	-.08	1.17	.00	2.00
Zbir	200	6.18	3.49	.25	5.69	6.66	.00	15.00

FTBUT- vreme prekida suznog filma bojenog fluoresceinom (engl. fluorescein tear breakup time) N –broj očiju, SD - standardna devijacija, SE – standardna greška, Min- minimalna vrednost, Max-maksimalna vrednost

Kada smo ih analizirali sa Post Hoc testom, razlika je bila statistički značajna za svaku grupu ponaosob u poređenju sa svim ostalim grupama na nivou od 0.05 (Figura 5).

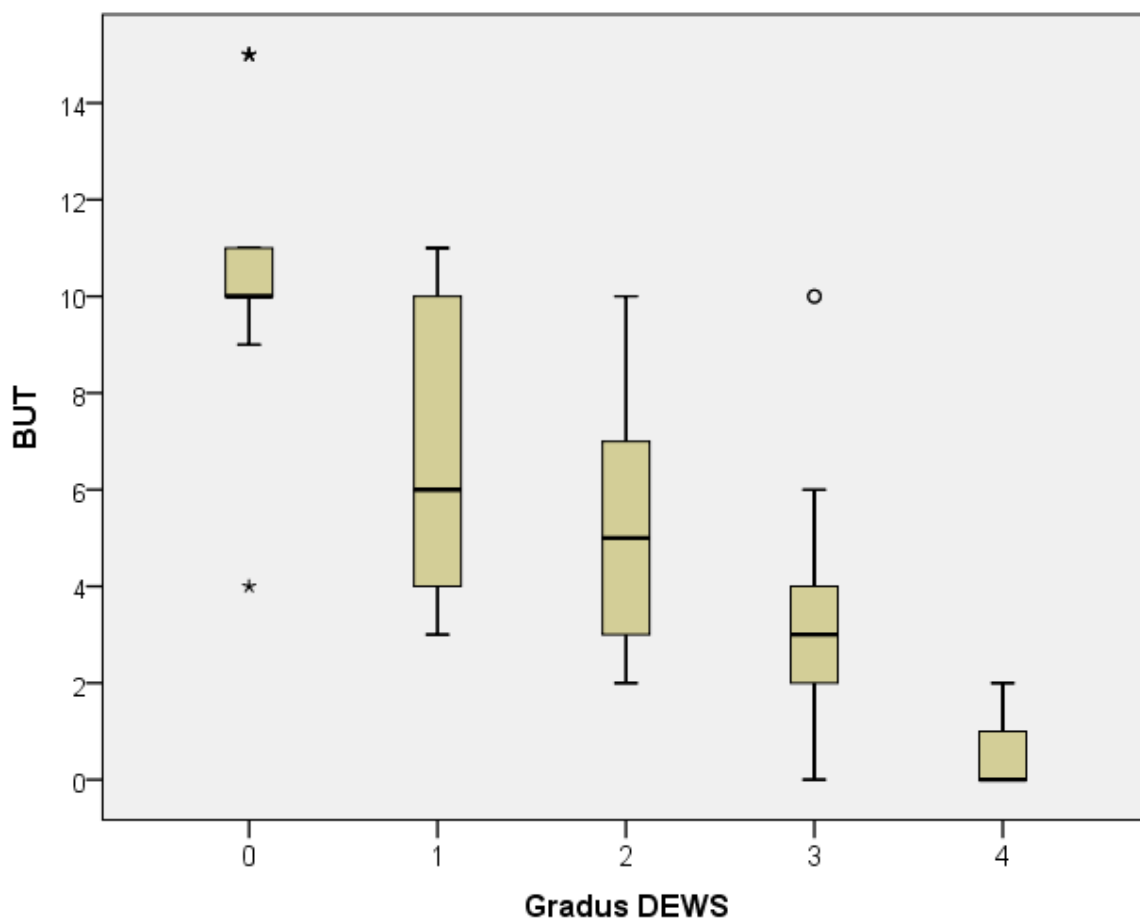


Figura 5 – Prosečna vrednost FTBUT testa u grupama sa različito izražanim suvim okom. Razlika je značajna na nivou od 0.05.

BUT- vreme prekida suznog filma; Gradus DEWS – stadijumi izraženosti suvog oka po kriterijumima Dry Eye Workshop izveštaja

Analizom srednjih vrednosti TF po grupama sa ANOVA testom (Tabela 10), našli smo statistički značajnu razliku ($F = 18.192, p < 0.001$). Primenom Post Hoc testa, pokazalo se da je razlika među grupama značajna, izuzev između druge i treće, i treće i četvrte grupe.

Table 10 - Prosečne vrednosti testa grananja suze po gradusima izraženosti suvog oka

Gradus	N	Prosečna vrednost	SD	SE	95% Interval poverenja za prosečnu vrednost		Min	Maks
					Donja	Gornja		
					granica	granica		
0	34	1.59	.701	.120	1.34	1.83	1	3
1	53	2.11	.847	.116	1.88	2.35	1	4
2	72	2.54	.786	.093	2.36	2.73	1	4
3	21	2.81	.680	.148	2.50	3.12	1	4
4	10	3.50	.527	.167	3.12	3.88	3	4
Zbir	190	2.33	.897	.065	2.20	2.46	1	4

TF – test grananja suze (engl. tear ferning), N – broj očiju, SD - standardna devijacija, SE – standardna greška, Min- minimalna vrednost, Max-maksimalna vrednost

Srednje vrednosti LIPCOF i TMH testa po grupama različitih DEWS gradusa (Tabela 11 i tabela 12), statistički su se značajno razlikovale primenom ANOVA-e ($F=7.222$, $p<0,001$; $F=11.802$, $p<0,001$). Analizom sa Post-Hoc testom uočava se da ova statistička značajnost proizilazi iz razlike između kontrolne grupe i svih ostalih grupa za oba testa. Granična vrednost za LIPCOF test je 0,97, a TMH 0,19. Razlike među grupama različitih gradusa suvog oka nisu bile značajne.

Tabela 11–Prosečne vrednosti visine meniskusa suza u različitim gradusima suvog oka

Gradus	N	Prosečna vrednost	SD	SE	95% Interval poverenja za prosečnu vrednost		Min	Maks
					Donja granica	Gornja granica		
.00	37	.17	.06	.01	.15	.19	.10	.30
1.00	54	.12	.06	.01	.10	.14	.05	.30
2.00	75	.11	.05	.01	.10	.13	.05	.30
3.00	23	.09	.03	.01	.07	.10	.05	.20
4.00	11	.09	.07	.02	.05	.14	.00	.20
Zbir	200	.12	.06	.00	.11	.13	.00	.30

TMH – visina meniskusa suza (engl. tear meniscus height), N – broj očiju, SD - standardna devijacija, SE – standardna greška, Min- minimalna vrednost, Max-maksimalna vrednost

Tabela 12–Prosečne vrednosti LIPCOF testa u različitim gradusima suvog oka

Gradus	N	Prosečna vrednost	SD	SE	95% Interval poverenja za prosečnu vrednost		Min	Maks
					Donja granica	Gornja granica		
0	37	.73	.72	.12	.49	.97	.00	2.00
1	54	1.19	.82	.11	.96	1.41	.00	3.00
2	75	1.39	.75	.09	1.21	1.56	.00	3.00
3	23	1.65	.65	.13	1.37	1.93	1.00	3.00
4	11	1.55	.69	.21	1.08	2.01	1.00	3.00
Zbir	200	1.25	.80	.06	1.14	1.36	.00	3.00

LIPCOF-nabori konjunktive paralelni ivici kapka (engl. lid-parallel conjunctival folds) N – broj očiju, SD - standardna devijacija, SE – standardna greška, Min- minimalna vrednost, Max-maksimalna vrednost

Prosečna vrednost konjunktivalnog skrejping skora za grupu očiju kod kojih je potvrđena dijagnoza suvog oka, bila je 5.33 ± 1.99 (95% CI from 5.00-5.66). U grupi očiju koje nisu zadovoljile kriterijum za dijagnozu suvog oka po Kopenhagen kriterijumu, prosečna vrednost bila je 2.75 ± 2.04 (95% CI 2.23-3.28). Razlika u prosečnim vrednostima ove dve grupe primenom Student t-testa, bila je statistički visoko značajna ($t=8.368$, $p<0.001$).

Prosečne vrednosti konjunktivalnog skrejping skora po grupama različitih gradusa bolesti, prezentovane su u Tabeli 13.

Tabela 13 - Prosečne vrednosti konjunktivalnog skrejping skora u različitim gradusima izraženosti suvog oka

Gradus	N	Prosečna vrednost	SD	SE	95% Interval poverenja za prosečnu vrednost		Min	Maks
					Donja granica	Gornja granica		
					0	37		
1	54	3.06	1.85	.25	2.55	3.56	.00	7.00
2	75	5.21	1.47	.17	4.87	5.55	2.00	8.00
3	23	6.61	1.75	.37	5.85	7.37	5.00	10.00
4	11	8.36	1.03	.31	7.67	9.05	6.00	9.00
Zbir	200	4.55	2.33	.16	4.22	4.87	.00	10.00

N –broj očiju, SD - standardna devijacija, SE – standardna greška, Min- minimalna vrednost, Max-maksimalna vrednost

Analizom rezultata Post Hoc testa, primećuje se preklapanje između blage forme suvih očiju i grupe očiju koje nisu suve, što se može uočiti na Figuri 6. Razlike između svih ostalih grupa su visoko statistički značajne ($F=43.197$, $p<0,001$).

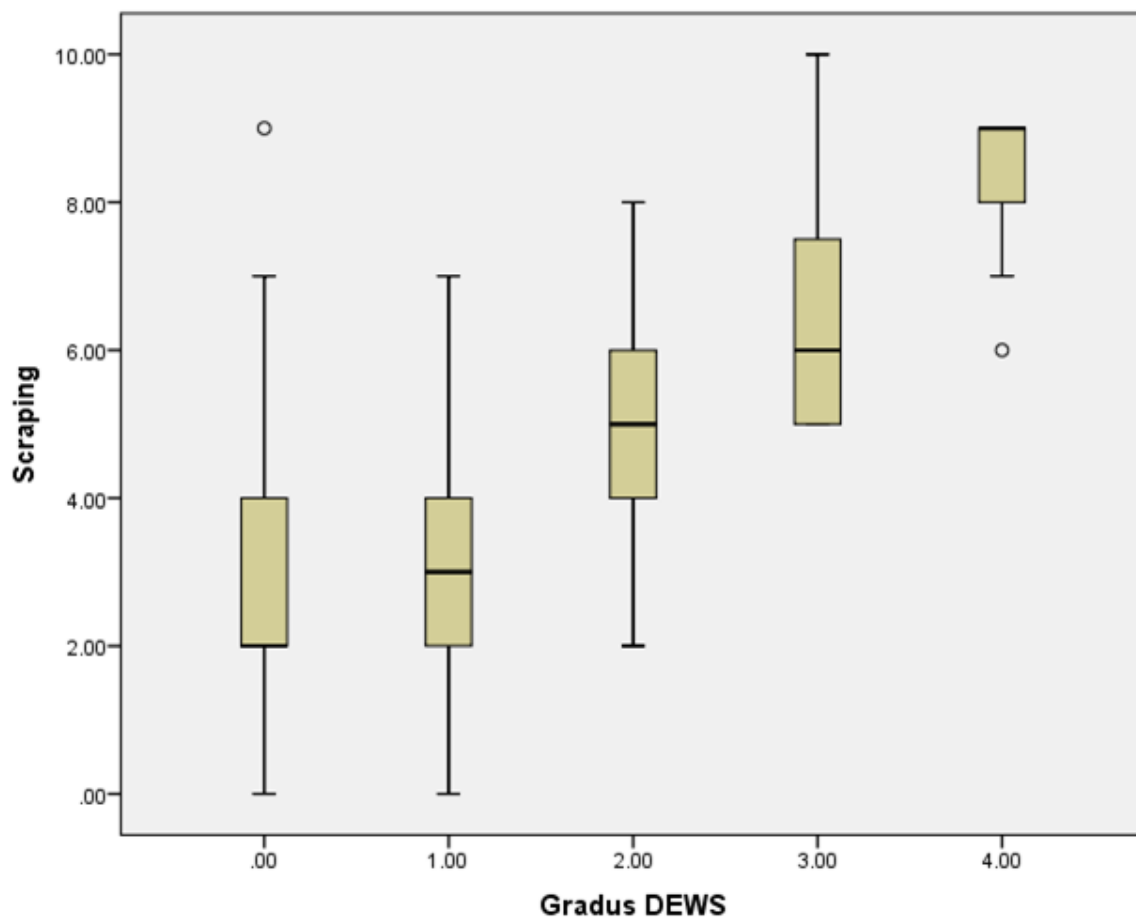


Figura 6 – Prosečne vrednosti skrejpina skora u grupama sa različito izražanim suvim okom

Scraping - mera inflamacija konjunktive metodom skrejpina skora; Gradus DEWS – stadijumi izraženosti suvog oka po kriterijumima Dry Eye Workshop izveštaja

Po naknadnom dobijanju potvrdne dijagnoze Sjögrenovog sindroma za 30 od ukupno 80 pacijenata iz eksperimentalne grupe (37,5%), posebno smo analizirali rezultate testova kod ove grupe pacijenata u odnosu na rezultate pacijenata sa suvim okom drugog tipa.

Prosečne vrednosti Schirmer I testa bile su očekivano statistički značajno niže kod grupe pacijenata sa Sjögren sindromom, nego kod drugih pacijenata sa suvim okom ($t = -4.25$, $p < 0,001$). Grupa pacijenata sa Sjögren sindromom imala je statistički značajno niže vrednosti FTBUT testa ($t = -3,13$, $p = 0,002$), dok je u istoj grupi prosečna vrednost RB testa bila statistički viša ($t = 2,64$, $p = 0,009$). Kod očiju pacijenata sa Sjögren sindromom bilo je u proseku više nabora u LIPCOF testu ($t = 1,57$, $p = 0,06$), dok razlika među grupama nije bila statistički značajna kod TF i TMH testa ($t = 0,27$, $p = 0,39$; $t = -0,39$, $p = 0,35$). Prosečne vrednosti konjunktivalnog skrejpina skora bile su statistički značajno više kod očiju pacijenata sa Sjögren sindromom, nego kod očiju pacijenata kod kojih je suvo oko bilo drugog uzroka ($t = 4.12$, $p < 0,001$).

U grupi pacijenata sa suvim okom, znake disfunkcije meibomovih žlezda, našli smo kod njih 20. Kod pacijenata sa Sjögren sindromom MGD je uočena kod njih 6 (20%). U grupi od 50 ne-Sjögren pacijenata MGD je bila prisutna kod njih 14 (28%). Razlika u prisustvu MGD kod ove dve grupe pacijenata nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0.64$; $p = 0.424$). U kontrolnoj, asimptomatskoj grupi kod jednog pacijenta je postojala blaga forma MGD. Kod grupe pacijenata bez Sjögren sindroma, od 100 očiju, 75 je imalo visinu meniskusa suza do 0,1mm.

4.2. Rezultati upitnika

Poređenjem McMonnies i OSDI upitnika (Tabela 14), ustanovili smo da su dobijeni rezultati bili u pozitivnoj korelaciji na statistički visoko značajnom nivou ($r = 0,644$; $p < 0,001$). Kada smo ih uporedili sa skorom inflamatornih ćelija dobijenih skrejpingom konjunktive lošijeg oka, našli smo da je korelacioni koeficijent za McMonnies upitnik $r = 0,315$ bio statistički visoko značajan ($p < 0,001$). Poređenje istog skora sa OSDI upitnikom dalo je takođe pozitivnu korelaciju na statistički visoko značajnom nivou, ali sa nešto slabijim korelacionim faktorom ($r = 0,290$; $p = 0,003$).

Tabela 14 – Korelacija rezultata upitnika sa konjunktivalnim skrejping skorom

		Skrejping skor losijeg oka	McMonis	OSDI
Skrejping skor losijeg oka	r	1	.315**	.290**
	p		.001	.003
	N	100	100	100
McMonis	r	.315**	1	.644**
	p	.001		.000
	N	100	100	100
OSDI	r	.290**	.644**	1
	p	.003	.000	
	N	100	100	100

r - Pearsonov koeficijent korelacije, p – značajno na nivou $< 0,01$, N – broj očiju, OSDI – upitnik indeks bolesti površine oka (engl. Ocular Surface Disease Index)

Ispitanici sa višim skorom inflamatornih ćelija u tarzalnoj konjunktivi lošijeg oka, imali su veći broj poena u oba upitnika. Prosečan skor inflamatornih ćelija dobijenih skrejpom konjunktive bio je viši u grupi pacijenata starijih od 60 godina, nego u grupi do 60 godina, a razlika je bila statistički značajna ($t = - 1.991$, $p=0.049$). U grupi starijih od 60 godina prosečan skor je bio 5,77, dok je u mlađoj grupi bio 4,74 (Figura 7, Tabela 15).

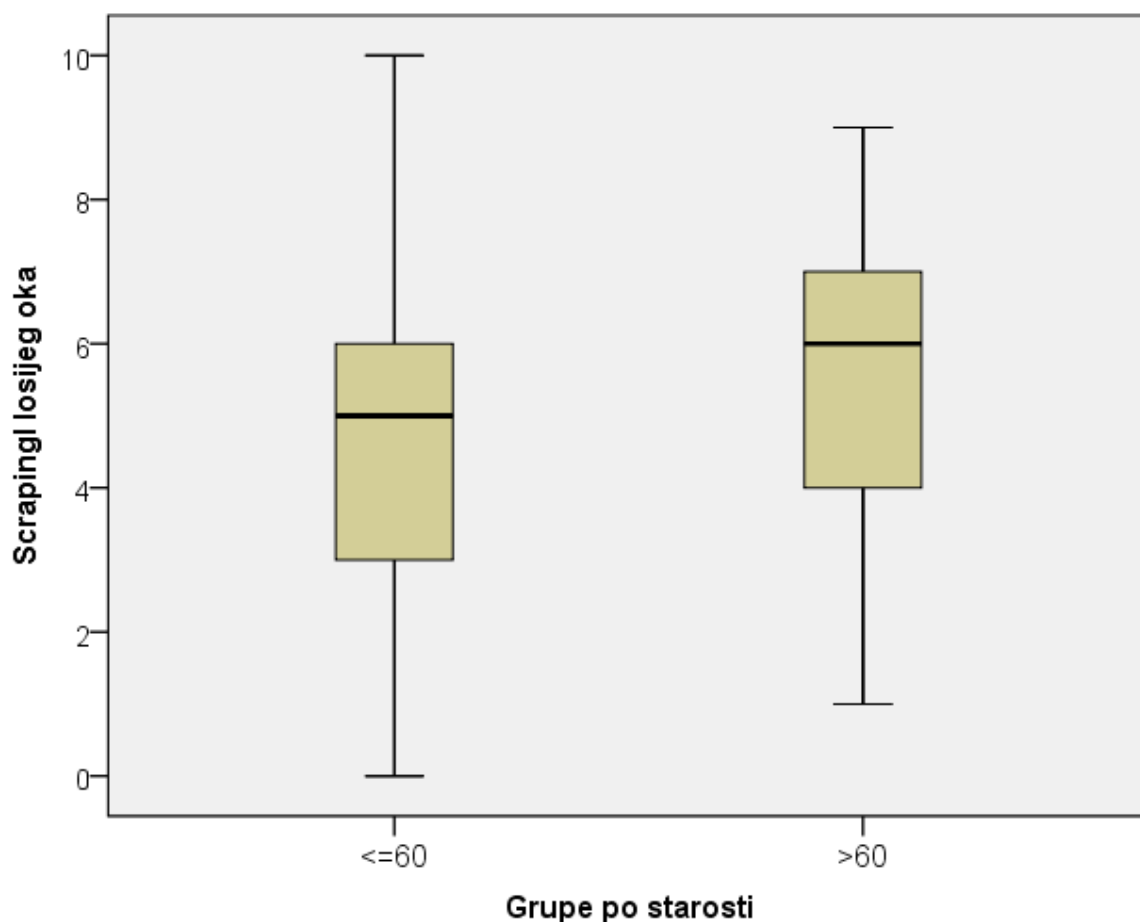


Figura 7 – Prosečne vrednosti konjunktivalnog skrejpom skora lošijeg oka po starosnim grupama

Tabela 15 – Prosečne vrednosti konjunktivalne skrejpjng citologije lošijeg oka i oba upitnika u različitim starosnim grupama

	Grupe po starosti	N	Srednja vrednost	SD
Scrapingl losijeg oka	<=60	74	4.74	2.33
	>60	26	5.77	2.05
OSDI	<=60	74	31.12	21.26
	>60	26	26.75	18.74
McMonis	<=60	74	15.55	8.33
	>60	26	18.15	5.04

N-broj očiju, SD – standardna devijacija, OSDI – upitnik indeks bolesti površine oka (engl. Ocular Surface Disease Index)

Kada smo uporedili inflamatorni skor grupe pacijenata do 60 godina starosti sa rezultatima oba upitnika (Tabela 16), korelacija je bila statistički visoko značajna (McMonnies $r = 0,349$; $p = 0,002$, OSDI $r = 0,341$; $p = 0,003$). Međutim, kod grupe pacijenata preko 60 godina starosti (Tabela 17), nismo našli korelaciju između skrejpjng skora i oba upitnika (McMonnies $r = 0,349$; $p = 0,002$, OSDI $r = 0,341$; $p = 0,003$).

Tabela 16 - Korelacija rezultata upitnika sa konjunktivalnim skrejping skorom u grupi ispitanika do 60 godina starosti

		Skrejping skor losijeg oka	McMonis	OSDI
Skrejping skor losijeg oka	r	1	.349**	.341**
	p		.002	.003
	N	74	74	74
McMonis	r	.349**	1	.684**
	p	.002		.000
	N	74	74	74
OSDI	r	.341**	.684**	1
	p	.003	.000	
	N	74	74	74

r - Pearsonov koeficijent korelacije, p – značajno na nivou < 0,01, N – broj očiju, OSDI – upitnik indeks bolesti površine oka (engl. Ocular Surface Disease Index)

Tabela 17 - Korelacija rezultata upitnika sa konjunktivalnim skrejping skorom u grupi ispitanika preko 60 godina starosti

		Skrejping skor losijeg oka	McMonis	OSDI
Skrejping skor losijeg oka	r	1	.011	.221
	p		.956	.278
	N	26	26	26
McMonis	r	.011	1	.619**
	p	.956		.001
	N	26	26	26
OSDI	r	.221	.619**	1
	p	.278	.001	
	N	26	26	26

r - Pearsonov koeficijent korelacije, p – značajno na nivou < 0,01, N – broj očiju, OSDI – upitnik indeks bolesti površine oka (engl. Ocular Surface Disease Index)

Korelacija rezultata dva upitnika u okviru grupe do 60 godina starosti (Tabela 16), kao i u grupi preko 60 godina (Tabela 17), bila je pozitivna i statistički značajna, (Grupa ≤60 r =0,684; p<0,001, Grupa >60 r =0,619; p=0,001). Nije postojala statistički značajna razlika između dve starosne grupe u prosečnoj vrednosti poena kod McMonnies (Figura 8), ali i kod OSDI upitnika (Figura 9), iako je grupa starijih imala veće vrednosti skora inflamatornih ćelija konjunktive (McMonnies t = 0.927; p= 0.356, OSDI t = - 1.495; p=0.138).

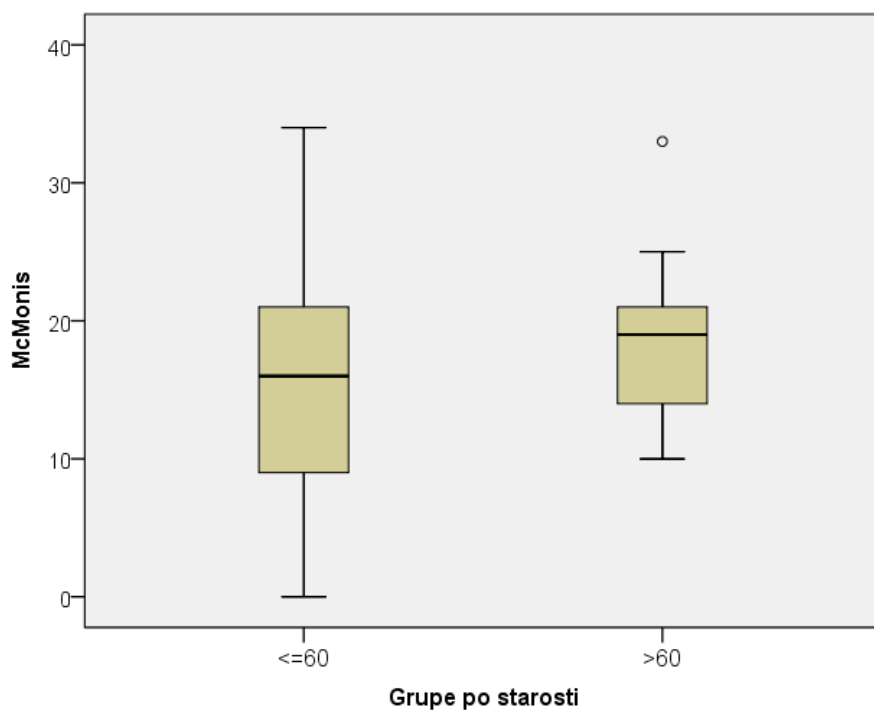


Figura 8 – Prosečne vrednosti poena kod McMonnies upitnika u dve različite starosne grupe

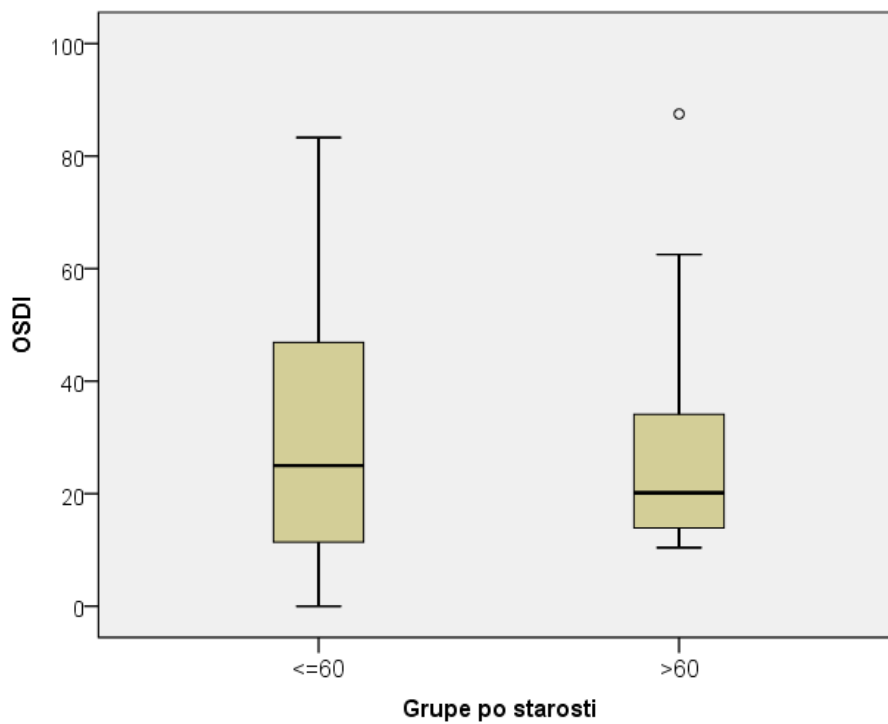


Figura 9 - Prosečne vrednosti poena kod OSDI upitnika u dve različite starosne grupe

Prosečan skor kod OSDI upitnika pacijenata sa Sjögren sindromom bio je 42,52, a prosečan skor pacijenata sa suvim okom drugog uzroka bio je 26,94. Razlika je bila statistički visoko značajna ($t = 3.4$, $p < 0,001$). Kada smo uporedili rezultate McMonnies upitnika, prosečne vrednosti ove dve grupe su takođe bile visoko statistički različite ($t = 3.1$, $p = 0,001$). Prosečna vrednost skora grupe pacijenata sa Sjögren sindromom na McMonnies upitniku bila je 20,7, a u drugoj grupi pacijenata sa suvim okom 15,52.

4.3. Demografske karakteristike

Žene su činile 88% ispitanika u našoj studiji. U grupi sa potvrđenom dijagnozom suvog oka, žene su činile 91,2%, što je statistički značajno više nego u kontrolnoj grupi gde je bilo 75% žena ($\chi^2 = 4,001$; $p = 0,045$). (Figura 10).

Prosečna starost ispitanika u grupi sa dijagnozom suvog oka bila je $52,40 \pm 16,14$, a u kontrolnoj grupi $41,25 \pm 16,60$. Razlika je bila statistički značajna ($t = 2,751$; $p = 0,007$).

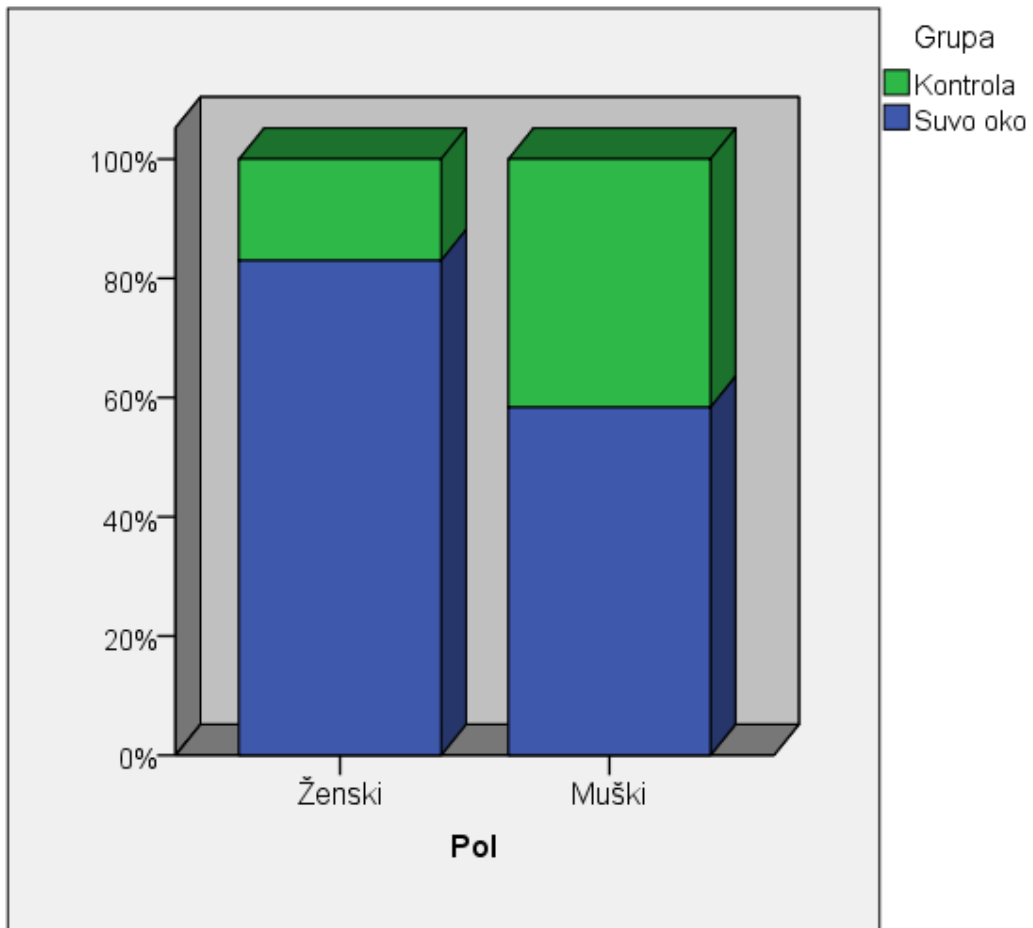


Figura 10 – Distribucija pola po grupama

5. DISKUSIJA

Bolest suvog oka je multifaktorijalna, simptomatska bolest, sa širokom paletom klinički manje ili više vidljivih znakova. Normalan suzni film odlikuje se osobinama koje pokazuju varijabilnost, što otežava pronalaženje dijagnostičke granice ka bolesnom. Pacijenti sa suvim okom retko po svim ispitanim osobinama zadovoljavaju kriterijume prisustva bolesti. Stoga je dijagnostika bolesti suvog oka puna izazova. Porast saznanja o mehanizmu nastanka suvog oka doveo je do razvoja novih dijagnostičkih metoda i terapijskih modaliteta. Svaki novi dijagnostički test, neminovno upoređujemo sa jednim ili grupom starih testova. Na taj način, novi test poredimo sa diskutabilnim markerom bolesti. Ako „zlatni standard” ne postoji, kako ćemo biti sigurni u validnost novog testa? Ukoliko bi on bio bolji od starog, poređenje sa istim dalo bi nam zapravo lošije rezultate. Do sada u literaturi, ulogu „zlatnog standarda” uglavnom preuzima dijagnoza postavljena od strane kliničara, a bazirana na većem broju testova i njegovom iskustvu. Tako potvrđeno prisustvo bolesti, obično je već u umerenom, ako ne i izraženom stadijumu. Izazov je otkriti suvo oko u početnim fazama.

Kada se analiziraju dijagnostički testovi za suvo oko, treba razlikovati one koji se preporučuju za skrining, te iziskuju visoku senzitivnost, od dijagnostičkih testova sa sveukupnom preciznošću uz dobru senzitivnost.²²³ Za razliku od nekih oboljenja, gde pogrešna dijagnoza i neprimerena terapija mogu biti štetne za pacijenta, početna terapija za suvo oko to nije. Saveti o modifikaciji uslova sredine, i primena veštačkih suza, neće naneti štetu pacijentu. Oboljenja u diferencijalnoj dijagnozi suvog oka, kao napr. alergijski konjunktivitis imaće benefit od ovakve terapije. Simptome diskomfora, a bez kliničkih znakova oboljenja površine oka, možemo inicijalno lečiti terapijom za suvo oko. Ipak, ukoliko se kroz vreme ne pokaže korist, stadijumu suvog oka prilagođene terapije, treba razmišljati u drugom pravcu. Moguća je da se radi o neuropatskom bolu, koji se od standardnih tegoba za suvo oko, razlikuje po jačem intenzitetu. Tada uz terapiju suvog oka, treba razmišljati o terapiji bola analgeticima. Neuropatski bol uzrokovan lezijom ili obolenjem centralnog somatosenzornog nervnog sistema, označavamo kao centralni neuroptaski bol, i on iziskuje drugačiji pristup.²⁶⁷ Druge bolesti u diferencijalnoj dijagnozi suvog oka, zapravo su provocirajući faktori za suvo oko. Pterigijum i druge promene koje

remete glatkoću površine oka, kao i poremećaj položaja kapaka (ektropijum i entropijum), imaju benefit od primene veštačkih suza, ali za trajno rešavanje problema potrebno je hirurški intervenisati, ukoliko je moguće.

LIPCOF i TMH, koje smo testirali kao potencijalno dobre skrining testove, pokazali su visoku senzitivnost u našem radu prema konjunktivalnom skrejpingu (92,2% i 80,9%), ali i prema kliničkoj dijagnozi postavljenoj prema Kopenhagen kriterijumima (92,8% i 83,5). TMH indirektno ukazuje na volumen suza. Nabori konjunktive kod suvog oka se smatraju posledicom inflamatorne degradacije elastičnih vlakana, verovatno posredovanih matriks-mataloproteinazama.¹⁶⁸ Druga mogućnost koja se referiše je da su posledica pojačanog mehaničkog trenja između kapaka i površine oka, što utiče na limfnu drenažu.¹⁶⁹ Povećano trenje se kod suvog oka dešava zbog nestabilnog suznog filma i njegovog istanjenja, a regija gde nastaju konjunktivalni nabori je posebno osetljiva zbog često prisutnog nepotpunog treptaja.³⁵⁵

Brzina i jednostavnost u izvođenju ova dva testa, kao i dostupnost u uslovima bazične oftalmološke ambulante, bila im je preporuka i ranije.²²³ U radu Erba i autora, sprovedenom na preko 20 000 pacijenata, validnost LIPCOF i TMH testova je iskazana kroz visoku senzitivnost, uz visoku specifičnost.²⁵⁹ Za referentni standard sa kojim su upoređivali ova dva testa, koristili su kliničku potvrdu suvog oka prethodno registrovanu bilo kojom dijagnostičkom procedurom. Za graničnu vrednost TMH testa, između suvog i zdravog oka koristili su vrednost od 0,35 mm visine suznog meniskusa, a granična vrednost za LIPCOF test bio im je gradus 2, tj nabori konjunktive do navedene visine suznog meniskusa. U našoj studiji kao granica visine suznog meniskusa korišćena je vrednost od 0,2 mm. Po našem iskustvu, suzni meniscus kod zdravih, bez izazivanja refleksnog suzenja se kretao između 0,2-0,3mm. Sprovođenjem merenja visine meniskusa na samom početku kliničkog pregleda, bez korišćenja fluoresceina za bolju vizuelizaciju, trudili smo se da izbegnemo refleksno suzenje. Kod drugih autora, vrednost od 0,2 mm visine meniskusa suza, takođe se smatra granicom između zdravog i suvog oka,³⁵⁶ ili je korišćena kao granica visine nabora između različitih gradusa LIPCOF testa.³⁵⁷ Meanstrome i autori nalaze senzitivnost TMH

testa od 93,3%, za graničnu vrednost od 0,35mm,²⁰⁶ dok Fallel i autori koriste graničnu vrednost bližu našoj (0,18mm) i dobijaju senzitivnost od 72,8%.³⁵⁸ Kod LIPCOF testa, u našem radu, granična vrednost je bila gradus 1. Naša odluka da umesto termina "do visine meniskusa suza" (gradiranje po Höh-u), koristimo konkretnu numeričku vrednost, vođena je postojanjem uticaja nabora na merenje visine suznog meniskusa. U nekoliko radova, gde je TMH merena na biomikroskopu, ali i metodom optičke koherentne tomografije pokazano je da prisustvo konjunktivalnih nabora remeti precizno merenje visine meniskusa, tj. podcenjuje.^{219,220} Time se remeti gradiranje LIPCOF-a, ako ga upoređujemo sa "normalnom visinom meniskusa", a i merenje TMH. Imajući to u vidu, visinu meniskusa suza smo merili na mestu spoja donjeg limbusa sa ivicom kapka, gde se konjunktivalni nabori (izuzev u slučaju konjunktivohalaze, koju LIPCOF test ne uključuje) nikada ne nalaze.

Odnos senzitivnosti i specifičnosti jednog dijagnostičkog testa u mnogome zavisi od izabrane granične vrednosti. Pomeranjem granice ka normalnom nalazu, povećava se senzitivnost, dok se pomeranje ka izraženijem znaku bolesti postiže visoka specifičnost.¹⁷⁴ Pomeranjem granične vrednosti LIPCOF testa ka nižem gradusu, postigli smo veću senzitivnost i obuhvatili veći broj pacijenata sa blagim suvim okom. Sa druge strane, simptomatski pacijenti sa pozitivnim LIPCOF testom u našem radu, ostali su po Kopenhagen kriterijumu i skrejpingu konjunktive bez pozitivne ocene na suvo oko. Shodno tome, dobijena je niska specifičnost ka Kopenhagen kriterijumu i skrejpingu konjunktive (33,9% i 34,4%). TMH test je takođe iskazao nisku specifičnost prema oba kriterijuma. Objašnjenje za ovakav rezultat u našem radu možemo eventualno naći u relativno strogim kriterijumima za potvrdu dijagnoze.

U začaranom krugu bolesti suvog oka, inflamacija je nešto što se dešava korak posle nestabilnosti suznog filma i hiperosmolarnosti.^{3,63} Međutim, većina dijagnostičkih metoda za suvo oko koja se bazira na merenju inflamacije, ima problem sa detektovanjem blagih formi suvog oka. Klinička verzija testa za merenje MMP-9 u suzama, u radu Samburskog i autora, pokazuje visoku specifičnost i senzitivnost u uslovima strogo determinisanih

kriterijuma dijagnoze.³⁵⁹ U drugačijim uslovima, Mesmer registuje inflamaciju ovim dijagnostičkim testom u samo 40% potvrđenih suvih očiju.³⁶⁰

U našem radu, merenje inflamacije metodom konjunktivalne skrejpung citologije, pokazalo je dobru senzitivnost i specifičnost. Kada smo testirali mogućnost ove metode da prepozna različite graduse suvog oka po DEWS izveštaju, razlika između blage forme, tj. gradusa 1 i kontrolne grupe nije bila jasna. U dva rada, autori primećuju da u umerenoj formi suvog oka, često postoji inflamacija na subkliničkom nivou,^{361,362} sugerišući da se teže registruje dostupnim kliničkim metodama. U našoj studiji, inflamacija je uočena u svim gradusima, sem prvog, što navodi na potrebu primene antiinflamatorne terapije već od umerenih oblika suvog oka. Takođe, može nam dati objašnjenje niske specifičnosti naših testova. Moguće, da u jednoj grupi pacijenata, pozitivnih na naše ispitivane testove, a negativnih na inflamaciju, blagi oblik suvog oka je ipak postojao. Zadovoljavanje dva od tri testa Kopenhagen kriterijuma se takođe može shvatiti kao strog kriterijum, kome blage forme suvog oka mogu izmaći.

Ferning suza, kao treći test iz naše radne hipoteze, iskazao je senzitivnost od 59,9% prema Kopenhagen kriterijumu, a 59,1% prema konjunktivalnom skrejpung skor. Iako ne toliko jednostavan za izvođenje kao TMH i LIPCOF, zanimljiv je jer ukazuje na promene u sastavu suza. Grananje (engl. fering) koje se dešava prilikom sušenja suze, zavisi od biohemijškog sastava suze,¹⁷⁴ pa se očekuje da korelira sa promenama u osmolaritetu suza. Versura i autori, u svom radu pokazali su dobru korelaciju između osmolariteta suza i TF testa kod suvog oka.²³⁵ Prema najčešće korišćenoj klasifikaciji, po Rolandu,²³⁹ gradusi 1 i 2 se smatraju normalnim, dok su 3 i 4 patološki. Koristeći gradus 2 kao graničnu vrednost dobili smo visoku specifičnost od 84,5% u poređenju sa konjunktivalnim skrejpungom, a 82,7% u poređenju sa dijagnozom po Kopenhagen kriterijumima. Korišćenje drugačijih graničnih vrednosti, nije dalo poboljšanje odnosa senzitivnosti i specifičnosti ovog testa.

U dijagnostici suvog oka, kliničari su skloni da se oslone na dijagnozu baziranu na grupi testova, pre nego na pojedinačan test. To proizilazi iz činjenice da većina kliničkih testova,

meri samo neku od komponenti suznog filma, tj. njenu promenu. Srovođenjem više testova, obuhvatamo više potencijalnih promena koje iniciraju suvo oko. Grupa testova koja dijagnostikuje suvo oko po Kopenhagen kriterijumima, sadrži tri testa od kojih Schirmer I ukazuje na promene u vodenoj komponenti, FTBUT se smatra testom koji ukazuje prevashodno na evaporativno suvo oko, dok bojenje Rose bengal bojom pokazuje oštećenje površine oka i ukazuje na uznapredovalost bolesti.³⁵⁴ Kopenhgen kriterijumi su formulisani 1976. godine, i prevashodno su korišćeni za postavljanje dijagnoze suvog oka i suvih usta u okviru Sjögren sindroma. Baziraju se isključivo na objektivnim testovima, a ne simptomima suvog oka i suvih usta. Potvrđeno simultano prisustvo suvog oka i suvih usta, bez prisustva druge hronične inflamatorne bolesti vezivnog tkiva označava se po Kopenhagen kriterijumima kao Primarni Sjögrenov sindrom. Udruženost sa sistemskim bolestima, kao što su reumatoidni artritis, poliarteritis nodoza, sistemski eritemski lupus, Wegenerova granulomatoza ukazuju na Sekundarni Sjögrenov sindrom. Dijagnoza suvog oka je potvrđena, ako su pozitivna 2 od 3 pomenuta testa. Schirmer I je pozitivan, ako je vrednost manja od 10 mm/5 minuta, TBUT je pozitivan ako je manji od 10 sekundi, a Rose bengal ako je jednak ili veći od 4 na skali od 9 poena. Za potvrdu dijagnoze suvih usta (xerostomia), takođe je potrebno da su 2 od 3 objektivna testa pozitivni. Dijagnostički testovi koji se koriste su: merenje nestimulisanog pljuvačnog protoka (<1,5 ml/15 min), patohistologija malih pluvačnih žlezda donje usne (nalaz fokalnog limfocitnog sialoadenitisa sa fokus skorom ≥ 1), i scintigrafija pljuvačnih žlezda (nalaz smanjenog preuzimanja ili spontane sekrecije radionuklida ili sekrecije nakon stimulacije citrusima).

Prilikom provere različitih kombinacija Kopenhagen kriterijum test grupe sa testovima iz naše radne hipoteze, uočili smo poboljšanje dodavanjem TF testa. Poboljšanje je bilo značajnije kada smo TF dodali Kopenhagen kriterijum test grupi za dijagnozu suvog oka kod starijih od 60 godina. U ovoj podgrupi, senzitivnost kombinacije je bila poboljšana na 97,3%, a specifičnost je skočila sa 66,7% na 77,8%.

Idealan test, koji bi samostalno iskazao visoku senzitivnost i specifičnost, prepoznavao početne faze bolesti i bio dostupan u kliničkoj praksi, nametnuo bi se kao „zlatni standard”

u dijagnozi suvog oka. Do sada je najveće pretenzije na to mesto imao klinički test merenja osmolarnosti suza. Za razliku od ranije korišćene laboratorijske tehnologije koja se bazirala na metodi snižavanja tačke zamrzavanja, novija "lab-on-a-chip" nanotehnologija, prilagođena kliničkoj praksi, bazira se na električnoj impedanci.³⁶³ Još uvek češće korišćena u kliničkim istraživanjima, nego rutinski u praksi, služi za ispitivanje drugih dijagnostičkih testova. Najveći broj autora prihvatio je da je osmolaritet od 308 mOsm/L granična vrednost između zdravog i suvog oka,²⁰¹ i/ili varijacija do 8 mOsm/L između očiju.²⁰⁵ S obzirom da je promena u osmolarnosti suza, korak pre inflamacije u mehanizmu suvog oka, za očekivati je da je pogodna za prepoznavanje početka bolesti. Međutim, kao i kod metoda baziranih na detekciji inflamacije, i ovde se referišu poteškoće u otkrivanju početnih oblika suvog oka.³⁶⁴ Versura i autori, referišu pozitivne rezultate u dijagnozi blagih formi suvog oka, korišćenjem detekcije promena velikog broja proteina koje se nalaze u suzama.³⁶⁵ U laboratorijskim uslovima detektovane promene u nivou svakog ispitivanog proteina, pokazale su se kao bolji prediktori početnog suvog oka, nego korišćeni klinički testovi u njihovom radu. Kombinacija promena u ukupnom sadržaju proteina, lipokainu i albuminu dala je pozitivnu prediktivnu vrednost od 99,9. Autori sugerišu da je metoda pogodna za istraživanja usmerena na klinički i terapijski ishod, ali da je primenjiva i u kliničkoj praksi.

TBUT je test koji se ranije prevashodno vezivao za evaporativni tip suvog oka. Smatra se da lokalizovana hiperosmolarnost, koja prevazilazi vrednosti koje dobijamo uzorkovanjem suznog rivusa, dovodi do tačke pucanja suznog filma i pojačane evaporacije. Tako gledano, svaki oblik suvog oka, gde do pucanja suznog filma dolazi u okviru intervala treptaja je evaporativni.⁶³ Vreme prekida suznog filma, sniženo je kod deficita bilo koje komponente suznog filma. Kada postoji nepravilnost na površini oka (faseta, pterigijum, pingvekula), obično se prva tačka pucanja pojavljuje uz promenu, bez obzira koliko puta ponovimo merenje. Kada je površina glatka, a postoji suvo oko, tačka pucanja se svaki put pojavi na nekom drugom mestu. Shodno tome TBUT test registruje suvo oko bilo kog uzročnika i podgrupe. Kada se suzni film oboji Fluorescein Sodium bojom, test se označava kao FTBUT. Varijacije u vremenu, prilikom ponavljanih merenja ukazuju na moguću

pozitivnost testa, a vrednosti manje od 10 sec su već izvestan znak nestabilnosti suznog filma.

Alves i autori, nalaze da je senzitivnost FTBUT testa 72,3%, a specifičnost 100%.³⁶⁶ U istom radu, gde dijagnostikuju suvo oko u sklopu različitih sistemskih bolesti, FTBUT najbolje korelira sa ostalim primenjenim kliničkim testovima. Versura i autori, nalaze snažnu korelaciju između FTBUT i osmolariteta suza, iako u njihovoj studiji ta korelacija ne raste kroz različite graduse bolesti.²³⁵ U našoj studiji, FTBUT, kao samostalan test, pokazao je najbolji odnos senzitivnosti (93,6%) i specifičnosti (77,9%) kada je upoređen sa konjunktivalnom skrejpung citologijom. Statistički značajnu korelaciju pokazao je sa konjunktivalnom skrejpung citologijom ($r = -0.507$, $p < 0,001$). Značajnu korelaciju iskazao je sa svim kliničkim testovima u našem radu, ali je jačina korelacija bila najbolja sa Rose bengal ($r = -0.620$, $p < 0,001$) i TF testom ($r = -0.535$, $p < 0,001$). Pored toga, istakao se osobinom da statistički značajno razlikuje sve graduse izraženosti suvog oka međusobno. Time, on ne samo što je pogodan za postavljanje dijagnoze i gradiranje bolesti, već je dobra opcija za praćenje terapijskog efekta.

Posebna potvrda naših rezultata je skorašnja objava Internacionalnog udruženja za suzni film i površinu oka (TFOS).¹⁷⁴ U njihovom izveštaju, TBUT (meren neinvazivno, a opciono sa Fluoresceinom) je ubrojan u jedan od tri klinička testa koji su kao samostalni test dovoljni, uz pozitivne simptome, za potvrdu dijagnoze suvog oka. Stavljene u prvu liniju izbora, rane uz rane sa merenjem osmolariteta, ne zavređuju ništa manje pažnje kao pretendenti na klinički "zlatni standard", a njegova dostupnost (doduše u obliku FTBUT) mu samo dodaje na značaju.

Revidirani internacionalni kriterijumi Američko Evropske Koncenzus grupe (AECG) iz 2002. godine su set klasifikacionih kriterijuma za postavljanje dijagnoze Sjögren sindroma.⁷⁷ Oni obuhvataju sledeće grupe kriterijuma: 1) očne simptome, 2) oralne simptome, 3) očne znake, 4) patohistološki nalaz fokalnog sialoadenitisa (focus skor ≥ 1) kod malih pljuvačnih žlezda donje usne, 5) pozitivan nalaz najmanje jednog testa za

procenu zahvaćenosti pljuvačnih žlezda i 6) prisustvo autoantitela (anti-Ro/SSA i/ili anti-la/SBB).¹⁸⁴ Pored toga što uvažavaju prisustvo simptoma za postavljanje dijagnoze bolesti, od Kopenhagen kriterijuma se razlikuju i po potrebnim pozitivnim znacima za dijagnozu suvog oka. Dovoljan je pozitivan rezultat na samo jednom od dva predložena testa: Schirmer test, bez anestezije <5 mm/ 5 minuta ili bojenje Rose bengal bojom ≥ 4 prema van Bijesterveld sistemu bodovanja. Novina kod postavljanja dijagnoze suvih usta u odnosu na Kopenhagen kriterijume je mogućnost izvođenja parotidne sijelografije (potvrda prisustva difuznih sialoektazija, bez evidentne obstrukcije izvodnog kanala). Za postavljanje dijagnoze Primarnog Sjögren sindroma po AEOG kriterijumima potrebno je da se ispune 4 od 6 kriterijuma, pri čemu je obavezan pozitivan kriterijum biopsije i/ili specifičnih autoantitela, kod bolesnika bez pridružene druge sistemske bolesti vezivnog tkiva. Dijagnoza se može postaviti u odsustvu simptoma suvog oka i usta, ukoliko su prisutna 3 od 4 objektivna kriterijuma (grupe 3, 4, 5, 6). Za potvrdu dijagnoze Sekundarnog Sjögren sindroma potrebno je prisustvo simptoma suvih očiju i usta, uz bilo koja dva kriterijuma iz grupe 3, 4 ili 5 kod bolesnika sa pridruženim oboljenjem.⁷⁷ Prisustvo simptoma i znaka suvog oka kod pacijenata sa naknadno potvrđenim Sjögren sindromom u našem radu, uticalo je na neophodnost ispunjavanja ostalih kriterijuma.

Sjögrenov sindrom u opštoj populaciji javlja se u 0,3-1,5%.³⁶⁷ U našem radu, pacijenti sa potvrđenim Sjögrenovim sindromom činili su značajan broj pacijenata sa suvim okom (37,5%). Ovakav udeo pacijenata sa obično izraženijim suvim okom, sigurno je uticao na rezultate našeg rada, u smislu da su razlike u odnosu na kontrolnu grupu bile značajnije. Veličina Sjögren grupe nam je ujedno dala mogućnost da je uporedimo sa grupom suvih očiju drugog tipa. Pored suvih očiju evaporativnog tipa, u ne-Sjögren grupi bile su zastupljene oči sa smanjenom vodenom komponentom, kao i suve oči mešovitog uzroka. Analizom rezultata korišćenih testova u ove dve grupe, našli smo da je Sjögren grupa, imala statistički značano niže vrednosti za Schirmer I ($t = -4.25$, $p < 0,001$) i FTBUT ($t = -3,13$, $p = 0,002$), dok su vrednosti Rose bengal testa bile značajno više ($t = 2,64$, $p = 0,009$). Prosečno su pacijenti sa Sjögren sindromom imali više nabora u LIPCOF testu ($t = 1,57$,

$p=0,06$), ali se po vrednostima TF i TMH testa nisu statistički značajno razlikovali od druge grupe ($t=0,27$, $p=0,39$; $t=-0,39$, $p=0,35$). Prosečne vrednosti konjunktivalnog skrejpingskora bile su statistički značajno više kod očiju pacijenata sa Sjögren sindromom, nego kod očiju pacijenata kod kojih je suvo oko bilo drugog uzroka ($t= 4.12$, $p<0,001$). Kod oba upitnika, imali su statistički značajno veći broj poena (OSDI $t=3.4$, $p < 0,001$; McMonnies $t = 3.1$, $p =0,001$). S obzirom da Schirmer I i TMH ukazuju indirektno na volume suza, očekivalo bi se da se na isti način ponašaju prilikom testiranja ove dve grupe.

Ventura i autori, prilikom poređenja grupe pacijenata sa Sjögren sindromom sa grupom ne-Sjögren pacijenata, nalaze da su validni testovi za razlikovanje ove dve grupe: OSDI upitnik, Schirmer sa anestezijom, esteziometrija rožnjače i test klirensa suza.³⁶⁸ Razlog za nepostojanje razlike u prosečnim vrednostima Schirmer I testa između dve grupe, objašnjavaju time što su pacijenti sa Sjögren sindromom u njihovom radu imali manje izraženo suvo oko. U našem radu, redukcija vodene komponente, bila je po TMH testu prisutna u obe grupe. Kod 50 pacijenata ne-Sjögren grupe, 75 očiju je imalo suzni meniscus visine do 0,1mm. Postavljanje Schirmer papirića, pri izvođenju testa, izazvaće pored bazalne i refleksnu sekreciju suza. Ukoliko je suzna žlezda značajno oštećena kao kod Sjögren sindroma, refleks suzenja će izostati, te će Schirmer I pokazati značajno manje vrednosti nego kod deficita vodene komponente ne-Sjögren grupe. Merenje TMH na biomikroskopu se smatra testom koji ima svoje limite, zavisao je od ispitivača i ima lošu repetibilnost.¹⁷⁴ Ako se koristi fluorescein za bolju vizuelizaciju, smatra se invazivnim. Moguće je da smo nekorišćenjem fluoresceina i izvođenjem TMH testa na samom početku kliničkog pregleda, izbegli značajniju refleksnu sekreciju, te na taj način smanjili razliku između Sjögren i ne-Sjögren grupe.

U literaturi se referiše češća incidencija disfunkcije mejbomovih žlezda kod pacijenata sa Sjögren sindromom.⁶⁷ Androgena insuficijencija koja je uočena kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom,⁸¹ utiče i na stvaranje obstruktivnog tipa disfunkcije mejbomovih žlezda.^{115,121} S druge strane, disfunkcija mejbomovih žlezda je najčešći uzrok

evaporativnog suvog oka.^{125,126} U našem radu, pacijente sa Sjögren sindromom smo izdvojili u odnosu na drugu grupu, koju su činili pacijenti sa evaporativnim suvim okom, suvim okom smanjene vodene komponente ne-Sjögren tipa i suvim okom mešovitog uzroka. Zato ne iznenađuje što između ove dve grupe nije bilo statistički značajne razlike u prisustvu disfunkcije meibomovih žlezda ($\chi^2=0.64$; $p=0.424$).

Različito opisane neprijatnosti koje se javljaju kod bolesti površine oka (svrab, suvoća, peckanje, osećaj stranog tela), nisu se oduvek uračunavale u senzacije bola. Proučavanjem mehanizama nastanka ovih senzacija, utvrđeno je da imaju istu osnovu kao i bol koji nastaje u drugim očnim oboljenjima, koja se tradicionalno opisuju kao bolna, napr. keratitisi, glaukom zatvorenog ugla, iridociklitisi, trauma.²⁶⁷ To je dovelo do promene u shvatanju, te se tegobe u okviru bolesti površine oka sada shvataju kao posebna forma bola u oku, i kao takva iziskuju istraživanje.²⁶⁷ Uzrokom bola kod bolesti suvog oka smatra se kombinacija traume nervnih završetaka površine oka i lokalno nastale inflamacije. Do trauma nervnih završetaka dolazi zbog istanjenja suznog filma i oštećenja površnog epitela koji ih štiti.

Noniceptivni bol je produkt normalnog podražaja noniceptora, koji predstavljaju periferne receptore nervnog sistema. Oni šalju informacije o potencijalnom oštećenju tkiva, mehaničkom, hemijskom ili termalnom. Sposobni su da prenesu informacije o trajanju, veličini, intenzitetu i lokaciji štetnog dejstva. Termalni noniceptori na površini oka konstantno primaju informacije o spoljašnjoj temperaturi. Normalna temperatura na površini oka je oko 34-35⁰C, i kada je bez značajnih promena, noniceptori konstantno stvaraju akcione potencijale koji održavaju bazalnu sekreciju suza. Imaju sposobnost registrovanja promena od 0,5 ⁰C ka hladnijem ili toplijem, a umanjenje od 1 ili 2⁰C će biti registrovano kao značajno hlađenje, te dovesti do povećanog suzenja.²⁶⁷ Termalni receptori registruju povećanje osmolarnosti kao promenu temperature i na taj način učestvuju u održavanju homeostaze suza.

Za razliku od bola koji nastaje delovanjem noksi, i ima odbranbenu funkciju, neuropatski bol je posledica oštećenja ili bolesti somatosenzornog nervnog sistema.³⁶⁹ Često se označava kao patološki bol ili bol koji nema biološku osnovu za intenzitet koji ga karakteriše. Razlikuje se centralni i periferni neuropatski bol. Patološki bol perifernog tipa može se razviti kod suvog oka.

Inflamatorni medijatori koji se oslobađaju kod bolesti suvog oka, mogu modifikovati normalan odgovor receptora površine, te im smanjiti prag podražaja ili pojačati odgovor, što dovodi do sponatanih pražnjenja. Dok je noniceptivni bol akutan obično traje dok traje štetan efekat, inflamacijom prouzrokovan bol traje duže, sa ciljem da obezbedi dužu zaštitu tokom procesa ozdravljenja. Ukoliko bol traje i posle isceljenja, postaje hroničan, a često se odlikuje i pojačanim intenzitetom.³⁶⁹ Kod pacijenata sa bolom takvog intenziteta, ne nalazimo adekvatne znake koji bi ga objasnili. Kod suvog oka, za sada se ovakav bol označava kao neuro-senzorna disfunkcija, a ne neuropatski bol tj. neuralgija.²⁶⁷

Evaluacija bola je značajan deo dijagnostike suvog oka. Često referisane diskrepancije između simptoma i znakova suvog oka, izazivaju interesovanje istraživača.^{370,371} Pored već pomenutih situacija, kada simptome bola ne prate klinički znaci očekivanog intenziteta, postoji i referisanje manje izraženih simptoma u uznapredovalim stadijumima bolesti.³⁷¹

Bolest suvog oka, karakteriše i poremećaj vida koji se popravlja nakon treptaja, što ga razlikuje od poremećaja vida u sklopu drugih bolesti oka. Aplikacija artificialnih lubrikanata takođe može dovesti do prolaznog zamućenja vida. To se pogotovo odnosi na lubrikante koji u svom sastavu imaju različita mineralna ulja i fosfolipide. Kod ovih veštačkih suza (emulzija), problem zamućenog vida je prevaziđen tehnikom stvaranja manjih kapljica (mikro i nanoemulzija), a rastvaranje lipida u vodi primenom katjonskih surfaktanata.²⁹⁰

Savemeni upitnici, kao što je OSDI, bave se evaluacijom diskomfora, ali i poremećajem vida koji prati suvo oko. Pogodnost OSDI upitnika je u tome što ukoliko pacijent ne

odgovori na sva pitanja, rezultati se formiraju na osnovu smanjenog broja odgovora, i skor je proporcionalan broju odgovora, a ne manji. Ovo nam je posebno bilo značajno zbog naše kontrolne grupe, koja je bila sačinjena od pacijenata sa kataraktom. Iako njihov vidni poremećaj nije sličan onom koji imaju pacijenti sa suvim okom, pitanja o vidu su u zavisnosti od uznapređovalosti katarakte preskočili. McMonnies upitnik ne sadrži pitanja vezana za vidnu funkciju. Prevedene upitnike smo testirali na grupi pacijenata sa simptomima suvog oka pre početka studije. Dodatnom konsultacijom sa specijalistima koji se uže bave ovom oblašću, želeli smo da postignemo preciznost koju iziskuje jezička validacija.

U našem radu, statistički značajnu korelaciju sa konjunktivalnom skrejping citologijom, pokazala su oba upitnika u grupi pacijenata do 60 godina starosti (McMonnies $r = 0,349$; $p = 0,002$, OSDI $r = 0,341$; $p = 0,003$). U grupi pacijenata preko 60 godina starosti korelacija sa upitnicima nije postojala (McMonnies $r = 0,349$; $p = 0,002$, OCDI $r = 0,341$; $p = 0,003$). Godine starosti su i ranije referisane kao prediktor loše korelacije simptoma i znakova.⁴¹⁰ U prilog tome ide i činjenica da su pacijenti u grupi preko 60 godina starosti, u našoj studiji, imali prosečno veći konjunktivalni skrejping skor, nego grupa mlađih ($t = - 1.991$, $p = 0.049$). Sve navedeno, iziskuje veći oprez kod postavljanja dijagnoze, kao i gradiranja suvog oka kod starijih pacijenata.

Pojam „neurosenzorne abnormalnosti”, prvi put se pojavljuje u definiciji bolesti suvog oka, i to kao etiološki činilac.⁴ Naš nalaz diskrepance između simptoma i znakova u jednoj starosnoj grupi, budi interesovanje ne samo kao otežavajući faktor za identifikaciju ove grupe, već i zbog eventualnog uticaja na praćenje efekta terapije, tj. spoznaju pacijenata da li im je bolje. Postavlja se pitanje, da li bi terapija, oporavljajući efektorne receptore površine oka pojačala osećaj neprijatnosti kao odbranbenu funkciju, ili bi smanjenje inflamacije i u ovoj grupi pacijenata smanjilo tegobe? Dalja istraživanja u pravcu odnosa simptoma i kliničkih znakova, njihove povezanosti i razilaženja kroz različite stadijume i različite podtipove bolesti suvog oka, trebalo bi da daju odgovor na ova pitanja.

U našem radu, žene su bile statistički značajno prisutnije u grupi obolelih nego u kontrolnoj, što se slaže sa podacima iz literature⁹⁻¹⁵ Značajnost razlike u starosnoj dobi između eksperimentalne i kontrolne grupe ($t=2,751$; $p=0,007$) objašnjavamo selekcijom asimptomatskih u kontrolnu grupu. Pored ženskog pola, godine starosti su naješće referisani, potvrđeni faktor za bolest suvog oka.^{8-12,14,19,20,31,32} Katarakta se takođe smatra bolešću starije dobi, ali se javlja i kod mlađih. Insistiranjem da pacijenti budu bez simptoma suvog oka, snizili smo prosek godina kontrolne grupe u našem radu.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci:

1. LIPCOF I TMH su jednostavni i brzi klinički testovi visoke senzitivnosti, te pogodni za skrining bolesti suvog oka.
2. LIPCOF i TMH su testovi koji prave razliku između zdravih očiju i suvog oka, uključujući i početni, blagi oblik.
3. Ferning test, zbog niske senzitivnosti u našem radu, nije se pokazao pogodnim za skrining suvog oka.
4. Ferning test visokom specifičnošću povećava preciznost dijagnoze bolesti suvog oka, kada se koristi u kombinaciji sa Kopenhagen kriterijum test grupom.
5. FTBUT, kao samosatalan test, ima odličan odnos senzitivnosti i specifičnosti, i sposobnost međusobnog razlikovanja svih gradusa suvog oka.
6. Korelacija između simptoma suvog oka procenjenih OSDI i McMonnies upitnicima i inflamacije merene konjunktivalnim skrejping skorom postoji kod pacijenata do 60 godina starosti, dok u grupi preko 60 godina, korelacija u našem radu nije nađena.

7. PREDLOG MERA

Predlog mera:

1. Predlažemo da se LIPCOF i TMH testovi izvode kod svih osoba suspektnih na bolest suvog oka.
2. Predlažemo da se FTBUT test, kad god uslovi dozvoljavaju koristi za postavljanje dijagnoze suvog oka, kao i za gradiranje težine bolesti.
3. Posvetiti posebnu pažnju interpretaciji kliničkih testova, prilikom isključivanja bolesti suvog oka, kod starijih od 60 godina.

8. LITERATURA

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21(4):221-32.
2. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25(8):900-7.
3. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):75e92.
4. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. Epub 2017 Jul 20. Reiew
5. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20. Review.
6. Guo B, Lu P, Chen X, Zhang W, Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China: the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(4):234-41.
7. Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5):633-8.
8. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127(6):763-8.
9. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23(3):688-93.
10. Han SB, Hyon JY, Woo SJ, Lee JJ, Kim TH, Kim KW. Prevalence of dry eye disease in an elderly Korean population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5): 633-8.
11. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of and associated factors for dry eye in a Spanish adult population (the Salnes Eye Study). *Ophthalmic Epidemiol* 2009 Jan-Feb;16(1):15-21.

12. Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M, et al. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(3):242-8.
13. Malet F, Le Goff M, Colin J, Schweitzer C, Delyfer MN, Korobelnik JF, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol* 2014;92(6):e429-36.
14. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):799-806.
15. Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA. Prevalence of and risk factors for symptomatic dry eye disease in Singapore. *Clin Exp Optomet* 2015;98(1): 45-53.
16. Zhang Y, Chen H, Wu X. Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong province, China. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(4):226e30.
17. Uchino M, Dogru M, Uchino Y, Fukagawa K, Shimmura S, Takebayashi T, et al. Japan Ministry of Health study on prevalence of dry eye disease among Japanese high school students. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):925-9.
18. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, Shirakawa K, Kuwahara E, Yamada M, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: koumi study. *Ophthalmology* 2011;118(12):2361-7.
19. Ahn JM, Lee SH, Rim TH, Park RJ, Yang HS, Kim TI, et al. Epidemiologic Survey Committee of the Korean Ophthalmological Society. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: the Korea national health and nutrition examination survey 2010-2011. *Am J Ophthalmol* 2014;158(6):1205-14.
20. Um SB, Kim NH, Lee HK, Song JS, Kim HC. Spatial epidemiology of dry eye disease: findings from South Korea. *Int J Health Geogr* 2014;13:31.
21. The epidemiology of dry eye disease: report of the epidemiology subcommittee of the international dry eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):93-107.

22. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, et al. ODISSEY European Consensus Group members. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1168-76.
23. Viso E, Gude F, Rodríguez-Ares MT. The association of meibomian gland dysfunction and other common ocular diseases with dry eye: a population- based study in Spain. *Cornea* 2011;30(1):1-6.
24. Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3449-54.
25. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea* 2012;31(5):472-8.
26. Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Venincasa VD, Perez VL. Ocular surface parameters in older male veterans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2): 1426-33.
27. Viso E, Rodríguez-Ares MT, Abelenda D, Oubi-na B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(6):2601-6.
28. Tian YJ, Liu Y, Zou HD, Jiang YJ, Liang XQ, Sheng MJ, et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009;45:486-91.
29. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dryeye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11): 797-802.
30. Siak JJ, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: the Singapore Malay eye study. *Cornea* 2012;31(11):1223-8.
31. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci* 2008;85(8):668-74.
32. Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98(12): 1712-7.

33. Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A metabolome-wide study of dry eye disease reveals serum androgens as biomarkers. *Ophthalmology* 2017;124: 505-11.
34. Leite SC, de Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, da Silveira LA, et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(3):223-7.
35. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S19-27.
36. Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, Ayas M, Chaudhri N, Al-Sharif F, et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology* 2009;116(9):1624-9.
37. Uchino M, Yokoi N, Uchino Y, Dogru M, Kawashima M, Komuro A, et al. Prevalence of dry eye disease and its risk factors in visual display terminal users: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2013;156(4):759-66.
38. Alves M, Dias AC, Rocha EM. Dry eye in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Ocul Surf* 2008;6(1):44e51.
39. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31(3):229-32.
40. Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Faler AL, Zann KL, et al. Depression, posttraumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States veterans affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012;154(2):340-6.
41. Gatell-Tortajada J. Oral supplementation with a nutraceutical formulation containing omega-3 fatty acids, vitamins, minerals, and antioxidants in a large series of patients with dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Interv Aging* 2016;11:571-8.

42. Ayaki M, Kawashima M, Uchino M, Tsubota K, Negishi K. Possible association between subtypes of dry eye disease and seasonal variation. *Clin Ophthalmol*. 2017 Sep 30;11:1769-1775. doi: 10.2147/OPHTH.S148650
43. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014;12(1):32-45.
44. Nettune GR, Pflugfelder SC. Post-LASIK tear dysfunction and dysesthesia. *Ocul Surf* 2010;8(3):135-45.
45. Konomi K, Chen LL, Tarko RS, Scally A, Schaumberg DA, Azar D, et al. Preoperative characteristics and a potential mechanism of chronic dry eye after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):168-74.
46. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):347-60. Review
47. Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1946;66:291-308.
48. Mantelli F, Mauris J, Argueso P. The ocular surface epithelial barrier and other mechanisms of mucosal protection: from allergy to infectious diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:563-8.
49. Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Heimer SR, Gilmore MS, Ramesh V, et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol VisSci* 2007;48:4509-18.
50. Ricciuto J, Heimer SR, Gilmore MS, Argueso P. Cell surface O-glycans limit *Staphylococcus aureus* adherence to corneal epithelial cells. *Infect Immun* 2008;76:5215-20.
51. Baudouin C. Nonroutine tests for dry eye disease. In: Asbell PA, Lemp MA. *Dry eye disease: The clinician's guide to diagnosis and treatment*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2006.p 48-60.
52. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):366-403. doi: 10.1016/j.jtos.2017.03.006. Epub 2017 Jul 20.

53. King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2418-23.
54. Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 1994;350: 239-47.
55. Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul Surf* 2008;6:79-86.
56. Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F. Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1988-93.
57. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3348-59.
58. Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch Ophthalmol* 1965;73:233-41.
59. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:643-51
60. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
61. Paulsen F. The human nasolacrimal ducts. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003;170(III-XI):1-106.
62. Bron AJ. The Doyne lecture. Reflections on the tears. *Eye (Lond)* 1997;11(Pt5):583-602.
63. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. [TFOS DEWS II pathophysiology report](#). *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):438-510.doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011. Epub 2017 Jul 20. Review.
64. Murube J, Murube L, Murube A. Origin and types of emotional tearing. *Eur J Ophthalmol* 1999;9:77-84.

65. Standring S. Grays Anatomy 40th Edition. Anatomical Basis Of Clinical Practice vol. 40. London: Churchill Livingstone; 2008. p. 415.
66. Craig JP, Willcox MD, Argueso P, Maissa C, Stahl U, Tomlinson A, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the contact lens interactions with the tear film subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54. TFOS 123-56.
67. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. Ophthalmology 1998;105:1485-8.
68. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. Arch Ophthalmol 1995;113:1266-70.
69. Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. Ocul Surf 2009;7:78-92.
70. Ousler 3rd GW, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The Ocular Protection Index. Cornea 2008;27:509-13.
71. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. J Fr Ophtalmol 2007;30:239-46.
72. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. Arch Ophthalmol. 2012 Jan;130(1):90-100. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.364. Review.
73. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. Exp Eye Res 2006;83:526-35.
74. Baudouin C. The pathology of dry eye. Surv Ophthalmol 2001;45(Suppl 2): S211-20.
75. Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:1004-11.
76. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. Cornea 2001;20:873-7.

77. Milić V, Mirčetić V. Sjögrenov sindrom. Institut za reumatologiju. Beograd, 2011.
78. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheum* 1998; 37: 1069–1076.
79. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjogren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1612-1616. doi: 10.1002/acr.23173. Epub 2017 Aug 31.
80. Yen JC, Hsu CA, Li YC, Hsu MH. The Prevalence of Dry Eye Syndrome's and the Likelihood to Develop Sjogren's Syndrome in Taiwan: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:7647-55.
81. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):284-333. doi: 10.1016/j.jtos.2017.04.001. Epub 2017 Jul 20. Review.
82. Bombardieri M, Barone F, Humby F, Kelly S, McGurk M, Morgan P, et al. Activation-induced cytidine deaminase expression in follicular dendritic cell networks and interfollicular large B cells supports functionality of ectopic lymphoid neogenesis in autoimmune sialoadenitis and MALT lymphoma in Sjogren's syndrome. *J Immunol* 2007;179:4929-38.
83. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363-8.
84. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:544-56.
85. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival Tcell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2609-14.
86. Jones DT, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC. Alterations of ocular surface gene expression in Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:533-6.

87. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11.
88. Kim SH, Hwang S, Kweon S, Kim TK, Oh J. Two cases of lacrimal gland agenesis in the same family-clinicoradiologic findings and management. *Can J Ophthalmol* 2005;40:502-5.
89. Gazarian M; Cowell CT; Bonney M; Grigor WG. The "4A" syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrimia, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr*. 1995; 154(1):18-23.
90. Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, Borrás F, Gallar J, Bury T, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5.
91. Rocha EM, Alves M, Rios JD, Dartt DA. The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. *Ocul Surf* 2008;6:162-74.
92. Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, Ogawa Y, Igarashi A, Ibrahim OM, et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *Am J Pathol* 2012;180:1879-96.
93. Uchino Y, Kawakita T, Miyazawa M, Ishii T, Onouchi H, Yasuda K, et al. Oxidative stress induced inflammation initiates functional decline of tear production. *PLoS One* 2012;7(10): e45805.
94. Jones BR, Stevenson CJ. Keratoconjunctivitis sicca due to sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1957;41:153-60.
95. Heath P. Ocular lymphomas. *Am J Ophthalmol* 1949;32:1213-23.
96. Ramos-Casals M, Munoz S, Zeron PB. Hepatitis C virus and Sjogren's syndrome: trigger or mimic? *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:869-84.
97. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Crosson TS, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLADR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10.

98. Stephens L, Schultheiss TE, Peters LJ, Ang K, Gray KN. Acute radiation injury of ocular adnexa. *Arch Ophthalmol* 1988;106:389-91.
99. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87: 920-30.
100. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014;12:32-45.
101. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, Bron AJ, Tiffany JM, Kato T, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(12):5319-24.
102. Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS, Gilmartin B. Changes in ocular physiology, tear film characteristics, and symptomatology with 18 months silicone hydrogel contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2006;83(2):73-81.
103. Kojima T, Ibrahim OM, Wakamatsu T, Tsuyama A, Ogawa J, Matsumoto Y, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol* 2011;152(6). 933-940, e2.
104. Glasson M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25(4):227-35.
105. Nichols JJ, Green-Church KB. Mass spectrometry-based proteomic analyses in contact lens-related dry eye. *Cornea* 2009;28(10):1109-17.
106. Alghamdi WM, Markoulli M, Holden BA, Papas EB. Impact of duration of contact lens wear on the structure and function of the meibomian glands. *Ophthalmic Physiol Opt* 2016;36(2):120-31.
107. Villani E, Ceresara G, Beretta S, Magnani F, Viola F, Ratiglia R. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in contact lens wearers. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5215-9.
108. Ichimura S, Yoshida K, Sutiono AB, Horiguchi T, Sasaki H, Kawase T. Greater petrosal nerve schwannomas-analysis of four cases and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2010;33:477-82.
109. Wong J, Lan W, Ong LM, Tong L. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf* 2011;9:212-26.

110. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012;2012:285851.
111. Lu R, Huang R, Li K, Zhang X, Yang H, Quan Y, et al. The influence of benign essential blepharospasm on dry eye disease and ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2014;157:591e7. e591-592.
112. Park DI, Shin HM, Lee SY, Lew H. Tear production and drainage after botulinum toxin A injection in patients with essential blepharospasm. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e108-112.
113. Lv S, Cheng J, Sun A, Li J, Wang W, Guan G, et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:143-54.
114. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakis GM, Pallikaris IG. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:406-9.
115. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, pathology and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 30;52(4):1938-78.
116. Tsai PS, Evans JE, Green KM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:372-377
117. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009;116:379-84.
118. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 2006;25:651-5.
119. Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 2013;90:576-86.

120. Nien CJ, Massei S, Lin G, Nabavi C, Tao J, Brown DJ, et al. Effects of age and dysfunction on human meibomian glands. *Arch Ophthalmol* 2011;129:462-9.
121. Khandelwal P, Liu S, Sullivan DA. Androgen regulation of gene expression in human meibomian gland and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2012;18:1055-67.
122. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3732-42.
123. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12.
124. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc*. 1980 Mar;51(3):243-51
125. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 2003;1:107-26.
126. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2:149e65.
127. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173-80.
128. McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1977;84:788-93.
129. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383-7.
130. Jester JV, Nicolaides N, Smith RE. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:537-47.
131. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:936-45.
132. Straatsma BR. Cystic degeneration of the meibomian glands. *AMA Arch Ophthalmol* 1959;61:918-27.

133. Mathers WD, Lane JA. Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:349-60.
134. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008;27:1142-7.
135. Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV, Holmes M, Korb DR. Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 2008;85:675-83.
136. Zhang SD, He JN, Niu TT, et al. Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2017;15:242-7.
137. Watters GA, Turnbull PR, Swift S, Petty A, Craig JP. Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction in Auckland, New Zealand. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;45:105e11.
138. 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. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2050-64.
139. Bron AJ, Mengher LS. Congenital deficiency of meibomian glands. *Br J Ophthalmol* 1987;71:312-4.
140. Wan T, Jin X, Lin L, Xu Y, Zhao Y. Incomplete Blinking May Attribute to the Development of Meibomian Gland Dysfunction. *Curr Eye Res* 2016;41:179-85.
141. Kim YS, Kwak AY, Lee SY, Yoon JS, Jang SY. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy. *Can J Ophthalmol* 2015;50:278-82.
142. Jang SY, Lee SY, Yoon JS. Meibomian gland dysfunction in longstanding prosthetic eye wearers. *Br J Ophthalmol* 2013;97:398-402.
143. Fuchs E, Green H. Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by vitamin A. *Cell* 1981;25:617-25.
144. Checkley W, West Jr KP, Wise RA, et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *N Engl J Med* 2010;362:1784-94.
145. Sommer A, Emran N. Tear production in vitamin A-responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982;93:84-7.

146. Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1995;102:302e9.
147. Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, et al. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:985e92.
148. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):511-538. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.004. Epub 2017 Jul 20. Review.
149. Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):312-34.
150. Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A. Is the irritant benzalkonium chloride a contact allergen? A contribution to the ongoing debate from a clinical perspective. *Contact Dermat* 2008;58(6):359-63.
151. Berry M, Pult H, Purslow C, Murphy PJ. Mucins and ocular signs in symptomatic and asymptomatic contact lens wear. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 2008;85(10):E930-8.
152. Kojima T, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Wakamatsu TH, Uchino M, Fukagawa K, et al. Effect of controlled adverse chamber environment exposure on tear functions in silicon hydrogel and hydrogel soft contact lens wearers. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8811-8817.
153. Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3671-9.
154. McGowan DP, Lawrenson JG, Ruskell GL. Touch sensitivity of the eyelid margin and palpebral conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1994;72:57e60.
155. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation. *Am J Ophthalmol* 2004;137:109e15
156. Dundas M, Walker A, Woods RL. Clinical grading of corneal staining of noncontact lens wearers. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:30-5.

157. Bandamwar KL, Papas EB, Garrett Q. Fluorescein staining and physiological state of corneal epithelial cells. *Cont Lens Anterior Eye* 2014;37:213-23.
158. Bandamwar KL, Garrett Q, Papas EB. Mechanisms of superficial micropunctate corneal staining with sodium fluorescein: the contribution of pooling. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:81-4.
159. Tabery HM. Dual appearance of fluorescein staining in vivo of diseased human corneal epithelium. A non-contact photomicrographic study. *Br J Ophthalmol* 1992;76:43e4.
160. Tabery HM. Micropunctate fluorescein staining of the human corneal surface: microerosions or cystic spaces? A non-contact photomicrographic in vivo study. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:134e6.
161. Tanioka H, Yokoi N, Komuro A, Shimamoto T, Kawasaki S, Matsuda A, et al. Investation of the corneal filament in filamentary keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3696-702.
162. Hamilton W, Wood TO. Filamentary keratitis. *Am J Ophthalmol* 1982;93:466-9.
163. Tenzel RR. Comments on superior limbic filamentous keratitis: II. *Arch Ophthalmol* 1968;79:508.
164. Yokoi N. Tear dynamics and dry eye. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004;108:275-6.
165. Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Surgery of the conjunctiva. *Dev Ophthalmol* 2008;41:138-58.
166. Stulting RD, Mader TH, Waring GO. Diagnosis and menagement of tear film dysfunction. In: Leibowitz HM, Waring GO. *Corneal disorders. Clinical diagnosis and menagement*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p482-99.
167. Stephens DN, McNamara NA. Altered Mucin and Glycoprotein Expression in Dry Eye Disease. *Optom Vis Sci* 2015;92:931-8.
168. Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43:225-32.
169. Watanabe A, Yokoi N, Kinoshita S, Hino Y, Tsuchihashi Y. Clinicopathologic study of conjunctivochalasis. *Cornea* 2004;23:294-8.

170. Donald C, Hamilton L, Doughty M. A quantitative assessment of the location and width of Marx's line along the marginal zone of the human eyelid. *Optom Vis Sci* 2003;80:564-72.
171. Yamaguchi M, Kutsuna M, Uno T, Zheng X, Kodama T, Ohashi Y. Marx line: fluorescein staining line on the inner lid as indicator of meibomian gland function. *Am J Ophthalmol* 2006;141:669-75.
172. Li M, Gong L, Chapin WJ, Zhu M. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5722e7.
173. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. Performance and repeatability of the NEIVFQ- 25 in patients with dry eye. *Cornea* 2002;21:578e83.
174. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):539-574. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. Epub 2017 Jul 20. Review.
175. [Schiffman RM](#), [Christianson MD](#), [Jacobsen G](#), [Hirsch JD](#), [Reis BL](#). Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000 May;118(5):615-21.
176. Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of Two Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment: The Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment in Dry Eye. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1498-503.
177. Services USDoHaH. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. Guidance for industry. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>. Center for Drug Evaluation and Research; Center for biologics Evaluation and Research; Center for Devices and Radiological Health
178. McMonnies C, Ho A. Patient history in screening for dry eye conditions. *J Am Optom Assoc* 1987;58(4): 296-301.
179. McMonnies C. Responses to a dry eye questionnaire from a normal population. *J Am Optom Assoc* 1987;58:588-589.

180. Tang F, Wang J, Tang Z, Kang M, Deng Q, Yu J. Accuracy of McMonnies questionnaire as a screening tool for Chinese ophthalmic outpatients. *PLoS One* 2016;11:e0153047.
181. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;89:103-5.
182. Abelson MBO, G 3rd W, Nally LA, Welch D, Krenzer K. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1121-5.
183. Abelson RL, K J, Rodriguez J, Johnston P, Angjeli E, Ousler G, et al. A singlecenter study evaluating the effect of the controlled adverse environment (CAE(SM)) model on tear film stability. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1865-72.
184. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-47.
185. Wang MT, Murphy PJ, Blades KJ, Craig JP. Comparison of non-invasive tear film stability measurement techniques. *Clin Exp Optom* 2018 Jan;101(1):13-17. doi: 10.1111/cxo.12546. Epub 2017 May 14
186. Mooi JK, Wang MT, Lim J, Muller A, Craig JP. Minimising instilled volume reduces the impact of fluorescein on clinical measurements of tear film stability. *Cont Lens Anterior Eye* 2017.
187. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res* 1985;4:1-7.
188. Hirji N, Patel S, Callander M. Human tear film pre-rupture phase time (TPRPT) - a non-invasive technique for evaluating the pre-corneal tear film using a novel keratometer mire. *Ophthal Physiol Opt* 1989;9:139-42.
189. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1999;106:939-43.

190. Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Collins MJ. Tear film surface quality with soft contact lenses using dynamic-area high-speed videokeratography. *Eye Contact Lens* 2009;35:227-31.
191. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. *Cornea* 2013;32:716-21.
192. Downie LE. Automated tear film surface quality breakup time as a novel clinical marker for tear hyperosmolarity in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7260-8.
193. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. *Optom Vis Sci* 2002;79:363-9.
194. Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. *Optom Vis Sci* 1995;72:17-22.
195. Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 4):635-41.
196. Fujishima H, Toda I, Yamada M, Sato N, Tsubota K. Corneal temperature in patients with dry eye evaluated by infrared radiation thermometry. *Br J Ophthalmol* 1996;80:29-32.
197. Kamao T, Yamaguchi M, Kawasaki S, Mizoue S, Shiraishi A, Ohashi Y. Screening for dry eye with newly developed ocular surface thermographer. *Am J Ophthalmol* 2011;151:782-91.
198. Su TY, Hwa CK, Liu PH, Wu MH, Chang DO, Su PF, et al. Noncontact detection of dry eye using a custom designed infrared thermal image system. *J Biomed Opt* 2011;16:046009.
199. Abreau K, Callan C, Kottaiyan R, Zhang A, Yoon G, Aquavella JV, et al. Temperatures of the ocular surface, lid, and periorbital regions of Sjogren's, evaporative, and aqueous-deficient dry eyes relative to normals. *Ocul Surf* 2016;14:64e73.
200. Purslow C, Wolffsohn JS, Santodomingo-Rubido J. The effect of contact lenswear on dynamic ocular surface temperature. *Cont Lens Anterior Eye* 2005;28:29-36

201. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;47:4309e15.
202. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151. 792e8 e1.
203. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria II J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81.
204. Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of time between collection and collection method on human tear fluid osmolarity. *Curr Eye Res* 2013;38: 428-36.
205. Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. *Ocul Surf* 2014;12:2-9.
206. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61.
207. Golding TR, Bruce AS, Mainstone JC. Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea* 1997;16:649-61.
208. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004;23:272e85.
209. Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea* 2000;19:497-500.
210. Yokoi N, Bron A, Tiffany J, Brown N, Hsuan J, Fowler C. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. *Br J Ophthalmol* 1999;83:92-7.
211. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea* 2000;19:S37-43.
212. Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H, Bron AJ. A new portable digital meniscometer. *Optom Vis Sci* 2014;91:1-8.
213. Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. Comparison of a new portable digital meniscometer and optical coherence tomography in tear meniscus radius measurement. *Acta Ophthalmol* 2014;92. e112-8.

214. Canan H, Altan-Yaycioglu R, Ulas B, Sizmaz S, Coban-Karatas M. Interexaminer reproducibility of optical coherence tomography for measuring the tear film meniscus. *Curr Eye Res* 2014;39:1145-50.
215. Chan HH, Zhao Y, Tun TA, Tong L. Repeatability of tear meniscus evaluation using spectral-domain Cirrus(R) HD-OCT and time-domain Visante(R) OCT. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:368-72.
216. Qiu X, Gong L, Lu Y, Jin H, Robitaille M. The diagnostic significance of Fourierdomain optical coherence tomography in Sjogren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta Ophthalmol* 2012;90. e359-66.
217. Tittler EH, Bujak MC, Nguyen P, Zhang X, Li Y, Yiu SC, et al. Between-grader repeatability of tear meniscus measurements using Fourier-domain OCT in patients with dry eye. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:423-7.
218. Zhou S, Li Y, Lu AT, Liu P, Tang M, Yiu SC, et al. Reproducibility of tear meniscus measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:442-7.
219. Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu TH, Fukagawa K, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology* 2010;117:1923-9.
220. Pult H, Riede-Pult BH. Impact of conjunctival folds on central tear meniscus height. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1459-66.
221. Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagoz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? *Cornea* 2007;26:903-6.
222. Nelson JD. In-office diagnostic tests for dry eye disease. In: Asbell PA, Lemp MA. *Dry eye disease: The clinician's guide to diagnosis and treatment*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2006.p 48-60.
223. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international Dry Eye Work-Shop. *Ocul Surf* 2007;2007(5):108-52.
224. de Monchy I, Gendron G, Miceli C, Pogorzalek N, Mariette X, Labetoulle M. Combination of the Schirmer I and phenol red thread tests as a rescue strategy for

- diagnosis of ocular dryness associated with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5167-73.
225. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10-4.
226. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
227. Sakamoto R, Bennett ES, Henry VA, Paragina S, Narumi T, Izumi Y, et al. The phenol red thread tear test: a cross-cultural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3510-4.
228. Tomlinson A, Blades KJ, Pearce EI. What does the phenol red thread test actually measure? *Optom Vis Sci* 2001;78:142-6.
229. Moore JE, Graham JE, Goodall EA, Dartt DA, Leccisotti A, McGilligan VE, et al. Concordance between common dry eye diagnostic tests. *Br J Ophthalmol* 2009;93:66-72.
230. Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye (Lond)* 2011;25:502-10.
231. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2015;9:2039-47.
232. Bunya VY, Fuerst NM, Pistilli M, McCabe BE, Salvo R, Macchi I, et al. Variability of tear osmolarity in patients with dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:662-7.
233. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea* 2011;30:1289-92.
234. Schargus M, Ivanova S, Kakkassery V, Dick HB, Joachim S. Correlation of tear film osmolarity and 2 different MMP-9 tests with common dry eye tests in a cohort of non-dry eye patients. *Cornea* 2015;34:739-44.
235. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010;35:553-64.

- 236.Schargus M, Meyer-ter-Vehn T, Menrath J, Grigoleit GU, Geerling G. Correlation between tear film osmolarity and the disease score of the international chronic ocular graft-versus-host-disease consensus group in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Cornea* 2015;34:911-6.
- 237.Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, CDIaper. Dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1407-14.
- 238.Masmali AM, Purslow C, Murphy PJ. The tear ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film. *Clin Exp Optom* 2014;97:399-406.
- 239.Rolando M, Baldi F, Zingirian M. The effect of hyperosmolarity on tear mucus ferning. *Fortschr Ophthalmol* 1986;83:644-6.
- 240.Evans KS, North RV, Purslow C.Tear ferning in contact lens wearers,*Ophthalmic Physiol Opt.* 2009;29:199-204.
- 241.Vaikoussis E, Georgiou P, Nomicarios D. Tear mucus ferning in patients with Sjogren's syndrome. *Documenta Ophthalmol Adv Ophthalmol* 1994;87:145e51.
- 242.Maragou M, Vaikousis E, Ntre A, Koronis N, Georgiou P, Hatzidimitriou E, et al. Tear and saliva ferning tests in Sjogren's syndrome (SS). *Clin Rheumatol* 1996;15:125-32.
- 243.Ravazzoni L, Ghini C, Macri A, Rolando M. Forecasting of hydrophilic contact lens tolerance by means of tear ferning test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:354-8.
- 244.Bron AJ, Argueso P, Irkec M, Bright FV. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin eye Res* 2015;44:36-61.
- 245.Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992;99:605-17.
- 246.Khan-Lim D, Berry M. Still confused about rose bengal? *Curr Eye Res* 2004;29:311-7.
- 247.Argueso P, Tisdale A, Spur-Michaud S, Sumiyoshi M, Gipson IK. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9.

248. Kim J, Foulks GN. Evaluation of the effect of lissamine green and rose Bengal on human corneal epithelial cells. *Cornea* 1999;18:328-32.
249. Chodosh J, Dix RD, Howell RC, Stroop WG, Tseng SC. Staining characteristics and antiviral activity of sulforhodamine B and lissamine green B. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1046-58.
250. Hamrah P, Alipour F, Jiang S, Sohn JH, Foulks GN. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye (Lond)* 2011;25:1429-34.
251. Manning FJ, Wehrly SR, Foulks GN. Patient tolerance and ocular surface staining characteristics of lissamine green versus rose bengal. *Ophthalmology* 1995;102:1953-7.
252. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
253. Tole DM, McKelvie PA, Daniell M. Reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia employing the Biopore membrane. *Br J Ophthalmol* 2001;85:154-8.
254. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goldschild M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5.
255. Zuazo F, Lopez-Ponce D, Salinas-Toro D, Valenzuela F, Sans-Puroja J, Srur M, et al. Conjunctival impression cytology in patients with normal and impaired OSDI scores. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2014;89:391-6.
256. Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, Pult H. The relationship between tear meniscus regularity and conjunctival folds. *Optom Vis Sci* 2014;91:1037-44.
257. Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43:225-32
258. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologie* 1995;92: 802-8.

259. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(11):1593-1601.
260. Pult H, Murphy PJ, Purslow C. A novel method to predict dry eye symptoms in new contact lens wearers. *Optom Vis Sci* 2009;86:E1042-50.
261. Villani E, Mantelli F, Nucci P. In-vivo confocal microscopy of the ocular surface: ocular allergy and dry eye. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:569-76.
262. Villani E, Magnani F, Viola F, Santaniello A, Scorza R, Nucci P, et al. In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 2013;90:576e86.
263. Wakamatsu TH, Sato EA, Matsumoto Y, Ibrahim OM, Dogru M, Kaido M, et al. Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:144-50.
264. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2017-22.
265. Kojima T, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival in vivo cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease. *Mol Vis* 2010;16:2457-64.
266. Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3030-5.
267. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):404-437. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.002. Epub 2017 Jul 20. Review.
268. Cox SM, Nichols JJ. Association between meibomian gland testing and ocular surface sensitivity. *Cornea* 2015;34:1187-92.
269. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Duran JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res* 2008;40:315-21.

270. Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, Chen JJ, Bian F, Farley WJ, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3203-9.
271. Hadassah J, Bhuvaneshwari N, Rao U, Sehgal PK. Evaluation of succinylated collagen bandage lenses in corneal healing by the expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in tear fluid. *Ophthalmic Res* 2009;42:64-72.
272. Kaufman HE. The practical detection of mmp-9 diagnoses ocular surface disease and may help prevent its complications. *Cornea* 2013;32:211-6.
273. Epstein SP, Gadaria-Rathod N, Wei Y, Maguire MG, Asbell PA. HLA-DR expression as a biomarker of inflammation for multicenter clinical trials of ocular surface disease. *Exp Eye Res* 2013;111:95-104.
274. Baudouin C, Liang H, Riancho L, Ismail D, Deniaud M, Amrane M, et al. Correlation between the inflammatory marker HLA DR and signs and symptoms in moderate to severe dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:298eCO183.
275. Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS. Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1978;86:250-9.
276. Versura P, Profazio V, Fresina M, Campos EC. A novel scraping cytology score system (SCSS) grades inflammation in dry eye patients, *Curr Eye Res.* 2009;34(5):340-346.
277. Guillon M, Maissa C. Assessment of contact lens wearers' lid margins with lissamine green. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 6343-.
278. Korb DR, Greiner JV, Herman JP, Hebert E, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J* 2002;28:211-6.
279. Korb DR, Herman JP, Greiner JV, Scaffidi RC, Finnemore VM, Exford JM, et al. Lid wiper epitheliopathy and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2005;31:2-8.

280. Knop E, Korb DR, Blackie CA, Knop N. The lid margin is an underestimated structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye disease. *Dev Ophthalmol* 2010;45:108-22.
281. Robin JB, Jester JV, Nobe J, Nicolaidis N, Smith RE. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6.
282. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-85.
283. Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994;112:448-9.
284. Pult H, Riede-Pult BH. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:77-80.
285. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2009;116: 2058-63 e1.
286. Finis D, Ackermann P, Pischel N, Konig C, Hayajneh J, Borrelli M, et al. Evaluation of meibomian gland dysfunction and local distribution of meibomian gland atrophy by non-contact infrared meibography. *Curr Eye Res* 2015;40:982-9.
287. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13.
288. Olsen T. Reflectometry of the precorneal film. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985;63:432-8.
289. Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013;32:1549-53.
290. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):575-628. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006. Epub 2017 Jul 20. Review.

291. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *OculSurf* 2014;12(4):252-66
292. Cardona G, Gomez M, Quevedo L, Gispets J. Effects of transient blur and VDT screen luminance changes on eyeblink rate. *Cont Lens Anter Eye* 2014;37(5): 363-7.
293. Murube J, Murube E, ChenZhuo L, Rivas L. Subcutaneous abdominal artificial tears pump-reservoir for severe dry eye. *Orbit* 2003;22(1):29-40.
294. Hartwig D, Herminghaus P, Wedel T, Liu L, Schlenke P, Dibbelt L, et al. Topical treatment of ocular surface defects: comparison of the epitheliotropic capacity of fresh frozen plasma and serum on corneal epithelial cells in an in vitro cell culture model. *Transfus Med* 2005;15(2):107e13.
295. Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(5):479-83.
296. Harritshøj LH, Nielsen C, Ullum H, Hansen MB, Julian HO. Ready-made allogeneic ABO-specific serum eye drops: production from regular male blood donors, clinical routine, safety and efficacy. *Acta Ophthalmol* 2014;92(8):783-6.
297. Yoon KC, Im SK, Park YG, Jung YD, Yang SY, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Cornea* 2006;25(3):268-72.
298. Kerksick C, Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-acetylcysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr* 2005;2:38-44.
299. Pokupec R, Petricek I, Sikic J, Bradic M, Popovic-Suic S, Petricek G. Comparison of local acetylcysteine and artificial tears in the management of dry eye syndrome. *Acta Med Croat* 2005;59:337-40.
300. Chen F, Shen M, Chen W, Wang J, Li M, Yuan Y, et al. Tear meniscus volume in dry eye after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):1965-9.
301. Rabensteiner DF, Boldin I, Klein A, Horwath-Winter J. Collared silicone punctal plugs compared to intracanalicular plugs for the treatment of dry eye. *Curr Eye Res* 2013;38(5):521-5.

302. SmartPlug Study G. Management of complications after insertion of the SmartPlug punctal plug: a study of 28 patients. *Ophthalmology* 2006;113(1859):e1-6.
303. Tong L, Beuerman R, Simonyi S, Hollander DA, Stern ME. Effects of punctal occlusion on clinical signs and symptoms and on tear cytokine levels in patients with dry eye. *Ocul Surf* 2016;14(2):233-41.
304. Ervin AM, Wojciechowski R, Schein O. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD006775.
305. Savar DE. A new approach to ocular moisture chambers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978 Jan-Feb;15(1):51-3.
306. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61(9):610-2.
307. Craig J, Chan E, Ea L, Kam C, Lu Y, Misra S. Dry eye relief for VDU users from a USB-desktop humidifier. *Contact Lens Anter Eye* 2012;35:28.
308. Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Yamada M. Diquafosol Tetrasodium Increases the Concentration of Mucin-like Substances in Tears of Healthy Human Subjects. *Curr Eye Res* 2015;40(9):878-83.
309. Fujihara T, Murakami T, Nagano T, Nakamura M, Nakata K. INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18(4):363-70.
310. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304:452-60.
311. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology* 2011;118(7):1242-52.
312. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):385-94
313. Voils SA, Evans ME, Lane MT, Schosser RH, Rapp RP. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):86-94.

- 314.Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner JV, Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012;31(4):396-404.
- 315.Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, et al. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea* 2001;20(8):787-91.
- 316.Bavinger JC, DeLoss K, Mian SI. Scleral lens use in dry eye syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(4):319-24.
- 317.Fernandes M, Sharma S. Polymicrobial and microsporidial keratitis in a patient using Boston scleral contact lens for Sjogren's syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. *Contact Lens Anter Eye* 2013;36(2):95-7.
- 318.Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(4):811-6.
- 319.Sainz De La Maza Serra M, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:751-6.
- 320.Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):593-602.
- 321.Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, Chodosh J, Holland EJ, De Paiva CS, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-57.
- 322.Lee HK, Ryu IH, Seo KY, Hong S, Kim HC, Kim EK. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients. *Ophthalmology* 2006;113:198-205.
- 323.Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;7(8):675-8.

324. Jonisch J, Steiner A, Udell IJ. Preservative-free low-dose dexamethasone for the treatment of chronic ocular surface disease refractory to standard therapy. *Cornea* 2010;29(7):723-6.
325. Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, Slonim CB, Solomon R, Solomon KD, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens* 2014;40(5):289-96.
326. Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, Arnoldner MA, Jamali A, Hamrah P, et al. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122(4):662-8.
327. Lin T, Gong L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjogren syndrome: a randomized clinical trial in China. *Med Baltim* 2015;94:e551.
328. Pinto-Fraga Jos_e, L_opez-Miguel Alberto, Gonz_alez-García María J, Fern_andez Itziar, L_opez-de-la-Rosa Alberto, Enríquez-de-Salamanca Amalia, et al. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. *Ophthalmology* 2016;123(1):141-53.
329. Hong S, Kim T, Chung SH, Kim EK, Seo KY. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(1):78-82.
330. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf* 2002;25(1):33-55.
331. LeHoang P. The gold standard of noninfectious uveitis: corticosteroids. *Dev Ophthalmol* 2012;51:7-28.
332. Mataftsi A, Narang A, Moore W, Nischal KK. Do reducing regimens of fluorometholone for paediatric ocular surface disease cause glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2011;95(11):1531-3.
333. Singer DD, Kennedy J, Wittpenn JR. Topical NSAIDs effect on corneal sensitivity. *Cornea* 2015;34(5):541-3.

334. Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1644-6.
335. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76(4):417-20.
336. Ta CN, Shine WE, McCulley JP, Pandya A, Trattler W, Norbury JW. Effects of minocycline on the ocular flora of patients with acne rosacea or seborrheic blepharitis. *Cornea* 2003;22(6):545-8.
337. Dougherty JM, McCulley JP, Silvany RE, Meyer DR. The role of tetracycline in chronic blepharitis. Inhibition of lipase production in staphylococci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(11):2970-5.
338. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, Liu Z, Monroy D, Ji Z, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2544-57.
339. Li Y, Kuang K, Yerxa B, Wen Q, Rosskothan H, Fischbarg J. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2(2) receptor agonists stimulate Cl(-) and fluid secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281(2):C595-602.
340. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82(4):588-96.
341. Liu Y, Kam WR, Ding J, Sullivan DA. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea* 2015;34(3):342-6.
342. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(4):258-63.
343. Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18:475-84.
344. Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, Nojomi M, Ghiasian L. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised doublemasked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):199-204.

345. Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kakar S. Topical azithromycin and oral doxycycline therapy of meibomian gland dysfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study. *Cornea* 2013;32(1):44-53.
346. Geerling G, Sieg P, Bastian GO, Laqua H. Transplantation of the autologous submandibular gland for most severe cases of keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1998;105(2):327-35.
347. Borrelli M, Schröder C, Dart JK, Collin JR, Sieg P, Cree IA, et al. Long-term follow-up after submandibular gland transplantation in severe dry eyes secondary to cicatrizing conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6):894-904.
348. Hampel U, Krüger M, Kunnen C, Garreis F, Willcox M, Paulsen F. In vitro effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Exp Eye Res* 2015;140:139-48.
349. Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of Omega 3 and 6 Fatty Acids on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Cornea* 2016;35(8):1122-6.
350. Schnebelen C, Viau S, Gregoire S, Joffre C, Creuzot-Garcher CP, Bron AM, et al. Nutrition for the eye: different susceptibility of the retina and the lacrimal gland to dietary omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid incorporation. *Ophthalmic Res* 2009;41(4):216-24.
351. Viau S, Maire MA, Pasquis B, Gregoire S, Acar N, Bron AM, et al. Efficacy of a 2-month dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in dry eye induced by scopolamine in a rat model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(8):1039-50.
352. Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol* 2008;126(2):219-25.
353. 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;20:1583-9.
354. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome, *Scand J Rheumatology* 61(1986) 19-21.

355. Pult H, Riede-Pult BH, Murphy PJ. The relation between blinking and conjunctival folds and dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2013;90:1034-9.
356. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112: 71–82.
357. Michel M, Sickenberger W, Pult H. The effectiveness of questionnaires in the determination of Contact Lens Induced Dry Eye. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2009; 29(5): 479- 486.
358. Farrell J, Patel S, Grierson DG, Sturrock RD. A clinical procedure to predict the value of temporary occlusion therapy in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003;23(1):1-8
359. Sambursky R, Davitt WF 3rd, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M et al. Sensitivity and specificity of a point-of care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(1):24-8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.561
360. Messmer EM, von Lindenfeld V, Garbe A, Kapmik A. Matrix metalloproteinase 9 Testing in Dry Eye Disease Using a Commercially Available Point-of-Care Immunoassay. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2300-308. Doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.029. Epub.2016.Sept.21.
361. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012;130: 90–100.
362. Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 2013;32: 19–41.
363. Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea.* 2010 Sep;29(9):1036-41. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181cd9a1d
364. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis HG et al., Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting, *Ocul Surf.* 2013;11(4):246-58.

365. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Mol Vis*. 2013 Jun 6;19:1247-57. Print 2013.
366. Alves M, Reinach PS, Paula JS, Vellasco e Cruy AA, Bachette L, Faustino L, et al. Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease, *Plos ONE*. 2014 May 21;9(5):e97921. doi: 10.1371/journal.pone.0097921
367. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheum* 1998; 37: 1069–76.
368. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mulè R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patient. *Eye (Lond)*. 2007 Feb;21(2):229-37. Epub 2006 Jan 6.
369. IASP. The International Association for the Study of Pain: <https://www.iasp-pain.org>.
370. Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1719-730.
371. Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, Hammond CJ. Predictors of Discordance between Symptoms and Signs in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2017;124(3):280-286. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.008. Epub 2016 Dec 23.

PRILOZI

Prilog 1 OSDI upitnik – index bolesti prednje površine oka

Pitajte pacijenta navedenih 12 pitanja, zaokružite broj u tabeli koji najbolje predstavlja svaki odgovor. Onda popunite polja A, B, C, D i E prema uputstvima koje su pored polja.

Da li ste osetili nešto od dole navedenog protekle nedelje:

	Sve vreme	Većinu vremena	Polovinu vremena	Neko vreme	Nikada
1.Oči su vam osetljive na svetlost	4	3	2	1	0
2.Osećate “pesak” u očima	4	3	2	1	0
3.Osećate bol u očima	4	3	2	1	0
4.Imate zamućen vid	4	3	2	1	0
5.Slabo vidite	4	3	2	1	0

Suma rezultata odgovora od 1 do 5 (A)

Da li su Vam problemi sa očima smetali u nekim od dole navedenih aktivnosti prošle nedelje:

	Sve vreme	Većinu vremena	Polovinu vremena	Neko vreme	Nikada	
6.Čitanje	4	3	2	1	0	N/O
7.Vožnja noću	4	3	2	1	0	N/O
8.Rad sa kompjuterom ili bankomatom	4	3	2	1	0	N/O
9.Gledanje televizije	4	3	2	1	0	N/O

Suma rezultata odgovora od 6 do 9 (B)

Da li ste imali neprijatan osećaj u očima u nekoj od dole navedenih situacija prošle nedelje:

	Sve vreme	Većinu vremena	Polovinu vremena	Neko vreme	Nikada	
10. Vetroviti uslovi	4	3	2	1	0	N/O
11.Mesta ili prostori sa niskom vlažnošću (vrlo suvi)	4	3	2	1	0	N/O
12.Prostori koji su klimatizovani	4	3	2	1	0	N/O

Suma rezultata odgovora od 10 do 12 (C)

Saberite sume A,B i C da bi dobili D (D)
(D= suma rezultata svih odgovorenih pitanja)

Ukupan broj odgovorenih pitanja (E)
(Ne uključujte pitanja odgovorena sa N/O)

Molimo Vas okrenite upitnik kako bi izračunali pacijentov finalni OSDI[®] skor

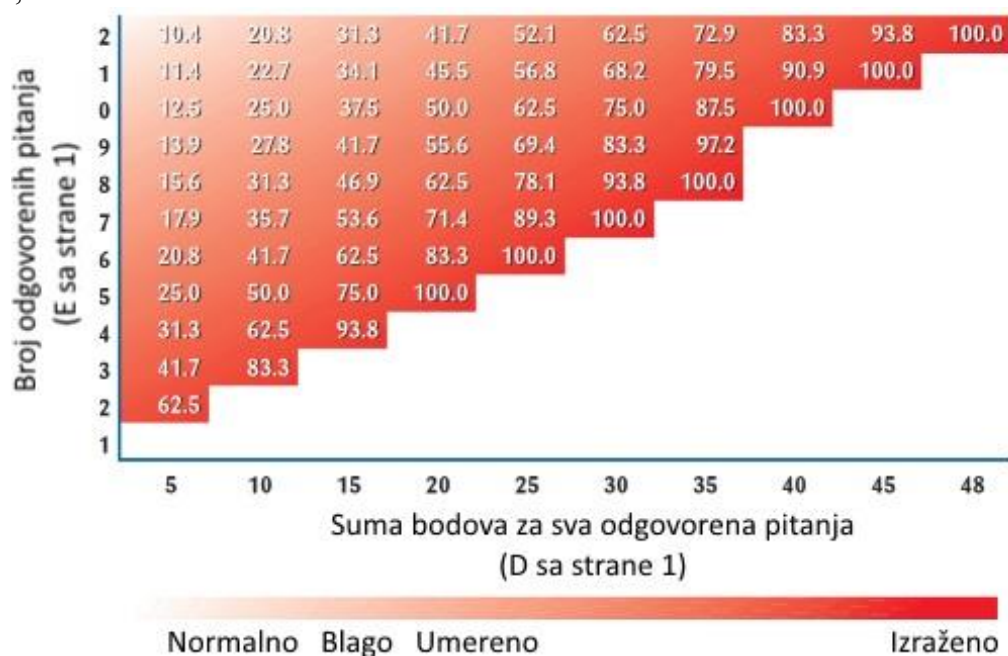
Evaluacija OSDI skora ¹

OSDI[®] se procenjuje na skali od 1-100, gde viši skor predstavlja veći poremećaj. Indeks ima senzitivnost i specifičnost da razlikuje normalne subjekte i pacijente sa suvim okom. OSDI je validan i pouzdan instrument za merenje stepena izraženosti suvog oka (normalno, blago do umereno, i izraženo) i njegovog efekta na vidnu funkciju.

Procena bolesti suvog oka kod Vašeg pacijenta ^{1,2}

Koristite odgovore pod D i E sa prve strane, da uporedite zbir skorova za sva odgovorena pitanja (D) i broj odgovorenih pitanja (E) sa donjim grafikonom. *

Saznajte gde se nalazi skor kod Vašeg pacijenta. Uporedite intenzitet crvene boje, zone gde se nalazi skor sa donjim šablonom, da bi odredili da li Vaš pacijent ima normalno, blago, umereno, ili izraženo suvo oko.



*Vrednosti za procenu izraženosti suvog oka

Izračunavaju se pomoću OSDI formule:

$$OSDI^{\circ} = \frac{\text{suma skorova}}{\# \text{ odgovorenih pitanja}} \times 25$$

(# odgovorenih pitanja)

Ime pacijenta _____ Datum _____

Koliko dugo pacijent ima simptome suvog oka? _____

Komentar ispitivača _____

Prilog 2 McMonnies upitnik

Godište	Manje od 25 godina	Od 25 do 45 godina	Preko 45 godina
Trenutno nosi	Ne nosi kont.sočiva	Tvrda ili GP kont. sočiva	Meka kont. sočiva

1	Da li ikada imate neke od navedenih simptoma u očima? <small>Podvući one koje se odnose na vas</small>			
	bolnost	grebanje	suvoća	Pesak u očima peckanje
2	Koliko često imate ove simptome?			
	nikad	ponekad	često	stalno
3	Da li su vam ikad bile prepisane kapi ili neka druga terapija za suvo oko?			
	da	ne	možda	
4	Da li patite od artritisa?			
	da	ne	možda	
5	Da li patite od oboljenja tiroidne žlezde?			
	da	ne	možda	
6	Da li osećate suvoću nosa, usta, grla, pluća ili vagine?			
	nikad	ponekad	često	stalno
7	Da li smatrate da su vaše oči neobično osetljive na dim cigareta, smog, klimatizaciju, centralno grejanje?			
	da	ne	ponekad	
8	Da li vaše oči lako dobiju iritaciju ili jako pocrvene kada plivate u hlorisanoj vodi?			
	nepoznato	da	ne	ponekad
9	Da li koristite ili uzimate nešto od navedenog?			
		Tablete na bazi antihistaminika	Antihistaminske kapi za oči	Diuretike Tablete za spavanje
		Tablete za smirenje	Oralne kontraceptive	Tablete za spavanje
	Drugo (upišite)	Lekove za duodenalni ulcer, probleme sa varenjem ili visok krvni pritisak		
10	Da li vaše oči postanu iritirane ili imate osećaj suvoće u očima dan nakon uzimanja alkohola?			
	nepoznato	da	ne	ponekad
11	Da li spavate sa očima delimično otvorenim?			
	da	ne	ponekad	
12	Da li imate iritacije oka kad se probudite?			
	da	ne	ponekad	

Sistem bodovanja odgovora

Muškarac ili žena	Ispod 25 godina	0
Muškarac	25-45 godina	1
Žena	25-45 godina	3
Muškarac	Preko 45 godina	2
Žena	Preko 45 godina	6
Pitanje 2 – učestalost primarnih simptoma			
Nikad		0
Ponekad		1
Često		4
Konstantno		8
Pitanje 3 – prethodne terapije			
da		6
Ne ili možda		0
Pitanje 4 – artritis			
da		2
Ne ili možda		0
Pitanje 5 – oboljenja štitaste žlezde			
da		2
Ne ili možda		0
Pitanje 6 – suvoća mukoznih membrana (sluzokoža)			
Nikad		0
Ponekad		1
Često		2
Konstantno		4
Pitanje 7 – neobična osetljivost			
Ne		0
Ponekad		2
Da		4
Pitanje 8 – iritacija pri plivanju			
Nepoznato ili ne		0
Ponekad		1
Da		2
Pitanje 9 – neželjeni efekti lekova			
Tablete antihistaminika ili kapi za oči ili diuretici		2
Tablete za spavanje ili trankvilajzeri ili oralni kontraceptivi, za duodenalni ulcer, digestivne probleme, visok krvni pritisak		1
Pitanje 10 – alkohol			
Nepoznato ili ne		0
Ponekad		2
Da		4
Pitanje 11 – nokturnalni lagofthalmos			
Nepoznato ili ne		0
Ponekad		1
Da		2
Pitanje 12 – iritacija pri buđenju			
Ne		0
Ponekad		1
Da		2
Bodovanje za McMonnies-ov upitnik se razmatra na sledeći način (McMonnies, 1998):			
Normalno		0-9
Granična suvoća oka		10-20
Suvo oko		>20

SPISAK SKRAĆENICA

ADDE - Aqueous-deficient dry eye

APCs – Antigen Presenting Cells

ANOVA – Analysis Of Variance

CC – Copenhagen Criteria

CLIDE – Contact lens induced dry eye

CLADE – Contact lens associated dry eye

CVSS 17 – Computer Vision Symptom Scale questioner

DE – Dry Eye

DED- Dry Eye Disease

DEWS – Dry Eye WorkShop

DEQ 5 – Dry Eye questioner

DEQS - Quality-of-Life Score questioner

EDE – Evaporative dry eye

FTBUT – Fluorscein tear breakup time

HLA DR - Human Leukocyte Antigen – antigen D Related

IDEEL - Impact of Dry Eye on Everyday Living questioner

LIPCOF – Lid-Parallel Conjunctival Folds

LWE – Lid wiper epitheliopathy

MGD – Meibomian gland dysfunction

MUC – Mucin

NEI VFQ 25 – National Eye Institute's Visual Function Questionnaire

NIBUT – Non invasive breakup time

NPV – Negative Predictive Value

NSDE – Non Sjögren Dry Eye

OCT – Optical coherent tomography

OPI – Ocular Protection Index

OSDI – Ocular Surface Disease Index

PPV – Positive Predictive Value

ROC – Receive operating characteristic

RB – Rose BengalI

SANDE - Symptoms Analysis in Dry Eye questioner

SBUDE – Short Breakup Time Dry Eye

SCSS - Scraping Cytology Score System

Se – Senzitivnost

Sh I – Schirmer I

Sp – Specifičnost

SS – Sjögren Syndroma

SSDE – Sjögren Syndroma Dry Eye

TF – Tear Ferning

TFBUT – Tear Film Breakup Time

TFOS – Tear Film Ocular Surface

TMA – Tear Meniscus Area

TMH – Tear Meniscus Height

TMR - Tear Meniscus Radius

BIOGRAFIJA AUTORA

Bojana Dačić Krnjaja, rođena je 20.11.1974. godine u Beogradu. Osnovnu školu i Treću beogradsku gimnaziju završila je sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, u trajanju od 12 semestara, upisala je 1993. godine, a završila 31.marta 2000. godine sa prosečnom ocenom 9,68. Nakon godinu dana lekarskog staža, stručni ispit položila je marta 2001. godine. Jesenji semestar, školske 2000/2001. predavala je predmete Anatomija i Patologija u Medicinskoj školi „Beograd”.

Specijalizaciju iz oftalmologije započela je juna 2001. godine, na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a obavila je na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije. Specijalistički ispit položila je 21.septembra 2005. godine sa odličnim uspehom.

Na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije, zaposlena je na neodređeno od oktobra 2000. godine.

Poslediplomske studije upisala je školske 2000/2001. godine, na Katedri za Oftalmologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Magistarsku tezu, pod nazivom „Ultrazvuk u proceni klinički dostupnih parametara od značaja za izbor terapije i prognozu kod malignog melanoma uvee”, mentor Prof dr Zoran Latković, odbranila je 19.05.2010. na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Prijavljena tema za izradu doktorskse disertacije, pod nazivom „Procena dijagnostičke vrednosti grupe brzih i jednostavnih kliničkih testova za dijagnozu suvog oka ” sa mentorom Prof dr Milenkom Stojkovićem, odobrena je na XI sednici Veća naučnih oblasti medicinskih nauka 31. januara 2012. godine.

Jula 2014. izabrana je u zvanje kliničkog asistenta na Katedri za oftalmologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Nakon položenog specijalističkog ispita, radila je na odeljenju za suzne puteve i orbitu, Klinike za očne bolesti, do jula 2009. godine, a od tada na odeljenju za medikamentozno i hirurško lečenje rožnjače i konjunktive. Uz obavljanje ambulantnih i odeljenskih poslova, kao i hirurških intervencija vezanih za patologiju odeljenja, član je tima lekara koji rade u Kabinetu za ultrazvučnu dijagnostiku oka od 2004. godine.

Od 2007 do 2009. godine član je tima koji drži predavanja u okviru Edukacionog centra Srbije, Udruženje za primenu ultrazvuka u medicini, biologiji i veterini. Pozivni

predavač je na Kursu iz osnova ultrazvuka i ehobiometrije, i dijagnostičkog ultrazvuka oka i orbite, koji se održavaju svake godine od 2013. godine.

Prezentovala je više radova na domaćim i stranim kongresima oftalmologa, a 2012. godine za prezentovan rad dobila je diplomu udruženja oftalmologa Evrope „SOE lecture”.

Dobila je stipendiju Univerziteta Hamburg-Eppendorf za jednomesečno usavršavanje na Univerzitetskoj očnoj klinici u Hamburgu iz oblasti transplantacije tkiva, koje je obavila novembra 2010. godine. Obavila je i jednomesečno usavršavanje u Moorfields eye hospital, u Londonu, septembra 2013.godine na osnovu SOE stipendije.

Do sada je objavila 34 rada u domaćim i stranim časopisima, na domaćim i inostranim kongresima, i 6 u monografijama od nacionalnog značaja.

Član je Udruženja oftalmologa Srbije i Srpskog lekarskog društva.

Živi u Beogradu, sa suprugom i dve ćerke. Govori tečno engleski.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Bojana Dačić Krnjaja

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

PROCENA DIJAGNOSTIČKE VREDNOSTI GRUPE BRZIH I JEDNOSTAVNIH
KLINIČKIH TESTOVA ZA DIJAGNOZU SUVOG OKA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____ 29.12.2017. _____



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora ___Bojana Dačić Krnjaja_____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada PROCENA DIJAGNOSTIČKE VREDNOSTI GRUPE BRZIH I
JEDNOSTAVNIH KLINIČKIH TESTOVA ZA DIJAGNOZU SUVOG OKA

Mentor ___Prof dr Milenko Stojković_____

Potpisani ___Bojana Dačić Krnjaja_____

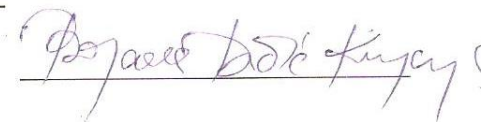
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, ___29.12.2017._____



Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

PROCENA DIJAGNOSTIČKE VREDNOSTI GRUPE BRZIH I JEDNOSTAVNIH
KLINIČKIH TESTOVA ZA DIJAGNOZU SUVOG OKA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____ 29.12.2017. _____

