

Nabori bulbarne spojnice oka u dijagnostici disfunkcije suznog filma

Lovrić, Ivana

Scientific master's theses / Magistarski rad

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:131908>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-14**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



Sveučilište u Splitu
Medicinski fakultet

Ivana Lovrić

**NABORI BULBARNE
SPOJNICE OKA U DIJAGNOSTICI
DISFUNKCIJE SUZNOG FILMA**

Magistarski rad

Split, prosinac 2012. godine

Očna ambulanta
Dom zdravlja Zagreb-Istok

Voditelj rada: Dr. sc. Igor Petriček

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Definicija disfunkcije suznog filma	2
1.2. Klasifikacija disfunkcije suznog filma	4
1.3. Epidemiologija disfunkcije suznog filma	6
1.4. Anatomija i fiziologija suznog filma	8
1.4.1. Karakteristike suznog filma	8
1.4.1.1. Proizvodnja suza	8
1.4.1.2. Eliminacija suza	8
1.4.1.3. Ekskrecija suza	9
1.4.1.4. Evaporacija suza	9
1.4.1.5. Absorpcija suza	10
1.4.1.6. Stabilnost suznog filma i utjecaj na vidnu oštrinu	10
1.4.2. Građa, svojstva i funkcija slojeva suznog filma	10
1.4.2.1. Lipidni sloj suza	11
1.4.2.2. Vodeni sloj suza	12
1.4.2.3. Mukozni sloj suza	14
1.5. Pregled suznog filma- dijagnostičke metode	15
1.5.1. Izbor testova i redoslijed dijagnostičkih metoda u kliničkoj praksi	15
1.5.2. Diferencijacija između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma	17
1.5.3. Anamneza i upitnici	18
1.5.4. Pregled na procijepnoj svjetiljci (biomikroskopi pregled)	20
1.5.4.1. Neinvazivne dijagnostičke metode	21
1.5.4.1.1. Pregled rubova vjeđa	21
1.5.4.1.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds- LIPCOF)	22
1.5.4.1.3. Mjerenje suznog meniska	23
1.5.4.1.4. Hiperemija spojnice	24
1.5.4.1.5. Metoda interferencije u dijagnostici lipidnog sloja suznog filma	24

1.5.4.1.6. Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma (Non-invasive tear break-up time- NIBUT)	26
1.5.4.2. Invazivne dijagnostičke metode	27
1.5.4.2.1. Bojanje vitalnim bojama	27
1.5.4.2.2. Ekspresija Meibomovih žlijezda	28
1.5.4.2.3. Test vremena pucanja suznog filma (Tear break-up time test- TBUT)	28
1.5.4.2.4. Schirmerov test I i II	30
1.5.5. Ostale dijagnostičke metode	32
1.5.5.1. Mjerenje osmolarnosti suza	32
1.5.5.2. Test grananja suza (tear ferning test)	32
1.5.5.3. Evaporimetrija	33
1.5.5.4. Meibometrija	33
1.5.5.5. Metode pregleda utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju	34
2. Hipoteza	35
3. Ciljevi istraživanja	36
4. Materijali i metode (ispitanici-uzorak)	37
4.1. Materijal i ispitanici-uzorak	37
4.1.1. Materijal	37
4.1.2. Ispitanici	37
4.1.3. Etička načela	38
4.2. Metode	39
4.2.1. Mjesto i vrijeme istraživanja	39
4.2.2. Postupci	39
4.2.3. Pregled ispitanika	39
4.2.3.1. Povijest bolesti (anamneza)	39
4.2.3.4. Pregled na procijepnoj svjetiljci (biomikroskopu)	41
4.2.3.4.1. Stupnjevanje hiperemije spojnice	42
4.2.3.4.2. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)	42
4.2.3.4.3. TBUT (Tear Film Break-up Time)	42
4.2.3.4.4. Bojanje rožnice fluoresceinom	42
4.2.3.4.5. Ekspresija Meibomovih žlijezda	43
4.2.4. Statistički postupci	44

5. Rezultati	45
5.1 Diferencijacija hiposekrecijskog od hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma LIPCOF metodom	45
5.1.1. Sociodemografske značajke ispitivane populacije	45
5.1.1.1. Dob	45
5.1.1.2. Spol	46
5.1.2. Usporedba ispitne i kontrolne skupine prema istraživanim varijablama	46
5.1.2.1. Hiperemija spojnice	47
5.1.2.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)	48
5.1.2.3. Bojanje rožnice fluoresceinom	48
5.1.2.4. TBUT test	49
5.1.2.5. Schirmerov test	51
5.1.2.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda	52
5.1.2.7. Tip kože lica	53
5.1.3. Usporedba hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka prema istraživanim varijablama	54
5.1.3.1. Hiperemija spojnice	55
5.1.3.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)	56
5.1.3.3. Bojanje rožnice fluoresceinom	57
5.1.3.4. TBUT test	57
5.1.3.5. Schirmerov test	59
5.1.3.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda	59
5.1.3.7. Tip kože lica	60
5.1.3.6. Scheinov upitnik	62
5.2. Analiza međuodnosa između rezultata tradicionalnih testova disfunkcije suznog filma i LIPCOF metode	63

6. Rasprava	66
6.1 Diferencijacija hiposekrecijskog od hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma LIPCOF metodom	66
6.1.1. Sociodemografske značajke ispitivane populacije	66
6.1.1.1. Dob	67
6.1.1.2. Spol	67
6.1.2. Usporedba ispitne i kontrolne skupine prema istraživanim varijablama	68
6.1.2.1. Hiperemija spojnice	68
6.1.2.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)	69
6.1.2.3. Bojanje rožnice fluoresceinom	69
6.1.2.4. TBUT test	70
6.1.2.5. Schirmerov test	72
6.1.2.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda	73
6.1.2.7. Tip kože lica	73
6.1.3. Usporedba hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka prema istraživanim varijablama	74
6.1.3.1. Hiperemija spojnice	74
6.1.3.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)	74
6.1.3.3. Bojanje rožnice fluoresceinom	75
6.1.3.4. TBUT test	75
6.1.3.5. Schirmerov test	76
6.1.3.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda	77
6.1.3.7. Tip kože lica	77
6.1.3.6. Scheinov upitnik	78
6.2. Analiza međuodnosa između rezultata tradicionalnih testova disfunkcije suznog filma i LIPCOF metode	79
7. Zaključak	80
7.1 Diferencijacija hiposekrecijskog od hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma LIPCOF metodom	80
7.1.1. Sociodemografske značajke ispitivane populacije	80
7.1.1.1. Dob	80
7.1.1.2. Spol	80

7.1.2. Usporedba ispitne i kontrolne skupine prema istraživanim varijablama	80
7.1.2.1. Hiperemija spojnice	80
7.1.2.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)	81
7.1.2.3. Bojanje rožnice fluoresceinom	81
7.1.2.4. TBUT test	81
7.1.2.5. Schirmerov test	82
7.1.2.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda	82
7.1.2.7. Tip kože lica	82
7.1.3. Usporedba hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka prema istraživanim varijablama	82
7.1.3.1. Hiperemija spojnice	82
7.1.3.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)	83
7.1.3.3. Bojanje rožnice fluoresceinom	83
7.1.3.4. TBUT test	83
7.1.3.5. Schirmerov test	83
7.1.3.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda	84
7.1.3.7. Tip kože lica	84
7.1.3.6. Scheinov upitnik	84
7.2. Analiza međuodnosa između rezultata tradicionalnih testova disfunkcije suznog filma i LIPCOF metode	84
8. Kratki sadržaj	85
8.1 Cilj rada	85
8.2. Metode	85
8.3. Rezultati	86
8.4. Zaključak	88
9. Summary	89
9.1. Title	89
9.2. Purpose	89
9.3. Methods	89
9.4. Results	89
9.5. Conclusions	90
10. Popis literature	91
11. Kratki životopis	102

Popis oznaka i kratica

ALMEN	Aquodeficiency, lipodeficiency, mucodeficiency, epitheliopathy, non ocular exocrine deficiencies
CANDEES	Canadian Dry Eye Epidemiology Study
CCLRU	Cornea and Contact Lens Research Unit
DEWS	Dry Eye Workshop
DTS	sindrom disfunkcije suza (Dysfunctional Tear Syndrome)
EDE	evaporativno suho oko (evaporative dry eye)
EGM	ekspresija Meibomove žlijezde (Expression Gland Meibomian)
EMŽ	ekspresija Meibomove žlijezde
LDH	Laktat hidrogenaza
LIPCOF	nabori spojnice paralelni sa rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds)
LLT	Lipid layer thickness
MDH	Malat dehidrogenaza
MGD	disfunkcija Meibomovih žlijezda (Meibomian Gland Dysfunction)
NEI	National Eye Institute
NIBUT	neinvazivni test pucanja suznog filma (Non-invasive tear break-up time)
TBUT	test pucanja suznoga filma (Tear break-up time test)
TDDE	suho oko uslijed deficita suza (tear-deficient dry eye)

1. Uvod

Nabori spojnice oka uz rub donje vjeđe primijećeni su već u 19. stoljeću. Prvo izvješće o konjunktivohalazi je objavio Middlemore (1) 1835. godine, no bez ikakve kliničke podjele. Klasifikacija nabora u konjunktivohalazi kao znaka sindroma suhog oka s različitih gledišta je potom predložena od nekoliko istraživačkih skupina (1, 2, 3, 4, 5, 6). Najpodrobnije je konjunktivohalaza opisana i stupnjevana od strane Hoeha i suradnika, koji su je nazvali **nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds - LIPCOF)**. Hoeh i suradnici su je po prvi put opisali 1995. godine kao kliničku neinvazivnu metodu dijagnostike suhoga oka (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

LIPCOF je opisan kao neinvazivna, brza i jeftina metoda dijagnostike suhog oka lako vidljiva procjepnom svjetiljkom, etablirana i validirana u citiranoj literaturi. Nedostatak joj je isti kao i kod svih ostalih kliničkih metoda dijagnostike suhoga oka: pošto je provodi liječnik, ne može se isključiti subjektivni faktor. Taj nedostatak je svakako jednak i kod npr. testa pucanja suznoga filma (TBUT) koji je danas nedvojbeni zlatni standard u dijagnostici suhog oka.

U svijetu ne postoji općeprihvaćeni algoritam dijagnostike suhoga oka, tj. koji su testovi pouzdaniji od drugih, te kojim se redosljedom moraju provoditi. Jedino je općeprihvaćen stav da ne postoji samo jedan pouzdan test, već da se vjerojatnost postavljanja točne dijagnoze povećava primjenom većeg broja testova. Isto tako, ne mjere svi testovi isti aspekt suhoga oka, te stoga i ne čudi da je korelacija među njima slaba. Nadalje, slaba je korelacija između testova i simptoma koje pacijent opisuje (14, 15, 16). Mnoge kliničke studije koristile su LIPCOF metodu te je korelirale s drugim simptomima i kliničkim znacima disfunkcije suznog filma, kao što su TBUT test, Schirmerov test, hiperemija spojnice i bojanje površine oka vitalnim bojama, ali ne i s ekspresijom Meibomovih žlijezda, testom važnim za procjenu radi li se o hiperevaporativnom obliku suhog oka. (33, 34, 35, 36, 37, 38).

Iako je općeprihvaćena podjela suhoga oka na hiposekrecijski i hiperevaporativni, kako je opisano u poglavlju 1.1., u rutinskoj praksi ne postoji metoda koja može sa sigurnošću praviti distinkciju između njih.

Važno je istaknuti da se u literaturi koja opisuje LIPCOF ne navodi može li se tom metodom činiti navedena distinkcija, tj., je li LIPCOF različit kod hiposekrecijskog i hiperevaporativnog suhog oka.

1.1. Definicija disfunkcije suznog filma i nazivlje

Pojam suho oko prvi je upotrijebio švedski oftalmolog Henrik S.C. Sjögren. On je bio prvi koji je istaknuo kliničku trijadu suhog oka, suhих ustiju i bolova u zglobovima u svojem radu iz 1933. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (22).

Od tada je definicija suhog oka prošla mnoge promjene. Zbog složenosti etiologije, dijagnostike i slabe mogućnosti liječenja još uvijek ne postoji općeprihvaćena definicija suhog oka. Dapače, i sam klinički pojam suho oko danas se sve više napušta, pošto ne uzima u obzir da uzrok smetnji koje se pod tim pojmom podrazumijevaju nije samo u deficitu količine suza. Tseng i Tsubota npr. predlažu pojam poremećaj površine oka i suza (23).

Hiposekrecijsko i hiperevaporativno suho oko

Lemp 1995. godine definira suho oko kao poremećaj suznog filma koji nastaje zbog **pomanjkanja suza** ili **pretjeranog isparavanja suza** što izaziva oštećenje interpalpebralnog dijela površine oka i povezan je sa simptomima očne nelagode (24).

Isto tako, 1996. godine NEI/Industry Workshop on Dry Eye podijelio je suho oko u dvije glavne kategorije:

1. suho oko uslijed deficita suza (tear-deficient dry eye, TDDE). McCulley i suradnici predlažu prikladniji termin- **hiposekrecijsko suho oko** (25).
2. evaporativno suho oko (evaporative dry eye, EDE), iako se ove dvije grupe u simptomima i znacima u potpunosti ne isključuju. Pošto se evaporacija suza događa i u normalnim fiziološkim uvjetima, McCulley i suradnici predlažu prikladniji termin- **hiperevaporativno suho oko** (25).

Ova distinkcija ima veliki klinički značaj zbog bitno različitih uzroka hiposekrecijskog oblika suhoga oka nasuprot hiperevaporativnom, te zbog posljedično različite terapije.

Brewitt 2001. godine definira suho oko kao bolest površine oka koja se može pripisati različitim poremećajima prirodne funkcije i zaštitnog mehanizma vanjskog oka, što dovodi do **nestabilnog suznog filma** pri otvorenom oku (26).

Vidljivo je da se od Sjögrena na ovamo naglasak sve više premješta s isključivo deficita količine suza kao uzroka bolesti na širi pojam disfunkcije suznog filma.

Iz mnoštva raspoložive literature o suhom oku vidljivo je da ne postoji suglasje glede definicije ovoga toliko čestog stanja. Tako, npr. u SAD pojam keratoconjunctivitis sicca podrazumijeva sindrom suhog oka u širem smislu, dok je u Velikoj Britaniji taj pojam rezerviran za stanje prouzročeno autoimunom destrukcijom suzne žlijezde (Sy. Sjögren). Zbog toga je predloženo da se kao skupni pojam koristi pojam sindroma suhog oka (27).

2003. godine skupina od 17 eksperata oformila je Delphi panel grupu u cilju preispitivanja tematike suhog oka (28). Preporuka te skupine bila je da se ovo stanje nazove Dysfunctional Tear Syndrome (Disfunkcija Suznog Filma) .

DEWS Report (2007) predlaže novu definiciju suhoga oka, koja je trenutačno najprihvaćenija:

Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability, with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface (29).

(Suho oko je multifaktorijelna bolest suza i površine oka koja rezultira u simptomima neudobnosti, poremećaja vida, te nestabilnosti suznog filma, s **mogućim oštećenjem površine oka**. Popraćena je povišenom osmolarnošću suznog filma te upalom površine oka.)

Pojam **sindrom suhog oka** je bio predložen 2002. godine od Smitha i suradnika. Iz navedenog vidljivo je da suglasje u nazivlju još uvijek nije postignuto zbog kompleksnosti problematike. Pojmovi **suho oko** (dry eye), **sindrom suhog oka** (dry eye syndrome-DES), te **bolest suhog oka** (dry eye disease-DED) u današnje vrijeme se često koriste u literaturi kao sinonimi.

Iako se oni u mnogočemu ne preklapaju u potpunosti, pojam **suho oko** će se u ovome radu koristiti kao sinonim za **disfunkciju suznog filma** (Dysfunctional Tear Syndrome-DTS), te će isto tako biti i sinonimi za pojmove **keratoconjunctivitis sicca** i **Sy. Sjögren**.

1.2. Klasifikacija disfunkcije suznog filma

NEI/Industry Workshop on Dry Eye 1996. godine je podijelio suho oko u dvije glavne skupine:

1. suho oko uslijed deficita suza (tear-deficient dry eye, TDDE). McCulley i suradnici predlažu prikladniji termin-**hiposekrecijsko suho oko** (25).
2. evaporativno suho oko (evaporative dry eye, EDE), iako se ove dvije grupe u simptomima i znacima u potpunosti ne isključuju. Pošto se evaporacija suza događa i u normalnim fiziološkim uvjetima, McCulley i suradnici predlažu prikladniji termin-**hiperevaporativno suho oko** (25).

Madridska trostruka klasifikacija suhog oka 2003. godine podjelu suhog oka temelji na: etiopatogenezi, histopatologiji i težini kliničke slike (30). Nakon kliničkog iskustva dopunjena i obnovljena verzija objavljena je 2005. godine.

Etiopatogenetska podjela:

1. ovisno o dobi
2. hormonalno
3. farmakološko
4. imunopatsko
5. hiponutritivno
6. disgenetsko
7. inflamatorno ili adenitično
8. traumatsko
9. neurološko
10. tatalno

Histopatološka podjela-ALMEN klasifikaciju:

- A: deficit vodene komponente (aquodeficiency)
- L: deficit lipidne komponente (lipodeficiency)
- M: deficit mucinske komponente (mucodeficiency)

E: epiteliopatija (epitheliopathy)

N: neočne egzokrine deficijencije (non ocular exocrine deficiencies)

Podjela po težini kliničke slike:

1. stupanj 1 minus: subkliničko suho oko
2. stupanj 1: blago suho oko
3. stupanj 2: umjereno suho oko
4. stupanj 3: izrazito suho oko
5. stupanj 3 plus: izrazito suho oko sa trajno oštećenom vidnom funkcijom

International Dry Eye WorkShop (31) 2007. godine u svom izvješću predstavlja novu etiopatogenetsku klasifikaciju suhog oka što je u biti obnovljena i dopunjena verzija NEI/Industry Workshop Report klasifikacije:

1. Hiposekrecijsko suho oko

- Sjögren sindrom-primarni i sekundarni
- Ne-Sjögren sindrom-primarna deficijencija suzne žlijezde, sekundarna deficijencija suzne žlijezde, opstrukcija kanala suzne žlijezde, refleksna hiposekrecija (senzorna i motorna)

2. Evaporativno suho oko

- Intrinzički uzroci-disfunkcija Meibomovih žlijezda, poremećaj vjednog otvora i smanjeno treptanje
- Ekstrinzički uzroci-poremećaj površine oka, nošenje kontaktnih leća, bolest površine oka i alergijski konjunktivitis

1.3. Epidemiologija disfunkcije suznog filma

International Dry Eye WorkShop (32) 2007. godine objavljuje da je prevalencija simptoma suhog oka u odraslih 5%-30%, postotak koji su dobili usporedbom više velikih epidemioloških studija. Epidemiološke studije su teško usporedive zbog razlika u definiciji disfunkcije suznog filma, zbog korištenja različitih kliničkih dijagnostičkih testova u kliničkom i istraživačkom radu te je korelacija između rezultata istraživanja teško usporediva i slaba. Ruprecht i suradnici (1976.-78.) jedni su od prvih koji su postavili općoj populaciji pitanje preko upitnika: 'imate li osjećaj pijeska u očima?'. Rezultati su pokazali da je u dobnoj skupini 55-59 godina, 22.8% žena i 9.9% muškaraca izjavilo da osjeća navedeni simptom. U dobnoj skupini 45-54 godine, gotovo 20% žena i 15% muškaraca imalo je znake suhog oka (33, 34, 35). Na osnovi prisutnih simptoma, Schirmerovog testa i TBUT-a ili Rose Bengal bojanja, Jacobsson i suradnici su u Švedskoj u ispitivanju 780 predstavnika opće populacije pronašli prevalenciju suhog oka u dobnoj skupini 55-72 godine od 15% (36). U studiji Hikichija i suradnika u Japanu rezultati su pokazali da je, od 2127 pacijenata skriningiranih u osam medicinskih centara, 17% imalo simptome suhog oka (37). Nije bilo pojave sezonskih fluktuacija. Ispitivanje na 504 osoba u Kopenhagenu u dobi 30-60 godina pokazalo je prevalenciju simptoma suhog oka od 11% (38). U većoj studiji u Marylandu (SAD), u koju je uključeno 2520 stanovnika starijih od 65 godina, 15% njih je izjavilo da ima jedan ili više simptoma suhog oka, ali ih je samo 2.2% imalo simptome i patološki nalaz Schirmerovog testa (39, 40). Navedene su studije pokazale da je suho oko najčešće u dobnoj skupini starijoj od 50 godina, iako nije nađena povezanost simptoma sa dobi ili spolom. McCarthy i suradnici u svojoj su studiji istražili prevalenciju suhog oka u gradu Melbourneu (Australija). U istraživanju je sudjelovalo 926 sudionika starijih od 40 godina. Suho oko bilo je dijagnosticirano u: 10.8% ispitanika Rose bengal bojanjem; 16.3% ispitanika Schirmerovim testom; 8.6% ispitanika TBUT testom; 1.5% ispitanika bojanjem fluoresceinom; 7.4% ispitanika sa dva ili više znaka; i 5.5% ispitanika sa izrazitim simptomima suhog oka nepovezanim sa peludnom groznicom (41). Žene su češće prijavljivale simptome suhog oka od muškaraca. Kanadska epidemiološka studija suhog oka (Canadian Dry Eye Epidemiology Study- CANDEES) imala je za cilj utvrditi prevalenciju suhog oka u Kanadi (42). Upitnici su poštom poslani svim optometristima u Kanadi, koji su zamoljeni da upitnik podijele tridesetorici uzastopnih pacijenata. Ukupno je vraćeno 13,517 ispunjenih upitnika (15.6% od ukupno poslanih). U studiju su bile uključene sve dobne skupine. 55% ispitanika bilo je u

dobnoj skupini 21-50 godina, 60.7% bile su žene, a 24.3% ispitanika nosilo je kontaktne leće. Simptome suhog oka prijavilo je 28.7% ispitanika. Kada su bili upitani da opišu težinu simptoma, 7.6% opisalo je umjerene ali stalne simptome, dok ih je 1.6% opisalo kao teške. Osobe koje su opisale teške simptome su u velikoj većini bile žene (omjer 46:1). Ovisno o spolu, 33% žena i 22% muškaraca prijavilo je simptome suhog oka. Salisbury studija je 1997. utvrdila u svom uzorku ispitanika da ih se čak 59% žalilo na simptome suhog oka (39). U sklopu Beaver Dam Eye Study 2000. godine, 14.4% ispitanika od ispitanih 3703 imalo je simptome suhog oka (43). U sklopu ove studije analizirana je i moguća povezanost simptoma suhog oka sa drugim ispitivanim parametrima. Tako je nađena statistički signifikantna neovisna povezanost simptoma suhog oka sa artritisom, pušenjem, pijenjem kave, hipertireozom, gihtom, dijabetesom, kao i korištenjem multivitaminskih dodataka prehrani (43).

Na našem području u analizi razloga prvih pregleda u radu opće očne ambulante 2002. godine Igor Petriček je našao da je od ukupnog broja pacijenata 6,3% kao razlog prvog dolaska imalo primarno poremećaj funkcije suznog filma, ukoliko se izolirano analiziraju pacijenti s upalnim stanjima prednjeg segmenta oka postotak se penje čak na 48% (44).

Iz iznesenih podataka može se zaključiti da epidemiološke studije nisu usporedive jer koriste različite metode istraživanja, koriste različitu definiciju disfunkcije suznog filma te dijagnostički kriteriji nisu strogo definirani i usporedivi. Vidljivo je da u budućim epidemiološkim studijama za istraživanje disfunkcije suznog filma treba izgraditi zajednički konsenzus u dijagnostičkim kriterijima.

1.4. Anatomija i fiziologija suznog filma

1.4.1. Karakteristike suznog filma

Suze su bistra slana tekućina koja sadrži 98% vode, 0,6% bjelančevina, 1% minerala (posebno NaCl), enzimatsku, baktericidnu biološku tvar-lizozim te vitamin A i C. Dakle, to nije obična voda na oku.

Suzni film se smatra integralnim funkcionalnim dijelom prednje površine oka. Ukoliko je suzni film poremećene funkcije, funkcija prednjeg segmenta oka je kompromitirana. Na funkciju suznog filma utječe građa površine oka, čimbenici okoliša i stanje samog organizma.

1.4.1.1. Proizvodnja suza

Bazalna proizvodnja suza iznosi između 1 i 2 $\mu\text{l}/\text{min}$. U svakoj minuti izmijeni se 16% količine suza (45). Debljina suznog filma kreće se od 9 μm neposredno poslije treptaja, pa do 4 μm neposredno prije slijedećeg treptaja (48). Najtanji dio suznog filma je na površini oka uz suzni menisk, a 70-90% količine suza nalazi se u samim suznim meniscima (45, 46, 47). Količina suza na površini oka je promjenjiva ovisno o evaporaciji.

1.4.1.2. Eliminacija suza

Za eliminaciju suza odgovorna je suzna pumpa tj. ekskretorni mehanizam, isparavanje suza odnosno evaporacija s površine oka te absorpcija suza putem epitela spojnice.

Ekskreciju suza regulira usisni punktni mehanizam koji je građen od vjednih mišića, Hornerovog mišića, suzne dijafragme i Hasnerove valvule. Suze mehanički uklanjaju nečistoću s površine rožnice i spojnice i održavaju vlažnost površine oka. Oko 25% suza gubi se isparavanjem, a preostalih 75% suza eliminira se u nos.

1.4.1.3. Ekskrecija suza

Suzna žlijezda izluči 4/5 suza koji kroz 10-12 kanalića u temporalnom dijelu gornje spojničke prijelazne brazde zbog težine dolaze u donji forniks. 1/5 kroz gornji forniks i preko rožnice odlazi u suzno jezerce. Dakle, suze se kreću od vanjskog prema unutrašnjem kutu vjeđnog otvora. Suze se nakupljaju u suznom jezercu te kroz suzne točkice i suzne kanaliće dolaze u suznu vrećicu. Ovaj proces posljedica je kontrakcije mišića m. orbicularis oculi. Budući da niti toga mišića okružuju punktum i canaliculus lacrimalis, kontrakcijom suze dolaze u suznu vrećicu koja se pri kontrakciji širi temporalno. U suznoj vrećici nastaje negativni tlak koji usisava suze. Kada kontrakcija orbikularnog mišića popusti, suzna vrećica zbog svoje elastičnosti kolabira i tjera suze dalje u suzonošni kanal putem kojeg otječu u nos. Otjecanje suza je aktivan proces koji ovisi o dobro koordiniranom funkcioniranju cjelokupnog kompliciranog ekskretornog mehanizma. Refleksna lakrimacija nastupa u normalnim uvjetima neposredno iznad izlučenog volumena od 1 μ l/min, međutim na podražaj se može povećati i do 100 puta (49). Takvo povećanje lakrimacije od do čak 100 μ l/min drenažni sustav može drenirati bez prelijevanja suza preko ruba vjeđa, ukoliko porast nastupi postupno (50). Ukoliko porast lakrimacije nastupi naglo, drenažni sustav je može drenirati do oko 28 μ l/min (51).

1.4.1.4. Evaporacija suza

Tsubota i Yamada procijenili su da se evaporacijom gubi oko 7,9% suza u uvjetima normalne sekrecije (52). Izračunali su da bi, uzevši u obzir pad sekrecije suza pri suhom oku, isti udio evaporacije u tom slučaju činio barem 78% ukupne produkcije suza. Iako su autori u svojim istraživanjima ustanovili da se pri suhom oku evaporacija smanjivala, ona je ipak činila 47,5% ukupne produkcije suza. Murube i suradnici procjenjuju da se evaporacijom gubi oko 8-15% suza, no ističu da je granicu između normalne i patološke evaporacije nemoguće postaviti. Oni nadalje naglašavaju kako ne postoji klinički upotrebljiv evaporimetar kojim bi se mjerila evaporacija suza (30). Vrijednosti udjela suza koji se gubi isparavanjem različite su ovisno o ispitivačima. Razlog je u različitim metodama mjerenja (53, 54, 55). Što je metoda bila invazivnija, izmjerene vrijednosti bile su više, pošto je pri mjerenju došlo do destabiliziranja suznog filma, što je izazvalo poremećaj u lipidnom sloju i posljedično veću evaporaciju.

Ukapavanje bilo kakve supstance u oko remeti ravnotežu suznog filma, i kao posljedicu ima povećanu evaporaciju suza (56).

1.4.1.5. Absorpcija suza

Absorpciju suza rade epitelne stanice spojnice i odvodnog sustava. Sorensen i suradnici su u svom radu istraživali konjunktivalnu absorpciju suza te ustanovili i predložili da ona iznosi oko 2,0 $\mu\text{l}/\text{min}$ (57).

1.4.1.6. Stabilnost suznog filma i utjecaj na vidnu oštrinu

Mjerenje stabilnosti suznog filma od velikog značaja za procjenu integriteta suznog filma. Nije u potpunosti jasno kako dolazi do destabiliziranja suznog filma nakon treptaja. Do pucanja suznog filma dolazi uglavnom do jedne minute nakon treptaja, stoga evaporacija očito nije jedini uzrok. Holly i suradnici 1973. godine predlože teoriju da do pucanja suznog filma dolazi zbog migracije i miješanja lipida iz lipidnog sloja s mucinom iz mucinskog sloja. Tako se formiraju hidrofobna područja koja više ne podržavaju vodeni sloj suza (58). U fiziološkim uvjetima oko trepne prije nego što dođe do destabilizacije suznog filma. Liotet i suradnici naglašavaju važnost integriteta rožničkog epitela kao najvažnijeg čimbenika u održavanju stabilnosti suznog filma (59).

Stabilnost suznog filma ima važan utjecaj i na vidnu oštrinu (60). Na nju utječe najviše lom svjetla između zraka i suznog filma na rožnici. Disfunkcija suznog filma ima za posljedicu nepravilnu distribuciju suza na površini rožnice što utječe na degradaciju kvalitete slike koja se stvara na mrežnici.

1.4.2. Građa, svojstva i funkcija slojeva suznog filma

Suzni film je građen od tri sloja i to gornjeg lipidnog, srednjeg vodenog te donjeg mucinskog sloja neposredno uz površinu oka (61). Slika 1. prikazuje građu suznog filma.



Slika 1. Građa suznog filma

Prije se smatralo da su tri sloja koja izgrađuju suzni film strogo odijeljena jedan od drugoga. U novije vrijeme znanstvenici su utvrdili da je suzni film mnogo složenije građe te da se sastoji od mnogo više dijelova koji se međusobno isprepliću (62). Istraživanja su pokazala da se mucinske molekule nalaze dispergirane u vodenom dijelu suznog filma u gradijentu koji se smanjuje prema lipidnom sloju. Zato je predložen model suznog filma u kojem se mucinski i vodeni sloj ne smatraju potpuno odvojenim, već više kao faze u suznom filmu, s više ili manje mucina (84).

1.4.2.1. Lipidni sloj suza

Lipidni sloj suza je na samoj površini suznog filma. Ima debljinu od 100 nm. Lipidni sloj proizvode u najvećoj mjeri Meibomove tubuloacinarne žlijezde koje se nalaze u tarzusu gornje i donje vjeđe. Treptaj vjeđe potiče sekreciju Meibomovih žlijezda holokrinim mehanizmom što podrazumijeva sekreciju cijele stanice i njenog sadržaja (63). Lipidni sloj sastoji se od polarnih i nepolarnih lipida. Glavni sastojci su miješani voštani i sterolski esteri, koji čine oko 90% ukupnih lipida u sloju. Ostatak čine slobodni steroli, slobodne masne kiseline ugljikovodici i fosfolipidi (64).

U novije vrijeme istraživači smatraju da je hormonalna regulacija od velike važnosti u reguliranju sekrecije Meibomovih žlijezda te se disfunkcija Meibomovih žlijezda povezuje s padom koncentracije cirkulirajućih androgena jer su otkrili prisutnost enzima koji metaboliziraju androgene u Meibomovim žlijezdama, kao i povezanost sa seboreičnim dermatitisom za koji se zna da nastaje pod utjecajem androgena (65, 66). Zna se da muškarci

imaju 15-20 puta više androgena u krvi nego žene pa je logično da imaju i jače lučenje Meibomovih žlijezda nego žene. Muškarci imaju i masniju kožu lica jer su su Meibomove žlijezde modificirane lojne žlijezde kože. Preostalu količinu lipida u lipidnom sloju secerniraju Mollove i Zeisove žlijezde. Starenjem se smanjuje broj aktivnih Meibomovih žlijezda, tako da je oko 80. godine života aktivno oko polovice žlijezda (67). Bitno je naglasiti da je simultano aktivno tek oko polovice Meibomovih žlijezda, neovisno o dobi (68).

Lipidni sloj suza ima ulogu da štiti vodenu komponentu suznog filma od evaporacije rasprostrući se iznad nje. Pridaje se sve veća važnost lipidnom sloju pri podmazivanju oka pri treptanju jer većina simptoma i znakova disfunkcije suznog filma zapravo i nije prouzročena smanjenim vlaženjem oka, nego pojačanim trenjem zbog smanjenog podmazivanja pri treptanju.

Lipidi koje secerniraju Meibomove žlijezde otapaju se na temperaturi od 19-32⁰C, što je raspon fiziološke temperature površine oka (69, 70, 71). Međutim, zimi temperatura vjeđe može pasti i ispod točke tališta sekreta, te pri hladnom vremenu možemo imati potpun prekid sekrecije lipida na površinu oka i posljedično tome hiperevaporativno suho oko izazvano utjecajem okoline, bez obzira što se pri sobnoj temperaturi lipidi sasvim uredno luče. To je najvjerojatnije razlog jutarnjem suzenju očiju zimi. Varijacije u omjeru lipida u lipidnom sloju utječu na njegovu točku tališta, što posljedično utječe na njegova svojstva. Ustanovljeno je da u keratokonjunktivitisu prouzročenom disfunkcijom Meibomovih žlijezda raste udio lipida sa višom temperaturom tališta, što može biti uzrokom lošoj stabilnosti suznog filma u toj bolesti (72).

Studije pokazuju da su nedovoljno jasne kompleksne interakcija između elemenata vodenog i lipidnog sloja suznog filma. Pretpostavlja se da važnu ulogu u tome ima protein lipokalin koji se nalazi u suzama (73). Craig i suradnici su ustanovili da evaporacija vodene komponente raste četverostruko kada je lipidni dio suznog filma odsutan (55).

Također, lipidi sprječavaju prelijevanje suza preko rubova vjeđa (74) te lipidni sloj sprječava kontaminaciju suznog filma s lipidima kože, pošto se oni po svojem sastavu razlikuju od lipida suza te mogu destabilizirati suzni film (75).

1.4.2.2. Vodeni sloj suza

Vodeni sloj suznog filma luči gornja glavna suzna žlijezda smještena u gornjem očnom kutu iznad (orbitalni režanj) i ispod (palpebrarni režanj) tetive vjeđnog levatora, te

donje akcesorne Krauseove i Wolfringove suzne žlijezde smještene u prijelaznim spojničkim brazdama (76).

Suzna žlijezda je tubuloalveolarna žlijezda slična žlijezdi slinovnici. Intersticijalno tkivo žlijezde bogato je eozinofilima, limfocitima, makrofazima i plazma stanicama. Plazma stanice sudjeluju u proizvodnji IgA antitijela u suznom filmu. Suzna žlijezda luči i proteine. Koncentracija vode i otopljenih elemenata mijenja se sekrecijom ili absorpcijom vode i kalijevih iona u izvodnim kanalićima. Konačni sastav vodenog sloja suznog filma postiže se miješanjem sekreta glavne suzne žlijezde s ostalim elementima izlučenim iz akcesornih suznih žlijezda, Meibomovih žlijezda i epitela oka (77).

Inervacija suzne žlijezde ide preko N.trigeminusa (aferentna), N.facialisa (eferentna) te cervikalnih simpatičkih živaca (76). Suzna žlijezda odgovorna je za refleksnu sekreciju suza. Ona može biti aktivirana perifernom stimulacijom ogranaka trigeminusa (rožnica, spojnica, koža, nos), ili centralno. Pri centralnoj stimulaciji stimulus može biti psihogeni ili retinalni npr. jako svjetlo (76).

U suznom filmu se nalaze proteini koji imaju ulogu smanjenja površinske napetosti između suznog filma i rožnice, transporta metala, antiinfektivnu ulogu te osmotsku i pufersku regulaciju. Dosada je izolirano preko 60 različitih proteina iz suza. Ukupni sadržaj proteina u bazalno secerniranim suzama varira od 0,136-4,5 g/100 ml, prosječno 0,7 g/100 ml (78). Najvažniji proteini u vodenom sloju suza su:

- 1) Lipokalin - kiseli protein koji ima za funkciju vezanje lipida. Pretpostavlja se da služi za stabilizaciju suznog filma stvarajući stabilne veze sa lipidima iz vanjskog sloja suznog filma (73).
- 2) Albumin - identičan serumskom albuminu. U suzama se nalazi u malim koncentracijama, koje rastu pri pojačanoj stimulaciji spojnice (79).
- 3) Imunoglobulini - u suzama se nalaze u manjoj koncentraciji no u serumu. U suzama se nalaze svi tipovi imunoglobulina (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM), no dominantni imunoglobulin u suzama je IgA.
- 4) Lizozim - oko 20-40% ukupnih proteina suza čini lizozim. On se u suzama nalazi u većoj koncentraciji nego u bilo kojoj drugoj tjelesnoj tekućini (80). Ima sposobnost rastvaranja bakterijskih zidova enzimatskom digestijom, a u antibakterijskim koncentracijama nalazi se samo u leukocitima, sekretu nosne sluznice i suzama. Značajno je da mu koncentracija u suzama opada starenjem i pri sindromu suhog oka (81).

- 5) Beta-lizin - baktericidni protein koji se u suzama također nalazi u većim koncentracijama nego u krvnoj plazmi (82). Djeluje na celularnu membranu bakterija.
- 6) Laktoferin - protein koji veže željezo i na taj način onemogućava replikaciju bakterija. Drugim riječima, djeluje bakteriostatski. Proizvodi ga suzna žlijezda, stoga mu koncentracija pada pri smanjenoj produkciji vodene komponente suza. Transferin ima sličan način djelovanja kao laktoferin, no u suzama se nalazi u puno nižim koncentracijama. U suze dolazi pasivnim transportom zajedno sa serumskim proteinima.
- 7) Enzimi - iz suza je izolirano 12 enzima, između ostalih laktat hidrogenaza (LDH), piruvat kinaza, malat dehidrogenaza (MDH) i amilaza. U stanju hipoksičkog stresa rožnice (zatvorene oči pri spavanju) raste koncentracija LDH, dok koncentracija MDH ne raste. Tako je odnos LDH/MDH indeks hipoksičkog stresa rožnice (83).

U suzama se još nalaze glukoza i urea koje dolaze transportom iz seruma te stanice deskvamiranog detritusa (epitelne stanice, limfociti i leukociti).

Vrijednost normalnog pH suza je od 7,14 do 7,82, s prosječnom vrijednošću sličnom kao u plazmi (7,4-7,5). Najniži je nakon buđenja, zbog anaerobnog metabolizma površine oka pri zatvorenom oku.

Elektroliti (ioni natrija, kalija, magnezija kalcija, klorida, bikarbonata i fosfata) su odgovorni za osmolarnost suza (94). Osmolalnost je izraz ukupne koncentracije svih otopljenih čestica u suzama, bez obzira na njihovu veličinu, gustoću, konfiguraciju ili električni naboj. Osmolalnost raste u sindromu suhog oka (144). Najčešće se radi o povećanju koncentracije elektrolita. Osmolalnost je jedan od najkonstantnijih parametara koji su patološki promijenjeni pri sindromu suhog oka, jer raste i u slučaju smanjene produkcije suza i pojačane evaporacije suza.

1.4.2.3. Mukozni sloj suza

Unutarnji mukozni sloj suza je najtanji: 0.02-0.05 mikrometara. Nevrčaste spojnične epitelne stanice secerniraju mucin putem sekretornih vezikula. Dilly pretpostavlja da su sekretorne vezikule izvor glikokaliksa, dugolančanih glikoproteinskih molekula (84). Glikokaliks čini površinu epitela visoko polarnom, te zato visoko vlažljivom vodenim

otopinama. U slučaju patološki promijenjene funkcije epitelnih stanica glikokaliks je razoren što ima za posljedicu destabilizaciju suznog filma (84).

Mukozni sloj je viskoelastičan što mu omogućava širenje površinom oka u cilju prekrivanja bilo kakve površinske nepravilnosti ili oštećenja (85). Brzi popravak površine mukoznog matriksa od presudne je važnosti u obrani površine oka od infekcije jer je on prvi solidni sloj na koji nailazi egzogeni materijal (bakterije). Mukozni sloj ima građu poput micelija te služi kao kao rezervoar imunoglobulina koji se iz njega tijekom dana sporo otpuštaju i sprječavaju razvoj upala rožnice. Najvažnija funkcija mukoznog sloja suznog filma je podmazivanje što omogućuje klizanje vjeđa preko bulbusa uz najmanje trenja. Druga je funkcija zaštita epitelnih površina. Tračci sluzi vrlo brzo obavijaju sitno strano tijelo kako ne bi oštećivalo površinu oka, pokrivaju mjesta mehaničkog oštećenja površine oka i također vlaže površinu oka.

1.5. Pregled suznog filma- dijagnostičke metode

Cilj oftalmologa trebao bi biti na standardizirani, pouzdani, ali i brzi i jeftini način provjeriti stanje suznog filma svakoga pacijenta (86).

1.5.1. Izbor testova i redoslijed dijagnostičkih metoda u svakodnevnom radu

Mathers i suradnici su 1996. godine najbolje opisali postojeće stanje i stavove glede dijagnostike suznog filma koji su i trenutno aktualni (87):

„Zasad još ne postoji jedan test kojim se u cijelosti može procijeniti suzni film. Svaki test za sebe istražuje jedan dio cjelokupnog procesa, ali dovoljno ne objašnjava cijeli. Tek kada razmotrimo rezultate tih testova zajedno dobijamo cjelovitiji uvid u ovaj dinamički proces.“

Korb i suradnici su 2002. godine proveli istraživanje (89) o najčešćem prvom, drugom, trećem i četvrtom izboru testova u dijagnostici suznog filma među oftalmolozima i optometristima. Praktičari su se najčešće odlučili za anamnezu kao prvi izbor (28%). Drugi najčešći prvi izbor bio je TBUT (19%). Treći najčešći prvi izbor bilo je bojanje fluoresceinom (13%), četvrti najčešći prvi izbor bilo je bojanje bengalskim crvenilom (10%), dok je

Schirmerov test kao prvi test izbora bio izabran od samo 9% ispitanika. Taj je test, s druge strane, od svih bio najčešće uključen u jedan od četiri (62% ispitanika).

Begley i suradnici su na uzorku od 122 pacijenta s umjerenim ili izraženim smetnjama pripisanim suhom oku pronašli veću korelaciju između anamnestičkih podataka i procjene oftalmologa nego između njegove procjene i kliničkih znakova suhog oka (88).

Nichols i suradnici su našli da simptomi suhog oka (suhoća, osjećaj pijeska, crvenilo i umor očiju) nisu bili povezani sa opserviranim kliničkim znacima (stanje Meibomovih žlijezda, suzni menisk, TBUT test, bojanje fluoresceinom, Schirmerov test, bojanje bengalskim crvenilom), no istraživanje je bilo provedeno na relativno malom uzorku od 72 pacijenta (90).

Postoji još uvijek mnogo kontroverzi i nedorečenosti u dijagnostici suznog filma, a ono što je potrebno istaknuti je:

1. Nema samo jedne dijagnostičke metode koja pouzdano otkriva disfunkciju suznoga filma.
2. Nema dijagnostičke metode koja specifično detektira određeni oblik disfunkcije suznoga filma. Nema dogovora o tome koji je test primjeren za koji oblik disfunkcije suznog filma.
3. Primjenjivane dijagnostičke metode podložne su utjecaju ispitivačeve i pacijentove subjektivnosti, utjecaju okoline, aparature i drugih utjecaja.
4. Sami testovi korišteni u dijagnostici disfunkcije suznog filma utječu jedan na drugi. Zato je redoslijed pregleda veoma važan, iako se međoutjecaj metoda ne može nikada u cijelosti ukloniti.
5. Osim standardnih dijagnostičkih metoda kao što su TBUT i Schirmerov test, drugi se testovi veoma rijetko ili nikada ne koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi.
6. Povijest bolesti ostaje ključna u dijagnostici disfunkcije suznoga filma, ali korelacija između anamnestičkih podataka, posebno numeričkih zbrojeva odgovora na pitanja u standardiziranim upitnicima i rezultata testova primijenjenih pri dijagnostici suhog oka još uvijek je predmet kontroverzi.

Korb i suradnici 2002. godine predlažu da se dijagnostičke metode primjene od manje invazivnih prema više invazivnima ali je nedvojbeno da jedna pretraga utječe na drugu:

1. Anamneza
2. Neinvazivne pretrage koje ne utječu na stanje suznog filma:

- a) pregled na biomikroskopu
 - b) NIBUT
 - c) mjerenje debljine lipidnog sloja suza (LLT)
3. Invazivne pretrage, i to slijedećim redoslijedom:
- a) TBUT
 - b) bojanje fluoresceinom
 - c) ekspresija Meibomovih žlijezda
 - d) Schirmerov test
 - e) bojanje bengalskim crvenilom

U svijetu ne postoji općeprihvaćeni algoritam dijagnostike suhoga oka, tj. koji su testovi pouzdaniji od drugih, te kojim se redoslijedom moraju provoditi. Jedino je općeprihvaćen stav da ne postoji samo jedan pouzdan test, već da se vjerojatnost postavljanja točne dijagnoze povećava primjenom većeg broja testova. No, iako je to svakako točno, isto je činjenica da svaki test koji uključuje manipulaciju po oku u nekom obliku interferira s onim sljedećim. Danas u svakodnevnom kliničkom radu ne postoji način kako taj utjecaj izbjeći, već samo preporuka da se testovi provode od minimalno invazivnih prema invazivnijim. Isto tako, ne mjere svi testovi isti aspekt suhoga oka, te stoga i ne čudi da je korelacija među njima slaba. Isto tako, slaba je korelacija između testova i simptoma koje pacijent opisuje (14, 15, 16).

1.5.2. Diferencijacija između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma

Danas u literaturi ne postoji siguran i nedvosmislen način kako diferencirati hiposekrecijsko od hiperevaporativnog suhog oka. No, na osnovu svega raspoloživog i saznanja koji aspekt funkcije suznog filma koja metoda mjeri, možemo pretpostaviti da će **hiposekrecijski oblik disfunkcije suznog filma** imati vrijednosti Schirmerovog testa niske (ispod 10 mm), da će TBUT prije ekspresije Meibomovih žlijezda (EGM) isto biti nizak (ispod 5 sekundi), da će TBUT poslije ekspresije opet biti nizak (ispod 5 sekundi), te da će vrijednosti EGM biti više no kod hiperevaporativnog oblika suhog oka.

Za **hiperevaporativni oblik disfunkcije suznog filma** možemo pretpostaviti da će vrijednosti Schirmerovog testa biti više ili uredne (iznad 10 mm), da će TBUT prije ekspresije Meibomovih žlijezda biti nizak (ispod 5 sekundi), da će poslije ekspresije biti jednako nizak ili značajno viši (iznad 5 sekundi), te da će EGM vrijednosti biti niske.

Od svega navedenog, Schirmerov test je trenutačno ipak prihvaćen kao najpouzdanija metoda distinkcije ova dva oblika suhog oka.

1.5.3. Anamneza i upitnici

Svaki pravilni dijagnostički postupak u medicini počinje dobro uzetom anamnezom.

Tipični simptomi suhoga oka koje ističu Guillon i suradnici 2002. godine su:

1. Osjećaj pečenja u očima - razlog je u hipertonicitetu suznog filma.
2. Suzenje oka- tipičan za poremećaj lipidnog sloja suza, kao rezultat utjecaja iz okoline (niska relativna vlažnost zraka, dim, smog, klimatizirani prostor).
3. Iritacija očiju pri buđenju - nedovoljno formiran lipidni sloj (osoba noću ne trepće i stoga ujutro nema lipida na površini oka), ili kiselije suze zbog anaerobnog metabolizma rožnice noću.
4. Sluzav sekret (krmelje) - dehidraciji i nestabilnosti mucinskog sloja
5. Osjećaj stranog tijela („pijesak u očima“) - znak disfunkcije vodenog sloja suza
6. Osjećaj suhoće u očima - znak hiposekrecije vodene komponente suza
7. Fotofobija - kronična iritacije površine oka
8. Mutan vid - zbog područja rožnice s nepravilnim suznim filmom
9. Bol - javlja se kod većih oštećenja epitela

No, ne postoji simptom koji je nedvojbeno tipičan za suho oko, kao ni onaj s kojim se može pouzdano činiti distinkcija između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika suhog oka .

Međutim, više je radova pokazalo da je odnos simptoma i kliničkih znakova subjektivna kategorija. Pacijenti koji imaju blaže simptome disfunkcije suza često ih trpe jer

misle da se radi o normalnom stanju. Drugi se često uopće ne žale na smetnje, a imaju kliničke znakove disfunkcije suza (91, 24).

Abelson i Holly predložili su još 1977. godine mogućnost diferencijacije deficita lipidnog, vodenog ili mucinskog sloja na osnovu anemnestičkih podataka: pacijenti sa deficitom funkcije lipidnog sloja (hiperevaporativno suho oko) imaju naglašenije smetnje neposredno nakon buđenja, oni s hiposekrecijskim oblikom suhog oka (deficit vodene komponente) imaju sve izraženije smetnje kasnije tijekom dana, a oni s deficitom funkcije mucinskog sloja imaju smetnje uglavnom nepromijenjene cijeli dan (92).

Upitnici su formirani zbog otkrivanja i kvantifikacije težine disfunkcije suznog filma. Koriste različiti broj pitanja te kvantificiraju odgovore na različite načine.

Strukturirani upitnici su jako dobri u probiru pacijenata s potencijalnom disfunkcijom suznog filma i treba ih upotrebljavati u kombinaciji s objektivnim kliničkim metodama procjene disfunkcije suznog filma. Upitnici koji su trenutno najčešće u upotrebi prikazani su u tablici 1. zajedno s brojem pitanja koja sadrže te autorima upitnika (93).

Tablica 1. Upitnici u trenutačnoj upotrebi

Womens Health Study (WHS)	3	Schaumberg i sur. (94)
International Sjögren's Classification	3	Vitali i sur. (95)
Schein	6	Schein i sur. (40)
McMonnies	12	McMonnies i Ho (96)
OSDI	12	Schiffman i sur. (97)
CANDEES	13	Doughty i sur. (98)
Dry Eye Questionnaire (DEQ)	21	Begley i sur. (99)
IDEEL (3 modula, 6 skala)	57	Rajagopalan i sur. (100)

U današnje vrijeme se često koristi **Scheinov upitnik** (40). Sastoji se od 6 pitanja na koja pacijenti odgovaraju od 0-nikada do 4-stalno:

1. da li ikada imate osjećaj suhoće u očima?
2. da li ikada imate osjećaj pijeska u očima?
3. da li imate osjećaj pečenja u očima?
4. jesu li Vam oči ikada crvene?

5. imate li krustice na trepavicama?
6. je li Vam teško otvoriti oči ujutro?

Pri dijagnostici disfunkcije suznog filma, u svakodnevnom radu koristim slijedeću skupinu pitanja koju je u svojoj disertaciji 2011. godine predložio Petriček (101).

1. Trajanje smetnji - jesu li kronične (višegodišnje)?
2. Jesu li smetnje uglavnom bilateralne?
3. Osjećaj pijeska u očima, pečenje, osjećaj suhoće u očima?
4. Uz očne tegobe, osjećaj suhoće u ustima, te reumatske tegobe?
5. Crvenilo očiju uglavnom minimalno, povremeno?
6. Dob pacijenta- pacijent stariji od 50 godina?
7. Simptomi izraženiji u suhom zraku (centralno grijanje)?
8. Simptomi izraženiji zimi?
9. Simptomi izraženiji pri radu na računalu, gledanju TV, čitanju?
10. Simptomi izraženiji pri vožnji u automobilu (klima, ventilacija)?
11. Simptomi izraženiji tijekom PMS-a (za premenopauzalne žene)?
12. Simptomi izraženiji ujutro/navečer?

Izraženiji ujutro: evaporativno suho oko (deficit lipidnog sloja).

Izraženiji navečer: deficit vodene komponente suza.

Kvantifikacija odgovora na pitanja u upitnicima omogućuje usporedbu dobijenih anamnestičkih podataka međutim u svakodnevnoj kliničkoj praksi ništa ne može zamijeniti uzimanje anamneze direktnim razgovorom s pacijentom i stvaranje individualne procjene njegovog stanja.

1.5.4. Pregled na procijepnoj svjetiljci (biomikroskopi pregled)

Biomikroskopski pregled (Slika 2) je dio standardnog oftalmološkog pregleda prednjeg dijela oka.

Na biomikroskopu se provode neinvazivne pretrage pri kojima se oko samo osvjetljava izvorom svjetla te invazivne pretrage pri kojima se u oko ukapavaju kapljice ili se oko dodiruje.



Slika 2. Pregled na procijepnoj svjetiljci (biomikroskopski pregled)

1.5.4.1. Neinvazivne dijagnostičke metode

1.5.4.1.1. Pregled rubova vjeđa

Prilikom pregleda rubova vjeđa utvrđujemo da li je on pravilan ili nepravilan, zadebljan ili istanjen. Budući da se na rubovima vjeđa nalaze otvori izvodnih kanalića lojnih Meibomovih žlijezda utvrđujemo da li su oni otvoreni ili obliterirani. Kod primarne hiposekreciju Meibomovih žlijezda tipično je da je rub vjeđa pravilan ali istanjen kao i koža vjeđa. Nepravilan rub vjeđa može biti posljedica kroničnih upala koje su za posljedicu ostavile ožiljne promjene i obliteraciju Meibomovih kanalića.

1.5.4.1.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds - LIPCOF)

Hoeh i suradnici po prvi su put 1995. godine opisali prisustvo **nabora spojnice paralelnih sa rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds - LIPCOF)** (Slika 3) kao kliničku metodu dijagnostike suhoga oka. U objavljenim radovima LIPCOF je imao pozitivnu prediktivnu vrijednost od 93% kod detekcije suhog oka.

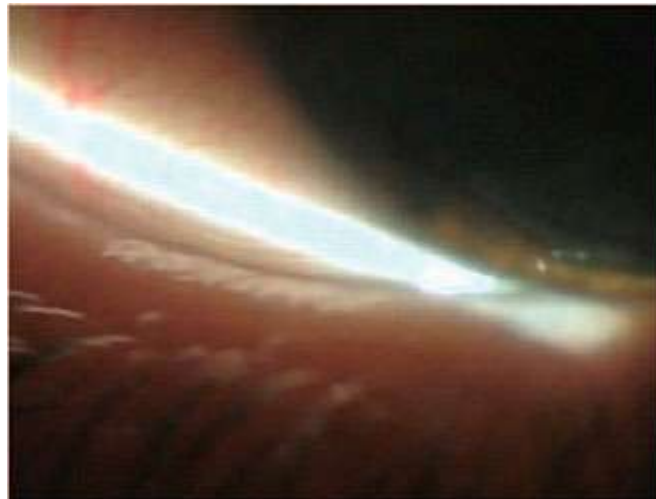
Nabori spojnice se vide na spojnici uz donji rub vjeđe (7). Graduirani su od 0 do 3. Nalaz se opisuje u četiri stupnja:

Stupanj 0: nema nabora- ne radi se o suhom oku

Stupanj 1: jedan nabor ispod razine normalnog suznog meniska- blago suho oko

Stupanj 2: više nabora do razine normalnog suznog meniska- umjereno suho oko

Stupanj 3: više nabora iznad razine normalnog suznog meniska- izrazito suho oko



Slika 3. LIPCOF (stupanj 2)

LIPCOF se pokazao kao neinvazivna, brza i jeftina metoda dijagnostike suhog oka lako vidljiva procjepnom svjetiljkom, etablirana i validirana u citiranoj literaturi. Nedostatak joj je isti kao i kod svih ostalih kliničkih metoda dijagnostike suhoga oka: pošto je provodi

liječnik, ne može se isključiti subjektivni faktor. Taj nedostatak je svakako jednak i kod npr. testa pucanja suznoga filma (TBUT) koji je danas nedvojbeni zlatni standard u dijagnostici suhog oka.

Nadalje, u rutinskoj praksi ne postoji metoda koja može sa sigurnošću praviti distinkciju između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog suhog oka. Mnoge kliničke studije koristile su LIPCOF metodu te je korelirale s drugim simptomima i kliničkim znacima disfunkcije suznog filma (17,18, 19, 20, 21, 102).

Od testova, LIPCOF je koreliran s TBUT testom, Schirmerovim testom, hiperemijom spojnice i bojanjem površine oka vitalnim bojama, ali ne i s ekspresijom Meibomovih žlijezda, testom važnim za procjenu radi li se o hiperevaporativnom obliku suhog oka.

Nadalje, u literaturi koja opisuje LIPCOF ne navodi se može li se tom metodom činiti navedena distinkcija, tj., jesu li rezultati LIPCOF-a različiti kod hiposekrecijskog i hiperevaporativnog suhog oka.

LIPCOF metoda se uz druge testove upotrebljava za ocjenu funkcije suzne žlijezde (102, 103), te koristi za evaluaciju učinkovitosti nove medikamentozne terapije za suho oko (104, 9, 8, 106, 4).

Također ima studija koje istražuju LIPCOF s optičkim koherentnim tomogramom (OCT-optical coherence tomography) te ističu da je OCT brza, neinvazivna, kvantitativna metoda za prikazivanje, evaluaciju i klasifikaciju LIPCOF-a u nosioca kontaktnih leća te u osoba s disfunkcijom suznog filma (107, 108).

LIPCOF metoda ima veliku prednost pred onim već etabliranim zato što je brza, potpuno neinvazivna i jeftina.

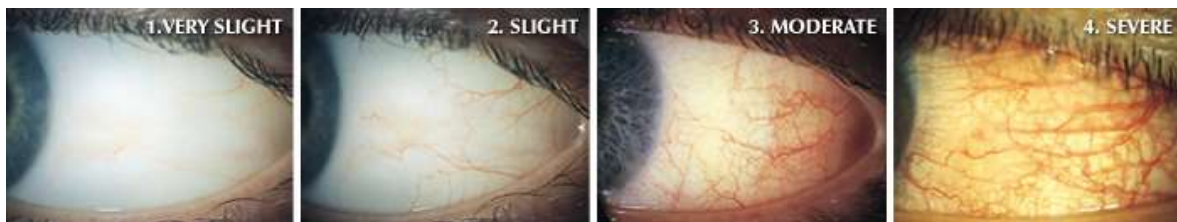
1.5.4.1.3. Mjerenje suznog meniska

Uredan nalaz suznog meniska podrazumijeva njegov koveksitet na oku, konkavni oblik centralno, te opet konveksitet na rubu vjeđe (109). Oblik suznog meniska ovisi o ravnoteži između negativnog tlaka zbog njegove konkavne površine i hidrostatskog tlaka tekućine u menisku (110). Između suznog meniska i preokularnog dijela suznog filma nalazi se zona najtanjeg dijela suznog filma, tzv 'crna linija' (111). Istraživanja su pokazala da ne dolazi do difuzije suza preko te linije (112). Patološki nalaz uključuje nepravilan menisk

manje visine od 0,3 mm. Kvantifikacija i interpretacija nalaza još u literaturi nije usuglašena. U novije vrijeme suzni menisk se mjeri aparatom po imenu topograf.

1.5.4.1.4. Hiperemija spojnice

Grafičke skale poput CCLRU skale (113) (Slika 4) koriste se za uspoređivanje s nalazom kod pacijenta te graduiraju (npr. vrlo malo, malo, umjereno i izraženo). Budući da gradaciju radi ispitivač osobno nedostatak pretrage je što je prilično subjektivna. Za disfunkciju suznog filma tipična je odsutnost hiperemije spojnice.

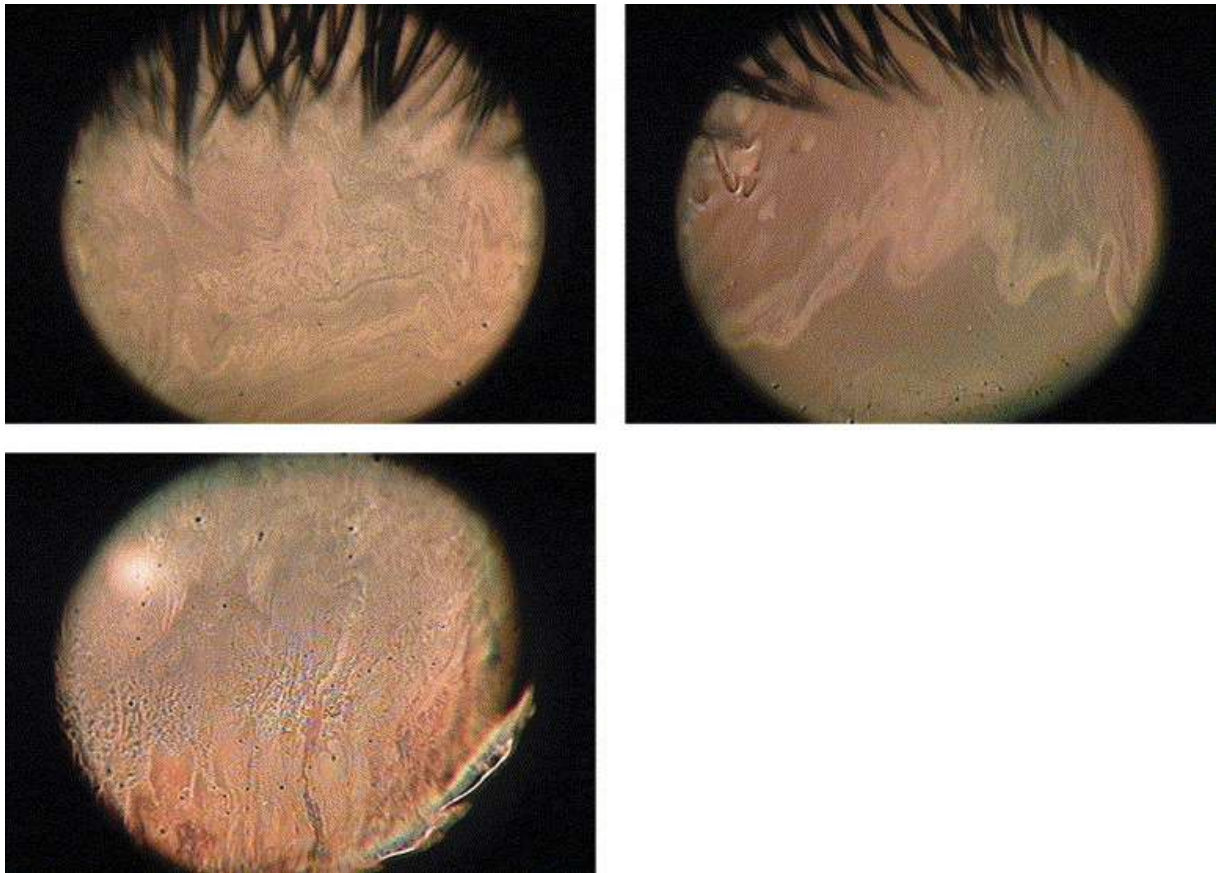


Slika 4. CCLRU skala

1.5.4.1.5. Metoda interferencije u dijagnostici lipidnog sloja suznog filma

Lipidni sloj spriječava evaporaciju suza pa je procjena njegove debljine od posebne važnosti (55, 114, 115). Lipidi se secerniraju u suzni film iz Meibomovih žlijezda kontrakcijom orbikularisa neposredno nakon treptaja.

Debljina lipidnog sloja (lipid layer thickness- LLT) može se mjeriti korištenjem fenomena interferencije na površini lipidnog sloja (slično kao ulje na vodi). Prije same pretrage oko se ne smije dodirivati niti kapati kapljicama. Princip procjene debljine lipidnog sloja bazira se na činjenici da što je lipidni sloj suza deblji, to se u njemu vidi više boja, a tanak lipidni sloj suza je bez boja. Uredan izgled sekreta Meibomovih žlijezda je bistar, a patološki je zamućen s prisustvom detritusa koji je znak zastoja sekreta u izvodnim kanalićima Meibomovih žlijezda.



Slika 5. Lipidni sloj suza- metoda interferometrije

Mjerenje debljine i izgleda lipidnog sloja metodom interferometrije (Slika 5) radi se nativno, nakon nekoliko jačih treptaja i nakon ekspresije Meibomovih žlijezda. Nativni pregled daje nam početnu sliku izgleda i debljine lipidnog sloja. Uredan nalaz sekrecije Meibomovih žlijezda je ako nakon nekoliko treptaja lipidni sloj postane deblji, ali to također znači da je učestalost treptanja preniska (osobe koje rade za računalom). Ukoliko i nakon ekspresije lipidni sloj ostane tanak, radi se o primarnoj hiposekreciji Meibomovih žlijezda ili o sekundarnoj hiposekreciji Meibomovih žlijezda zbog atrofije žlijezda kao posljedica upale vjeđe. Ako se lipidni sloj nakon ekspresije Meibomovih žlijezda ispuni detritusom, radi se o hipersekreciji lipida i stazi sekreta u izvodnim kanalčićima Meibomovih žlijezda te posljedičnoj upali vjeđa.

Ima više skala koje određeni oblik i boju u lipidnom filmu uspoređuju s određenom debljinom tog sloja (114,115).

Ehlers je 1965. godine prvi vizualizirao lipidni sloj suznog filma pomoću biomikroskopa s difuznim filterom ispred izvora svjetla (116). Metoda nije u upotrebi zato što

se na taj način može vizualizirati samo nekoliko mm² površine rožnice što nije dovoljno za analizu lipidnog sloja suznog filma u cjelosti.

Guillon 1986. godine patentira aparat za pregled lipidnog sloja suza pod nazivom Tearscope i Tearscope Plus (Slika 6) koji se postavlja se na biomikroskop. Uređaj je proizvela tvrtka Keeler (117), međutim uređaj se ne proizvodi za širu upotrebu jer nije financijski prihvatljiv nego se koristi isključivo u znanstvene svrhe.



Slika 6. Tearscope Plus

1.5.4.1.6. Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma (Non-invasive tear break-up time- NIBUT)

Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma koristi refleksiju mrežice, slika koje se projicira na površinu oka. Kada se pojave nepravilnosti u refleksiji mreže, taj se trenutak bilježi kao trenutak pucanja suznog filma. Test je neinvazivan jer se ništa kapa u oko tijekom pregleda. Za pregled se koristi aparat Tearscope tvrtke Keeler (117) (Slika 6). Tonge i

suradnici su 1991. godine izmjerili prosječne vrijednosti NIBUT-a od 40-60 sekundi (130). Mengher i suradnici su 1985. godine izmjerili senzitivnost NIBUT testa od 82% i specifičnost NIBUT testa od 86%.

1.5.4.2. Invazivne dijagnostičke metode

1.5.4.2.1. Bojanje vitalnim bojama

Bojanje oka vitalnim bojama je dio svakodnevnog, rutinskog oftalmološkog pregleda. Primarno služi za detekciju oštećenja epitela rožnice i detekciju stranog tijela na površini oka. U upotrebi su tri vitalne boje: fluorescein, bengalsko crvenilo i lisamin zelena boja.

Fluorescein se upotrebljava prilikom očnog pregleda više od sto godina. Topiv je u vodi. Nakapano oko fluorescira kada je osvijetljeno. Fluorescein boji prekide u intercelularnim vezama a ne boji zdrave, mrtve ili degenerirane stanice (118).

Tipičan nalaz bojanja fluoresceinom za disfunkciju suznog filma je u donjem dijelu rožnice i u predjelu vjeđnog rasporka (119).

Bengalsko crvenilo se prvi put upotrijebilo u dijagnostici očnih bolesti 1914. godine (121). Bengalsko crvenilo boji degenerirane i mrtve stanice, kao i mukozne tračke u filamentoznom keratitisu (122). Koristi u dijagnostici mukoznog sloja suznog filma. Jako peče prilikom kapanja. U disfunkciji suznog filma bengalsko crvenilo tipično boji spojnicu u vjeđnom rasporku.

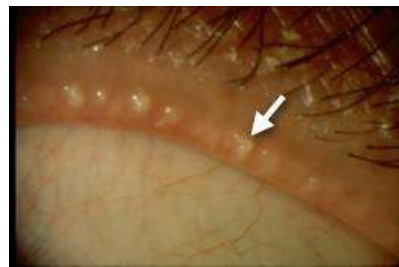
Lisamin zelena boja boji degenerirane i mrtve stanice, služi u dijagnostici mukoznog sloja suznog filma dakle slična je kao bengalsko crvenilo samo što ne peče prilikom kapanja. Postoji više skala za klasifikaciju nalaza vitalnog bojanja. Stupanj klasifikacije ovisi o mjestu i veličini bojanja. U današnje vrijeme se često koristi NEI/Industry skala bojanja površine oka fluoresceinom. Rožnica je podijeljena u 5 zona, a spojnica u 3, te je u svakoj zoni graduirano bojanje od 0 do 3, do maksimalno 15 bodova. Također se koristi Oksfordska skala koja gradiira rožnicu i dvije spojnične zone, i boduje od 0 do 5 po zoni, do maksimalno 15 bodova (123, 124). Inače treba imati na umu da zdrave rožnice imaju fluorescein pozitivan nalaz u najmanje 16% slučajeva (125, 126, 127).

1.5.4.2.2. Ekspresija Meibomovih žlijezda

Ekspresijom Meibomovih žlijezda analizira se sekrecije lipida Meibomovih žlijezda i posredno kvaliteta i sastav lipidnog sloja suza. Slika 7. prikazuje uredan nalaz ekspresije Meibomovih žlijezda, a slika 8. patološki nalaz ekspresije Meibomovih žlijezda. Lučenje lipida iz Meibomovih žlijezda je odsutno, smanjeno ili patološki promijenjeno kod hiperevaporativnog oblika suhog oka odnosno disfunkcije Meibomovih žlijezda (Meibomian Gland Disease - MGD).



Slika 7. EMŽ - uredan nalaz



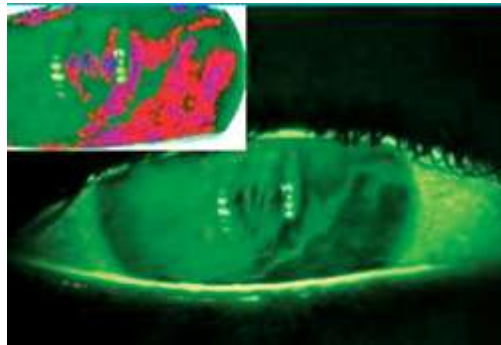
Slika 8. EMŽ - patološki nalaz

Ekspresija Meibomovih žlijezda u svakodnevnom radu vrši se pritiskom palca na srednju trećinu kože donje vjeđe, neposredno ispod njenog ruba (128). Lagano se pritisne vjeđa u smjeru prema gore, te zadržava lagani pritisak 10-15 sekundi. Tako se analizira 6-8 izvodnih kanalića Meibomovih žlijezda i to količina izlučenog sekreta te njegov izgled, od bistrog do pjenušavog. Korb i Blackie razvili metodu aplikacije standardiziranog pritiska posebno kalibriranim instrumentom (129).

1.5.4.2.3. Test vremena pucanja suznog filma (Tear break-up time test - TBUT)

TBUT test (Slika 9) je metoda koja je etablirana kao jedna od najjednostavnijih i najbržih za kliničku primjenu, ali i s nizom slabosti. U literaturi se još naziva skraćenicama BUT (Break-upTime) i FBUT (Fluorescein Break-up Time). Klasično mjerenje stabilnosti suznog filma provodi se na biomikroskopu, ukapavanjem fluoresceina u koncentraciji standardnoj za bojenje defekta epitela površine oka. Pacijenta se zamoli da nekoliko puta

trepne, te se tada počne mjeriti vrijeme od zadnjeg treptaja do pojave tamnih zona u suzama obojanim fluoresceinom uz pomoć kobalt plavog filtra na procjepnoj svjetiljci.



Slika 9. TBUT test

Prednost ove metode je jednostavnost jer se koriste standardni oftalmološki uređaji i dijagnostičke otopine, test se provodi u sklopu standardnog oftalmološkog pregleda na procjepnoj svjetiljci, a njegovo svladavanje je jednostavno. Međutim, TBUT ima više ozbiljnih nedostataka. Prva i najveća je varijabilnost rezultata. Još je 1969. Norn našao srednju vrijednost TBUT-a od 30 sekundi, ali uz koeficijent varijacije od 31% (142). Slične rezultate objavili su Vanley i sur. (143). Forst je 1976. ukazao na potrebu za ponovljenim mjerenjima zbog varijabilnosti rezultata (144). Nadalje, na vrijednost TBUT-a utječe količina ukapanog fluoresceina (ili količina fiziološke otopine kapnute na traku filter-papira obojenog fluoresceinom). Unutar vjeđnog rasporka nalazi se prosječno 7-10 mikrolitara suza. Jedna kap otopine fluoresceina sadrži 40-50 mikrolitara tekućine. Jasno je da se dodavanjem tolike količine dijagnostičke otopine suzama stvara sasvim nefiziološko stanje (145). Zbog svega navedenog gotovo čudi da je granica fizioloških vrijednosti TBUT-a egzaktno i čvrsto postavljena na 10 sekundi, s interpretacijom nižih vrijednosti kao patoloških (146). Ta se vrijednost navodi kao granica patoloških vrijednosti primjenjiva na sve populacije, bez obzira na dob, spol, te druge parametre. S obzirom na veliku varijabilnost vrijednosti TBUT-a, Marquardt i sur. pokušali su standardizirati provođenje testa ukapavanjem 1-2 mikrolitra 5%-tne otopine fluoresceina koristeći laboratorijsku ultramikrodigitalnu pipetu (145). Ovom metodom autori su postigli visoku reproducibilnost rezultata, ali metoda je ipak bez svake sumnje presložena i predugotrajna za rutinsku kliničku primjenu. Danas se veliki naponi ulažu u pronalaženje metode mjerenja stabilnosti suznog filma koja bi bila istodobno pouzdana i jednostavna. Korb i sur. su 1999. godine objavili metodu koja pokušava spojiti jednostavnost

korištenja fluoresceinom natopljenih filter-vrpca s opisanom metodom koja koristi mikropipetu (147). Metodu su nazvali DET testom, a sastoji se u korištenju tanjih vrpca i u provođenju testa na strogo ujednačen način. Primjena DET testa još se nije udomaćila među oftalmolozima, prije svega zbog potrebe za korištenjem standardiziranih (i patentiranih) fluoresceinskih vrpca. Također se nastavlja kontroverzija o granici patoloških vrijednosti TBUT-a. Novija istraživanja na više od 200 ispitanika granicu normalnih vrijednosti s 10 sekundi spuštaju na 5 sekundi (148).

1.5.4.2.4. Schirmerov test I i II

Schirmerov test (Slika 10) je jedan od najprimjenjivanijih testova pri sumnji na disfunkciju suznog filma. Uveo ga je Schirmer 1903. godine.



Slika 10. Schirmer test

Schirmerov test I: Upotrebljava se 35 mm dugi i 5 mm široki komad filter papira, njegov kraj od 5 mm se zavrne u donji forniks na granici između srednje i vanjske trećine

donje vjeđe. Pacijent se zamoli da žmiri 5 minuta. Nakon toga se izvadi filter papir i izmjeri njegov navlaženi dio (više od 10 mm navlaženog filter papira smatra se urednim nalazom, 10-5 mm graničnim, a vrijednost manja od 5 mm je patološki nalaz)

Postoji više modifikacija Schirmerovog testa: bez anestetika, s anestetikom, pri otvorenim i zatvorenim očima i uz nosnu stimulaciju.

Budući da standardni oftalmološki pregled zahtjeva kapanje tekućine u oko, kao što je fluorescein i anestetik, neophodno je svu tu tekućinu maknuti s oka ako želimo dobiti objektivan nalaz testa.

Schirmerov test II: Modifikacija testa koju je opisao Abelson 1983. godine (double-void ili metoda dvostruke drenaže) je praktična u svakodnevnom radu (137). Ukapa se jedna kapljica anestetika u oba oka pričekava se jednu minutu, te zatim stavi Schirmerove trakice u oba donja forniksa na granici srednje i vanjske trećine donje vjeđe, te ih izvaditi nakon 5-10 sekundi. Na ovaj način se odstrani višak tekućine koji bi dao lažno veću vrijednost testa (anestetik, reaktivna lakrimacija zbog anestetika i fluorescein). Stave se nove Schirmerove trakice na isto mjesto, pacijent se zamoli da lagano zatvori oči i ne govori. Nakon 5 minuta izvade se trakice te se očita duljinu navlaženog dijela filter papira u milimetrima, mjereći od zareza na trakici.

Schirmerovim testom bez lokalne anestezije aktivira se refleksna lakrimacija, koja može biti i do 100 puta veća od bazalne (112). Korištenjem lokalne anestezije se nastojalo izmjeriti samo bazalnu sekreciju (137), međutim Jones je ustanovio da se i dalje javlja refleksna lakrimacija (138). Radna grupa National Eye Institute/Industry Workshop preporučuje da se Schirmerov test provodi bez anestezije, jer se time dobija bolji uvid u sposobnost suznih žlijezda da secerniraju suze (123). Primijećeno je da se filter papir bitno brže vlaži na početku testiranja, dok se nakon 1-2 minute vlaženje usporava, očito kada se suzni menisk isprazni (138). Brojne su studije pokazale da je Schirmerov test nepouzdan i da nije egzaktno i kada se provodi točno po pravilima (121, 139, 140, 141).

Potrebno je naglasiti da ne postoji jedan općeprihvaćeni način izvođenja Schirmerovog testa. Ipak, Schirmerov test ima važnu ulogu u diferencijaciji između hiperevaporativnog (nalaz uredan ili suzama natopljen cijeli filter papir) i hiposekrecijskog oblika suhog oka (niske vrijednosti testa).

1.5.5. Ostale dijagnostičke metode

1.5.5.1. Mjerenje osmolarnosti suza

Aparat za mjerenje osmolarnosti suza (Slika 11) koji se danas najčešće koristi zove se osmometar. Proizvodi ga TearLab, San Diego, SAD (142). Uređaj je jednostavan za upotrebu te je pretraga minimalno invazivna i brza, ali nije jeftin te zahtijeva korištenje jednokratnih sondi, što je razlog da se rijetko viđa u rutinskoj kliničkoj primjeni.



Slika 11. Osmometar i način mjerenja osmolarnosti suza

Normalna osmolarnost suznog filma je od 295 do 309 mOsm/l (143). Osmolarnost suza je parametar koji je konstantno patološki u svim oblicima suhog oka (144, 145, 146, 147). Međutim treba naglasiti da ovaj test ne diferencira između hiperevaporativnog i hiposekrecijskog suhog oka nego samo konstatira da pacijent ima disfunkciju suznog filma.

1.5.5.2. Test grananja suza (tear ferning test)

Test grananja suza se temelji na činjenici da sastav suza utječe na način na koji se uzorak suza suši na probnom stakalcu. Mikropipetom se uzme uzorak suza, razmaže sa na probno stakalce, te se osuši na sobnoj temperaturi. Pri pregledu probnog stakalca mikroskopom vidi se grananje osušenih proteina iz sluzi u obliku grančica. Primijećeno je da se osušene suze iz suhog oka granaju manje no iz zdravog, što ima dijagnostički značaj (148). Test se bazira na brisu cerviksa iz ginekologije. Iako se radi o jednostavnom testu, on nije naišao na širu kliničku primjenu.

1.5.5.3. Evaporimetrija

Vrlo je malo objavljenih radova koji se bave mjerenjem evaporacije suza. Rolando i Refojo 1983. godine objavili su prvi rad o mjerenju evaporacije suza (53). Koristili su modificirane plivačke naočale u kojima su relativnu vlagu standardizirali na 29,5%, a temperaturu na $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$. kako bi otklonili utjecaj evaporacije sa kože vjeđa, vjeđe i periokularnu kožu namazali su vazelinskom kremom. Mjerili su evaporaciju tijekom jedne minute, tijekom kojeg razdoblja ispitanik nije smio treptati. Ustanovili su signifikantno veću evaporaciju kod očiju s disfunkcijom suznog filma.

McCulley i suradnici su 2003. godine objavili rad u kojem opisuju svoje istraživanje utjecaja ispada funkcije Meibomovih žlijezda na evaporaciju suza (25). Nisu pronašli nikakvu korelaciju između ispada funkcije Meibomovih žlijezda i evaporacije.

Eiki Goto i suradnici su 2003. godine objavili istraživanje u kojemu su testirali svoj sistem za mjerenje evaporacije suza, komparirajući evaporaciju sa površine očiju zdravih ispitanika i pacijenata s disfunkcijom Meibomovih žlijezda (149). Ustanovili su signifikantno veću evaporaciju kod očiju s disfunkcijom Meibomovih žlijezda.

Tsubota i Yamada procijenili su da se evaporacijom gubi oko 7,9% suza u uvjetima normalne sekrecije (52). Murube i suradnici procjenjuju da se evaporacijom gubi oko 8-15% suza, međutim da je granicu između normalne i patološke evaporacije nemoguće postaviti. Istaknuli su da ne postoji klinički upotrebljiv evaporimetar kojim bi se mjerila evaporacija suza (30).

Craig i Tomlinson su prikazali povezanost između lipidnog sloja suza, evaporacije i stabilnosti suznog filma (55). Ustanovili su da u slučaju nepostojanja ili patološki tankog lipidnog sloja i nestabilnog suznog filma evaporacija suza raste četverostruko.

1.5.5.4. Meibometrija

Meibometrija je metoda indirektno procjene količine lipida na rubu vjeđe. Prvi put je opisao Chewa i suradnici 1993. godine (151, 152). Koristi se plastična trakica koja se pomoću držača za aplanacijski tonometar prisloni na srednju trećinu ruba donje vjeđe. Količina lipida mjeri se fotometrijski. Najviše vrijednosti meibuma izmjerene su nakon buđenja, nakon čega se ustaljuju.

Yokoi i Komuro sa suradnicima utvrdili su da su izmjerene vrijednosti meibuma značajno niže kod osoba s disfunkcijom Meibomovih žlijezda u usporedbi s hiposekrecijskim oblikom disfunkcije suznog filma (153, 154).

Nedostatak metode je što se mjerenje vrši na samo jednom dijelu ruba vjeđe i u samo jednom trenutku te dobijene vrijednosti ne mogu vrijediti za oba oka i za duži vremenski period.

1.5.5.5. Metode pregleda utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju

Metode procjene utjecaja suznog filma na vidnu funkciju opisane u literaturi su veoma komplicirane i koriste složene matematičke algoritme, te zbog svoje složenosti nisu pogodne za svakodnevnu kliničku praksu. To su valna aberometrija, videokeratoskopija, interferometrija, mjerenje funkcionalne vidne oštine.

Metoda procjene utjecaja suznoga filma na vidnu funkciju koja je klinički primijenjiva, koja koristi standardnu oftalmološku opremu, te koja nije dugotrajna ili invazivna je metoda određivanja perioda vremena u kojem dolazi do zamućenja linije najbolje korigirane vidne oštine od otvaranja oka (*Post-Blink Blur Time- PBBT*). Opisao ju je Petriček u svojoj disertaciji 2011. godine (113). Od opreme zahtijeva samo Snellenove tablice. Zbog visoke ponovljivosti mjerenja i neznatne razlike u izmjerenim vrijednostima između očiju, relevantna vrijednost se već može izmjeriti jednim mjerenjem na samo jednom oku, iako se preporuča još jedno prethodno mjerenje radi provjere suradnje i uvježbavanja pacijenta. Kao granična vrijednost između urednih i patoloških vrijednosti PBBT testa Petriček predlaže vrijednost od 7 sekundi.

2. Hipoteza

Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe – LIPCOF su izraženiji kod hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma zbog manjka lipida, pošto oni ujedno služe kao lubrikansi i smanjuju trenje pri treptanju.

3. Ciljevi istraživanja

Primarni cilj istraživanja

Primarni cilj istraživanja je utvrditi može li se LIPCOF metodom diferencirati hiposekrecijski od hiperevaporativnog oblika suhog oka.

Sekundarni cilj istraživanja

Sekundarni cilj istraživanja je analiza međuodnosa između rezultata tradicionalnih testova suhoga oka i LIPCOF metode.

Ukazivanje na važnost utvrđivanja prisutnosti nabora spojnice paralelnih s rubom vjeđe pri svakom oftalmološkom pregledu bi omogućilo izbor pravilne terapije kod pacijenata s disfunkcijom suznog filma. LIPCOF metoda je brza, jeftina, jednostavna i neinvazivna, te bi stoga bila važan doprinos svakodnevnom oftalmološkom radu.

4. Materijali i metode (ispitanici-uzorak)

4.1. Materijal i ispitanici-uzorak

4.1.1. Materijal

Pri provedbi istraživanja koristiti će se standardna oprema oftalmološke ordinacije: procjepna svjetiljka za pregled prednjeg očnog segmenta uz korištenje fluoresceinskih kapi za bojanje suznoga filma i defekata površine oka, Schirmerove trakice, trakice filter papira i anestetik u obliku kapljica za izvedbu Schirmerovog testa II.

4.1.2 Ispitanici

U istraživanje je uključeno 200 ispitanika: 100 sa simptomima disfunkcije suznog filma i 100 bez njih (kontrolna skupina).

Uzorak ispitanika je prikladan: svi punoljetni pacijenti koji dođu na standardni oftalmološki pregled a koji, po upoznavanju s načinom provedbe i ciljem istraživanja, potpisivanjem informiranog pristanka daju svoju pisanu suglasnost za sudjelovanjem u istraživanju.

Pri pregledu ispitanici su podijeljeni u dvije grupe ovisno o prisutnosti ili odsutnosti bilo kojeg **simptoma** suhog oka: u **ispitnu grupu** svrstani su oni pacijenti koji su imali prisutan bilo koji simptom disfunkcije suznog filma, a u **kontrolnu grupu** oni koji neće imati niti jedan prisutan simptom disfunkcije suznog filma.

Pacijenti kod kojih bi sudjelovanje u istraživanju moglo dati neobjektivne rezultate zbog drugih oftalmoloških (očna trauma, akutne upale oka) ili neoftalmoloških razloga (loša suradnja) nisu uključeni u istraživanje.

4.1.3 Etička načela

Ispitanicima je objašnjena svrha i način istraživanja. Dobili su pisanu uputu o cilju, svrsi i metodi istraživanja, te su imali dovoljno vremena da pročitaju uputu, razmisle i postavljaju dodatna pitanja. Zamoljeni su da daju svoju pismenu suglasnost za provedbu ispitivanja (za svakog ispitanika postoji potpisana izjava o suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju).

Svaki ispitanik uključen u istraživanje nije izložen nikakvome invazivnom postupku. Mjereni parametri su dio standardne dijagnostičke pretrage u sklopu oftalmološkog pregleda i dokazano posve neškodljive po ispitanike, te osim moguće diskretne nelagode nisu opasne po zdravlje.

4.2. Metode

4.2.1. Mjesto i vrijeme istraživanja

Istraživanje je provedeno od strane ispitivača (Ivana Lovrić), tijekom rutinskog rada s pacijentima u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok.

Istraživanje je provedeno u periodu od 11. listopada do 21. studenog 2012. godine.

4.2.2. Postupci

Ispitanicima koji su zadovoljili uvjete uključivanja u istraživanje i potpisali izjavu o suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju postavila se skupina pitanja u cilju utvrđivanja simptomatologije disfunkcije suznog filma. Kao osnova upitnika koristit će se standardiziran **Scheinov upitnik**, modificiran dodatnim pitanjima relevantnim za ovo istraživanje, prije svega zbog diferencijacije između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma. Na osnovu rezultata upitnika ispitanici će biti svrstani u jednu od opisanih skupina.

Nakon toga slijedi pregled na **biomikroskopu**. Da bi izbjegli utjecaj na rezultate, **nabori konjunktive paralelni s rubom vjede** su prvi pregledavani, prije drugih postupaka. Zatim je slijedila procjena: **hiperemije spojnice**, nakon čega slijedi **TBUT test**, potom **ekspresija Meibomovih žlijezda** te na kraju ponavljanje **TBUT testa poslije ekspresije, bojanje rožnice fluoresceinom** te **Shirmerov test II**.

4.2.3. Pregled ispitanika

4.2.3.1. Povijest bolesti (anamneza)

U cilju utvrđivanja subjektivnih simptoma povezanih sa funkcijom suznog filma koristio se Scheinov upitnik (31). Odgovori su ocjenjivani od 0 (nikada) do 4 (stalno).

1. da li ikada imate osjećaj suhoće u očima?
2. da li ikada imate osjećaj pijeska u očima?
3. da li imate osjećaj pečenja u očima?
4. jesu li Vam oči ikada crvene?
5. imate li krustice na trepavicama?
6. je li Vam teško otvoriti oči ujutro?

Pacijentu su postavljena dodatna pitanja zbog diferencijacije između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma.

1. pojavljuju li se tegobe/ smetnje obostrano?
2. imate li više smetnji zimi?
3. imate li više smetnji ujutro (1), navečer (2), ili cijelog dana jednako (3)?
4. pojačavaju li vam se smetnje kada puše vjetar?
5. traju li Vaše smetnje dulje od 3 mjeseca?
6. imate li smetnje vezane uz rad za računalom?
7. imate li smetnje vezane uz gledanje televizije?
8. imate li smetnje vezane uz vožnju automobila?
9. nakon duljeg rada za računalom, gledanja TV, vožnje autom ili boravka u klimatiziranom prostoru, primjećujete li promjenu u oštrini vida?
10. imate li suhu ili masniju kožu lica (-5 suhu; +5: masnu)

Odgovori na dodatna pitanja ocjenjeni su kao i za pitanja u Scheinovom upitniku, osim za pitanja 1, 2 i 5, na koja se odgovaralo sa DA ili NE, za pitanje 3 na koje se odgovaralo sa 1, 2 ili 3, te za pitanje 10 na koje se odgovaralo -5 suha koža do +5: masna koža.

Pokazatelji za uvrštavanje ispitanika u skupinu ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma:

1. **prisutnost simptoma** disfunkcije suznog filma što znači vrijednost bilo kojeg odgovora na pitanja veća od 0 za Scheinov upitnik i/ili na dodatna pitanja koja su se ocjenjivala kao i Scheinov upitnik. Ostala pitanja nisu bila kriterij za uvrštavanje u studiju, već im je cilj bolje opisivanje pacijentova stanja. Nepouzdanost upitnika u detekciji, a posebno u stupnjevanju težine stanja

odavno je poznata. U skupinu sa smetnjama uvrštene su osobe sa simptomima suhog oka, u kontrolnu one bez simptoma suhog oka, neovisno o njihovoj vrsti i intenzitetu. Daljnje stupnjevanje provedeno je tijekom obrade odgovora.

2. odsutnost akutnih očnih bolesti.
3. odsutnost kroničnih očnih bolesti
4. adekvatna suradnja ispitanika.

Pokazatelji za uvrštavanje ispitanika u kontrolnu skupinu ispitanika bez simptoma disfunkcije suznog filma:

1. **odsutnost simptoma** disfunkcije suznog filma: vrijednost zbroja odgovora na pitanja iz Scheinovog upitnika i/ili na dodatna pitanja koja su se ocjenjivala kao i Scheinov upitnik je 0.
2. odsutnost akutnih očnih bolesti.
3. odsutnost kroničnih očnih bolesti
4. adekvatna suradnja ispitanika.

Pokazatelji za neuvršavanje ispitanika u istraživanje bili su:

1. akutne očne bolesti.
2. kronične očne bolesti
3. neadekvatna suradnja ispitanika.

4.2.3.4. Pregled na procijepnoj svjetiljci (biomikroskopu)

Slijed pretraga izvršen na biomikroskopu je:

1. stupnjevanje hiperemije spojnice
2. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)
3. TBUT (Tear Film Break-up Time)
4. bojanje rožnice fluoresceinom
5. ekspresija Meibomovih žlijezda
6. TBUT nakon ekspresije Meibomovih žlijezda

4.2.3.4.1. Stupnjevanje hiperemije spojnice

Za stupnjevanje hiperemije spojnice upotrijebljena je CCLRU skala (113). Nalaz je ocijenjivan od 0 (bez hiperemije) do 4 (izrazita hiperemija).

4.2.3.4.2. LIPCOF (Lid-Parallel Conjunctival Folds)

Za stupnjevanje nalaza LIPCOF-a upotrijebljen je rad Hoeha i suradnika (3). Nalaz se ocjenjivao od 0 (bez nabora) pa do 3 (više nabora spojnice iznad razine suznog meniska).

4.2.3.4.3. TBUT (Tear Film Break-up Time)

Postupak TBUT testa (155) u ovom istraživanju je slijedeći:

1. Ukapa se jedna kap 1%-tne standardne otopine fluoresceina u donji forniks oba oka.
2. Obriše se suvišak otopine.
3. Ispitaniku reći da učini nekoliko (najmanje 3-5) punih treptaja.
4. Ispitaniku reći da drži oči prirodno otvorene (niti prejako, niti preslabo)
5. Na biomikroskopu uključiti standardno kobalt plavo svjetlo i reći pacijentu da još jednom trepne, da otvori oči kako ih i inače drži otvorenima, te da više ne trepće. Početi brojati sekunde od trenutka kada pacijent otvori oči, pa do trenutka kada se pojave tamne, difuzno razbacane mrlje u fluoresceinom obojanom suznom filmu, tada zaustaviti brojanje. Broj sekundi od otvaranja oka je TBUT.
6. Mjerenje se ponovi tri puta za svako oko tj. dok se ne dobiju tri iste ili slične vrijednosti.

Ako se vrijednosti TBUT-a značajno razlikuju između više ponovljenih mjerenja, nalaz se ne interpretira kao TBUT, nego kao TBUT nepouzdan. Asimetričan nalaz između očiju je posljedica nekog drugog uzroka, a ne nestabilnog suznog filma.

4.2.3.4.4. Bojanje rožnice fluoresceinom

U stupnjevanju bojanja rožnice fluoresceinom upotrijebila se NEI/Industry skala bojanja površine oka fluoresceinom (123). Rožnica je podijeljena u 5 zona i spojnica u 3, te se u svakoj ocjenjivalo bojanje od 0 do 3 do maksimalno 15 bodova.

4.2.3.4.5. Ekspresija Meibomovih žlijezda

U stupnjevanju ekspresije Meibomovih žlijezda upotrijebljen je Korbov rad (93) te je stupnjevanje izvršeno na temelju količine sekreta i izgleda sekreta.

Količina sekreta:

- 3: većina kanalića na pritisak secernira bistar sekret
- 2: secernira oko polovice izvodnih kanalića, sekret oskudniji
- 1: secernira malo kanalića, sekret jedva vidljiv
- 0: ekspresijom se ne dobija vidljiva sekrecija Meibomovih žlijezda

Izgled sekreta

- A: sekret bistar
- B: detritus u sekretu (staza)
- C: sekret zamućen, pjenušav (upala)

4.2.4. Statistički postupci

Za usporedbu nominalnih varijabli korišten je χ^2 test. Za prikaz srednje vrijednosti i mjere raspršenja u kontinuiranim varijablama korištena je aritmetička sredina i standardna devijacija, a za njihovu usporedbu Student t-test nakon testiranja simetričnosti raspodjele Kolmogorov-Smirnov testom. Za analizu povezanosti kontinuiranih varijabli korišten je Pearsonov koeficijent korelacije. Mogućnost pogreške prihvatila se pri $\alpha < 0,05$ te su razlike između skupina bile prihvaćene kao statistički značajne za $P < 0,05$.

Za statističku analizu rabljen je programski sustav SPSS for Windows (inačica 17.0, SPSS inc, Chicago, Illinois, SAD) i Microsoft Excel (inačica 11, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD).

5. Rezultati

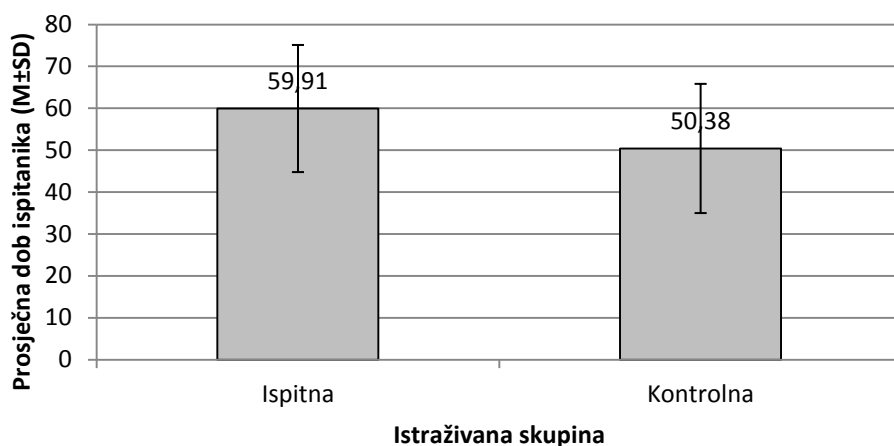
5.1 Diferencijacija hiposekrecijskog od hiperevaporativnog oblika disfunkcije suznog filma LIPCOF metodom

5.1.1. Sociodemografske značajke ispitivane populacije

Ispitivanjem je obuhvaćeno 200 ispitanika u dobi od 18 do 90 godina, od toga 100 u skupini ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma i 100 u kontrolnoj skupini bez takvih simptoma.

5.1.1.1. Dob

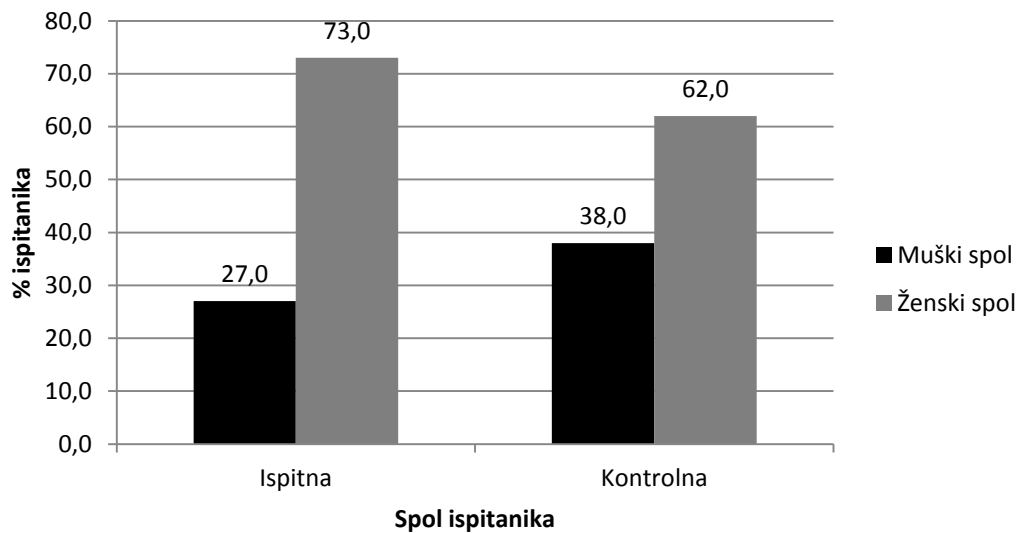
Prosječna dob svih ispitanika bila je $55,15 \pm 15,9$ godina. Najmlađi ispitanik imao je 18, a najstariji 90 godina. Ispitna skupina bila je značajno starija ($59,91 \pm 15,17$ godina) od kontrolne skupine ($50,38 \pm 15,42$ godine) (Student t-test=4,379; $P < 0,001$) (Slika 12).



Slika 12. Prikaz dobi ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.1.2. Spol

U ispitivanju je sudjelovalo 135 ispitanica (67,5%) i 65 ispitanika (32,5%) (χ^2 test=24,500; $P<0,001$). Ispitna i kontrolna skupina nisu se značajno razlikovale u omjeru muškog i ženskog spola (χ^2 test=2,758; $df=1$; $P=0,097$) ali važno je istaknuti da u svakoj skupini ima više žena (Slika 13).



Slika 13. Prikaz spola ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.2. Usporedba ispitne i kontrolne skupine prema istraživanim varijablama

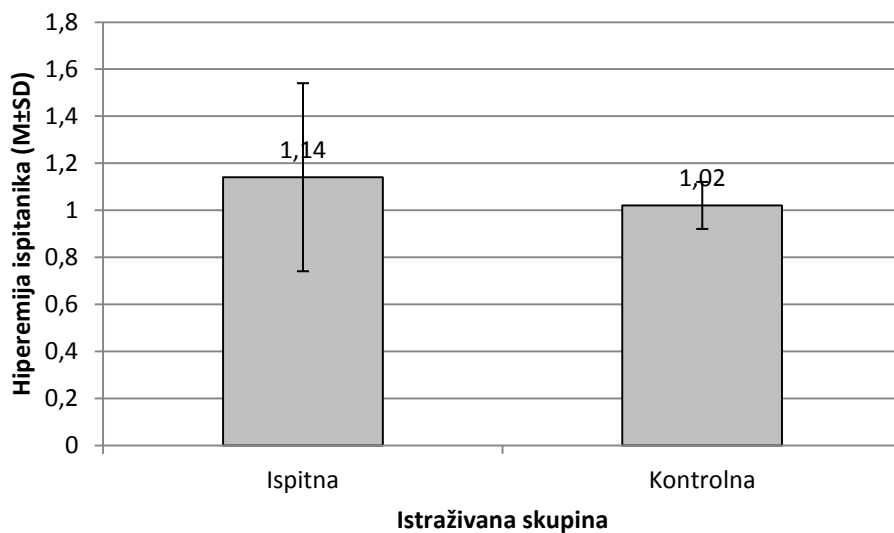
Za podatke koji su se mjerili za oba oka, prvo se analizirala moguća razlika ovisno o strani. Za oba oka mjerila se hiperemija, LIPCOF, bojenje rožnice i Schirmerov test. Analizom se pokazalo kako se navedene varijable ne razlikuju značajno ovisno o strani, te je nakon toga u ovim varijablama analizirana prosječna vrijednost oba oka (Tablica 2).

Tablica 2. Usporedba ispitne i kontrolne skupine prema istraživanim varijablama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

Varijable	M±SD po skupini		Student t-test	P
	Ispitna	Kontrolna		
Hiperemija spojnice	1,14±0,4	1,02±0,1	2,833	0,005
LIPCOF	1,81±1,1	1,55±1,0	1,779	0,077
Bojanje rožnice fluoresceinom	0,55±1,3	0,68±1,2	0,627	0,531
TBUT nativno desnog oka	10,74±10,1	13,23±13,2	1,499	0,136
TBUT po ekspresiji lijevog oka	17,97±15,6	21,42±16,8	1,500	0,135
Schirmerov test	11,10±7,5	11,27±7,7	0,149	0,882
Ekspresija Meibomovih žlijezda	1,89±0,9	2,61±2,1	3,131	0,002

5.1.2.1. Hiperemija spojnice

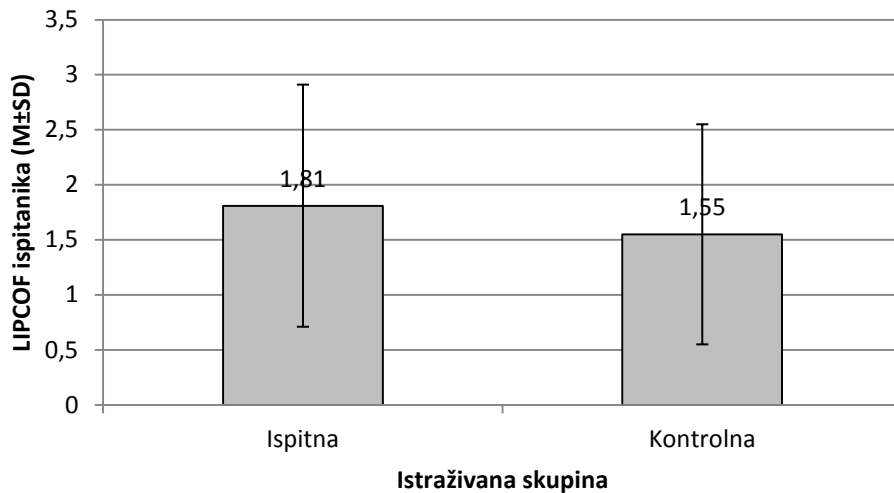
Analizom varijabli između dviju istraživanih skupina, pokazalo se kako je hiperemija značajno izraženija u ispitnoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu (Student t-test=2,833; P=0,005) (Slika 14).



Slika 14. Prikaz hiperemije spojnice ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.2.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)

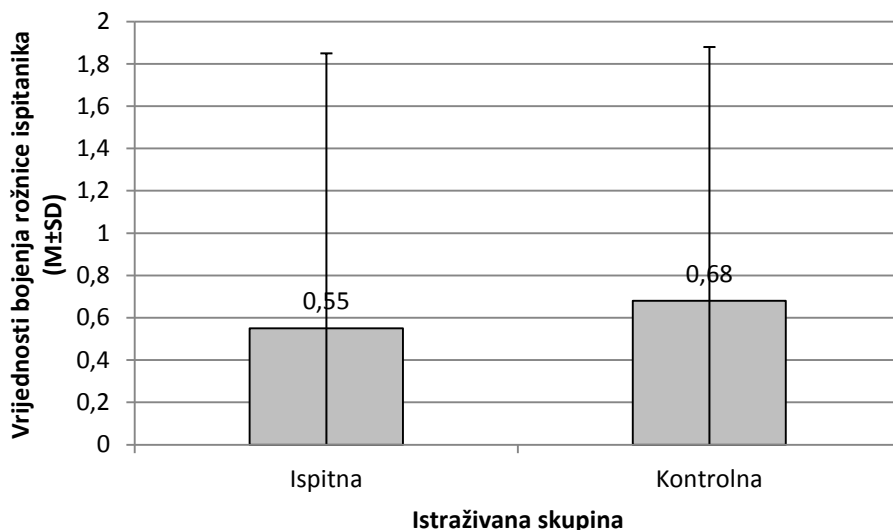
Prosječne vrijednosti nabora spojnice paralelnih s rubom vjeđe (LIPCOF) nisu se značajno razlikovale između ispitne i kontrolne skupine (Student t-test=1,779; P=0,077) (Slika 15).



Slika 15. Prikaz vrijednosti LIPCOF-a ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.2.3. Bojanje rožnice fluoresceinom

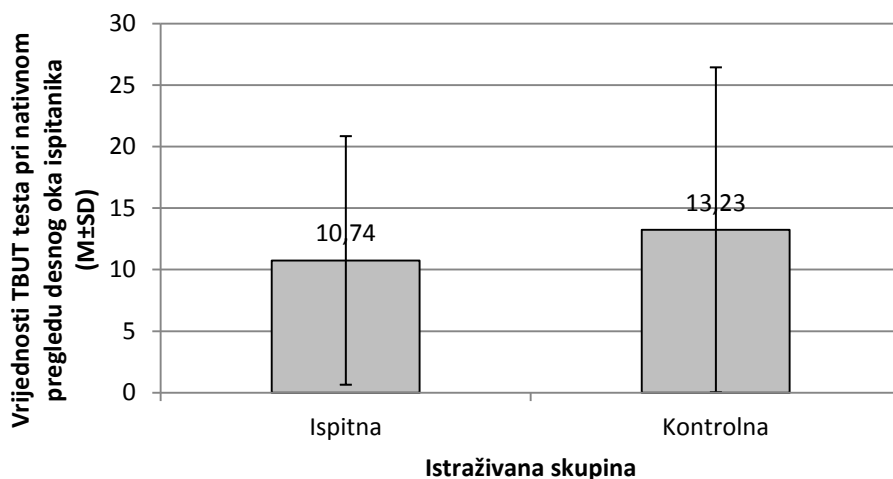
Isto tako, prosječne vrijednosti bojanja rožnice fluoresceinom su bile približno jednake u ispitnoj i kontrolnoj skupini te se nisu statistički značajno razlikovale (Student t-test=0,627; P=0,531) (Slika 16).



Slika 16. Prikaz vrijednosti bojanja rožnice fluoresceinom ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

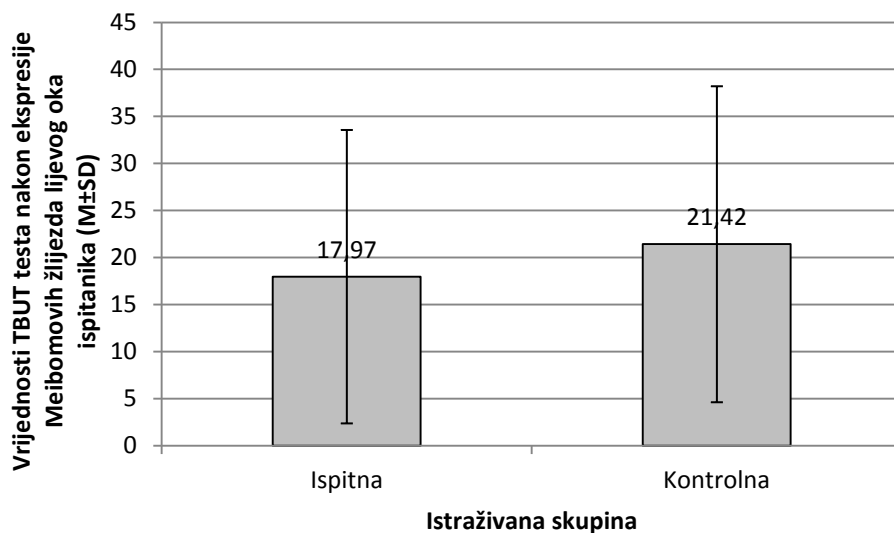
5.1.2.4. TBUT test

Pri testu pucanja suznog filma (TBUT) pri nativnom pregledu desnog oka istraživane skupine nisu se značajno razlikovale u ovim vrijednostima (Student t-test=1,499; P=0,136) (Slika 17).



Slika 17. Prikaz vrijednosti TBUT testa pri nativnom pregledu desnog oka ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine.

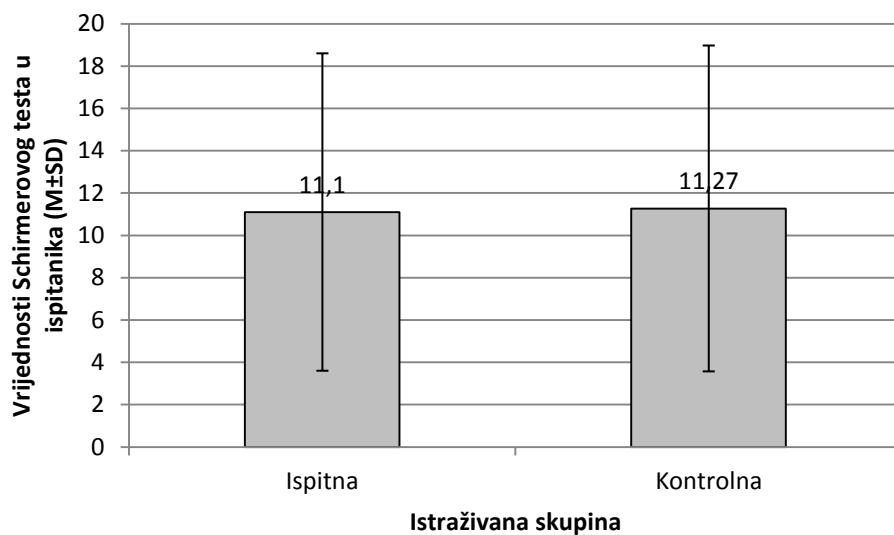
Također, u **TBUT testu nakon ekspresije Meibomovih žlijezda** lijevog oka ispitna i kontrolna skupina nisu se statistički značajno razlikovale (Student t-test=1,500; P=0,135) (Slika 18).



Slika 18. Prikaz vrijednosti TBUT testa nakon ekspresije Meibomovih žlijezda lijevog oka ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.2.5. Schirmerov test

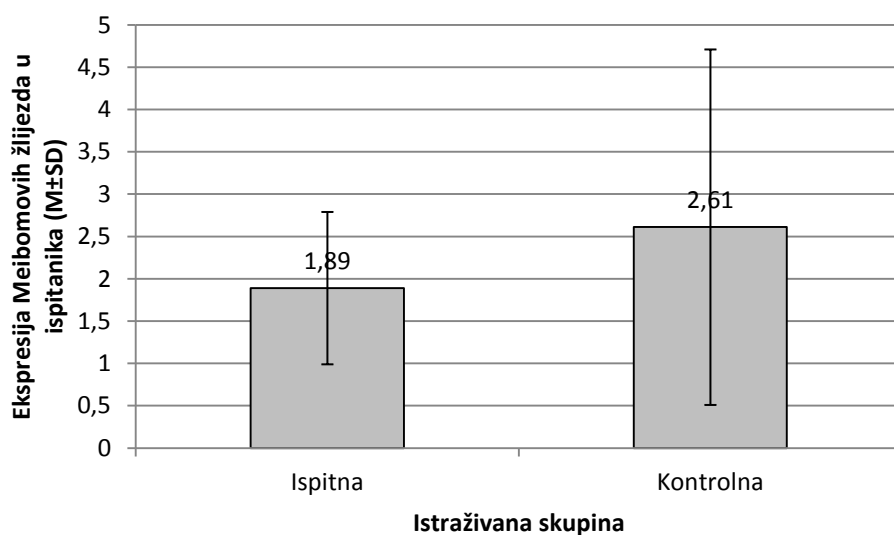
Nije se pokazala statistički značajna razlika u vrijednostima Schirmerovog testa između ispitne i kontrolne skupine (Student t-test=0,149; P=0,882) (Slika 19).



Slika 19. Prikaz vrijednosti Schirmerovog testa ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.2.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda

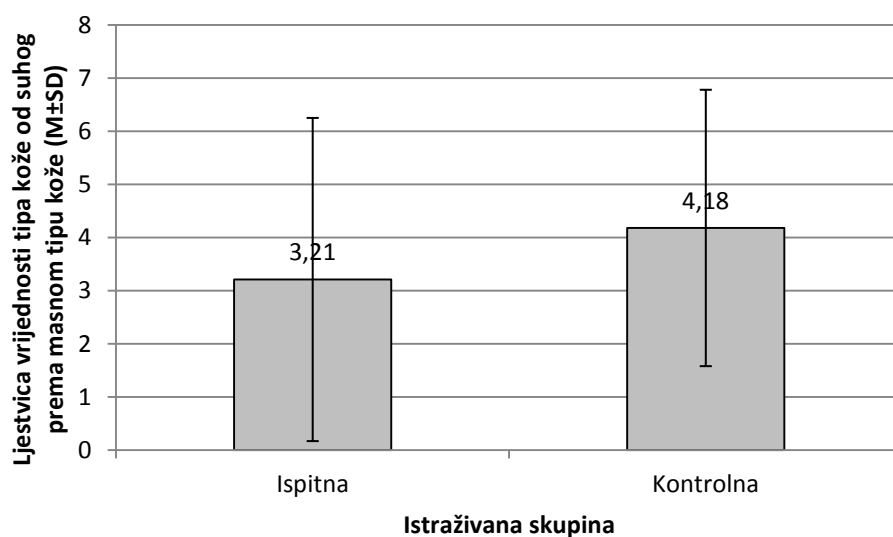
Za razliku od prije testiranih varijabli, ekspresija Meibomovih žlijezda bila je statistički značajno manja u ispitnoj skupini, nego u kontrolnoj skupini (Student t-test=3,131; P=0,002) (Slika 20).



Slika 20. Prikaz vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda ispitanika prema istraživanim skupinama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.2.7. Tip kože lica

Pri usporedbi tipa kože između istraživanih skupina, pokazalo se da su ispitanici ispitne skupine imali značajno više suhu kožu u odnosu na ispitanike kontrolne skupine (Student t-test=2,361; P=0,019) (Slika 21).



Slika 21. Usporedba tipa kože između ispitne i kontrolne skupine, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.3. Usporedba hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka prema istraživanim varijablama

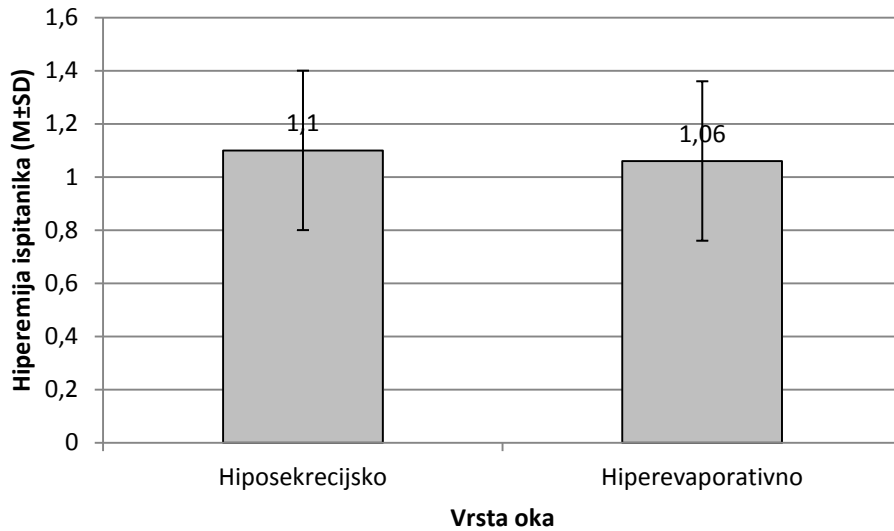
Potom se u analizi pomoću podataka Schirmerovog testa diferenciralo hiposekrecijsko (<10 mm po Schirmerovom testu) od hiperevaporativnog oka (≥ 10 mm po Schirmerovom testu) te je napravljena usporedba istraživanih varijabli prema ovim dvjema novostvorenim skupinama. Ove dvije novostvorene skupine imale su približno jednak broj ispitanika: hiposekrecijsko oko (n=95; 50,3%) i hiperevaporativno oko (n=94; 49,7%) (Tablica 3).

Tablica 3. Usporedba hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka prema istraživanim varijablama, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

Varijable	M \pm SD ovisno o vrsti oka		Student t-test	P
	Hiposekrecijsko	Hiperevaporativno		
Hiperemija spojnice	1,10 \pm 0,3	1,06 \pm 0,3	0,864	0,388
LIPCOF	1,63 \pm 1,1	1,68 \pm 1,0	0,348	0,728
Bojanje rožnice fluoresceinom	0,89 \pm 1,5	0,36 \pm 1,0	2,700	0,008
TBUT nativno desnog oka	9,37 \pm 8,1	14,89 \pm 14,3	3,251	0,001
TBUT po ekspresiji lijevog oka	17,08 \pm 14,9	22,65 \pm 17,6	2,331	0,021
Schirmerov test	5,11 \pm 2,4	17,32 \pm 6,0	18,168	<0,001
Ekspresija Meibomovih žlijezda	2,12 \pm 0,8	2,40 \pm 2,2	1,131	0,259

5.1.3.1. Hiperemija spojnice

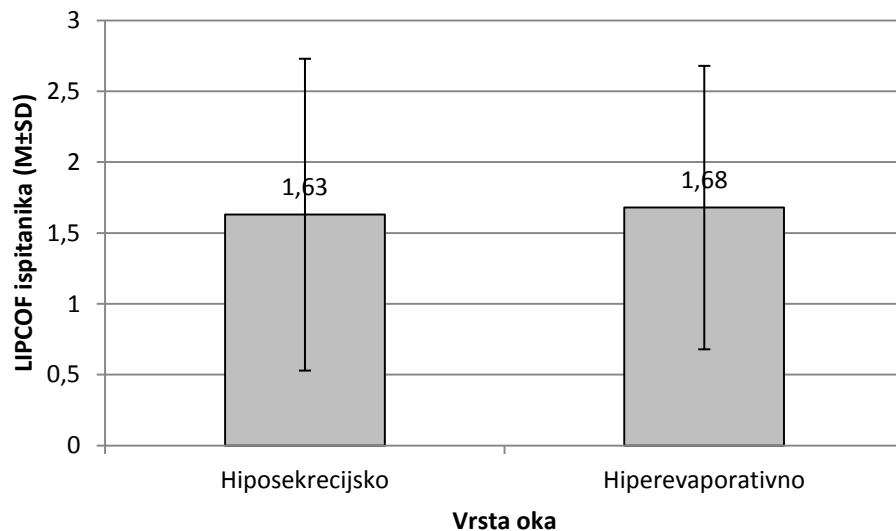
Hiperemija se nije statistički značajno razlikovala između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka (Student t-test=0,864; P=0,388) (Slika 22).



Slika 22. Usporedba hiperemije ispitanika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.3.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)

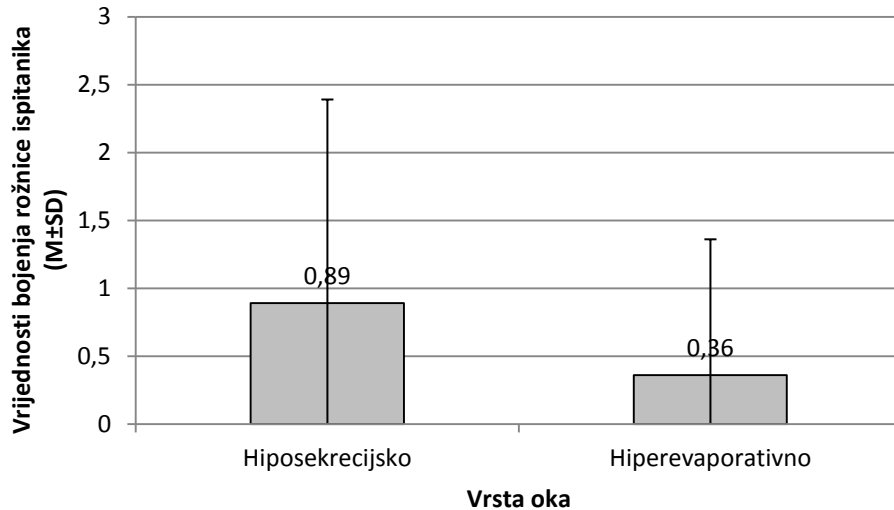
Prosječne vrijednosti LIPCOF-a također se nisu statistički značajno razlikovale između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka (Student t-test=0,348; P=0,728) (Slika 23).



Slika 23. Usporedba LIPCOF-a ispitanika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.3.3. Bojanje rožnice fluoresceinom

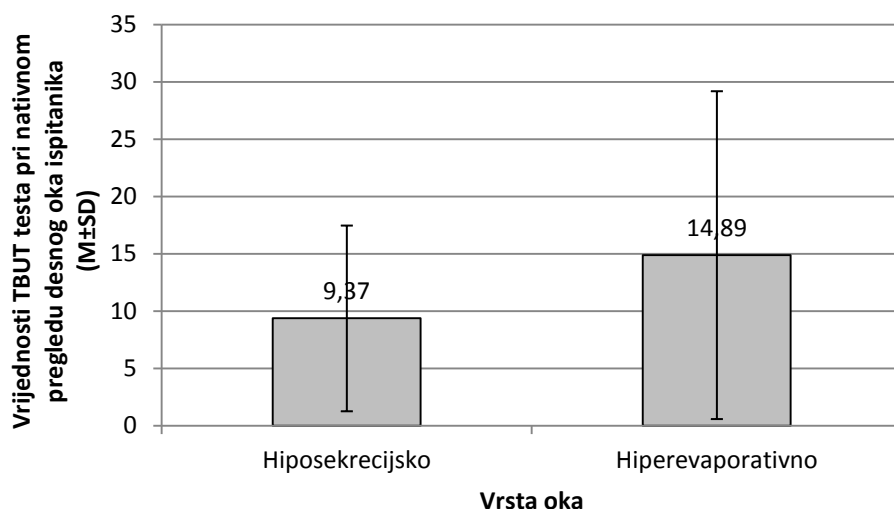
Ipak, prosječne vrijednosti bojenja rožnice bile su statistički značajno veće u hiposekrecijskom u odnosu na hiperevaporativno oko (Student t-test=2,700; P=0,008) (Slika 24).



Slika 24. Usporedba bojanja rožnice fluoresceinom ispitanika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

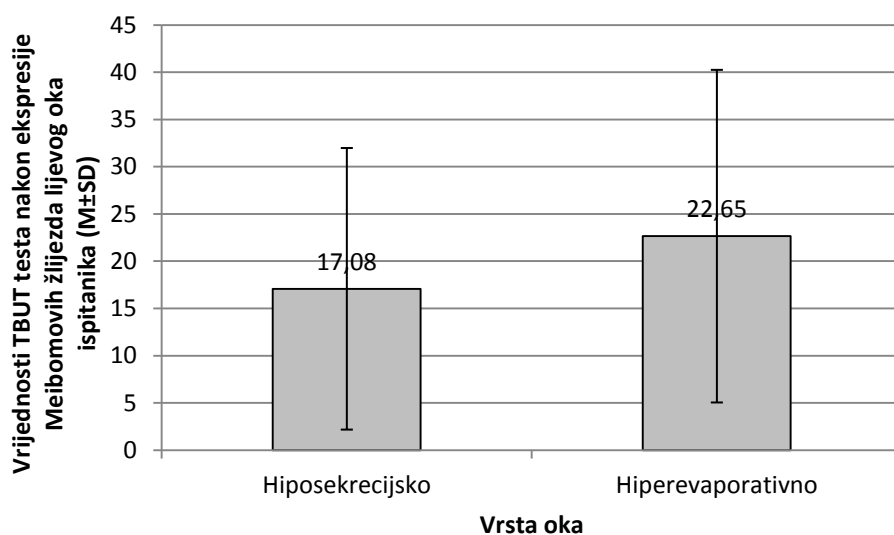
5.1.3.4. TBUT test

Pri TBUT testu na nativnom pregledu desnog oka, hiposekrecijsko oko imalo je značajno niže postignute vrijednosti u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika (Student t-test=3,251; P=0,001) (Slika 25).



Slika 25. Usporedba TBUT testa pri nativnom pregledu desnog oka ispitanika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine.

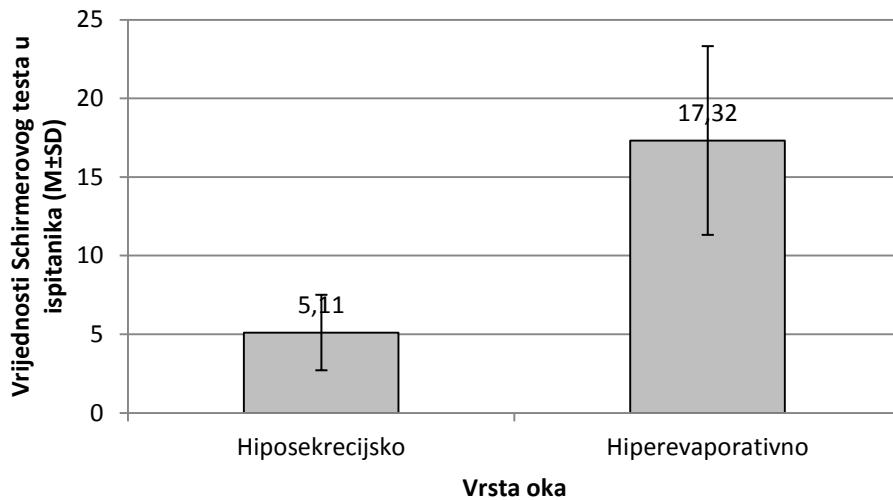
Također, u TBUT testu nakon ekspresije Meibomovih žlijezda lijevog oka hiposekrecijsko oko imalo je značajno niže postignute vrijednosti u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika (Student t-test=2,331; P=0,021) (Slika 26).



Slika 26. Usporedba TBUT testa nakon ekspresije Meibomovih žlijezda lijevog oka ispitanika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.3.5. Schirmerov test

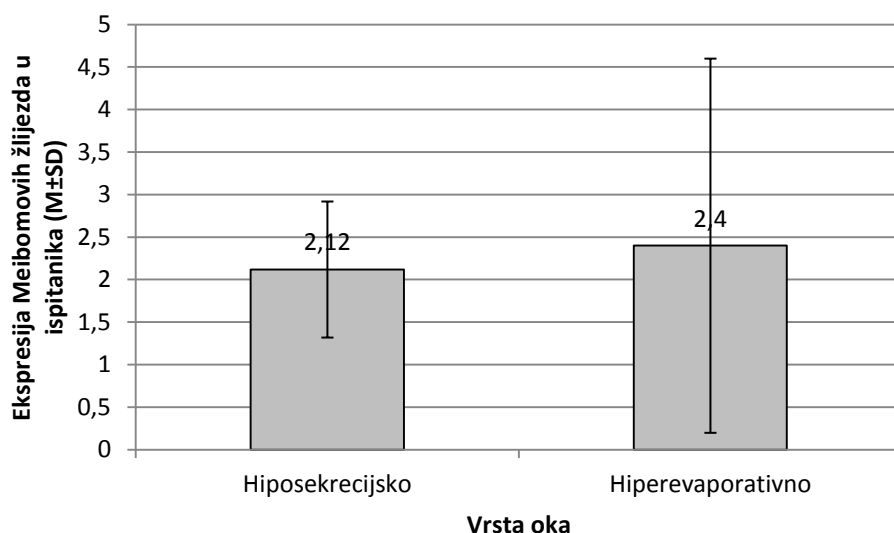
Kao i u TBUT testovima, hiposekrecijsko oko ispitanika postiglo je statistički značajno niže vrijednosti na Schirmerovom testu u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika (Student t-test=18,168; $P < 0,001$) (Slika 27).



Slika 27. Usporedba Schirmerovog testa ispitanika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.1.3.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda

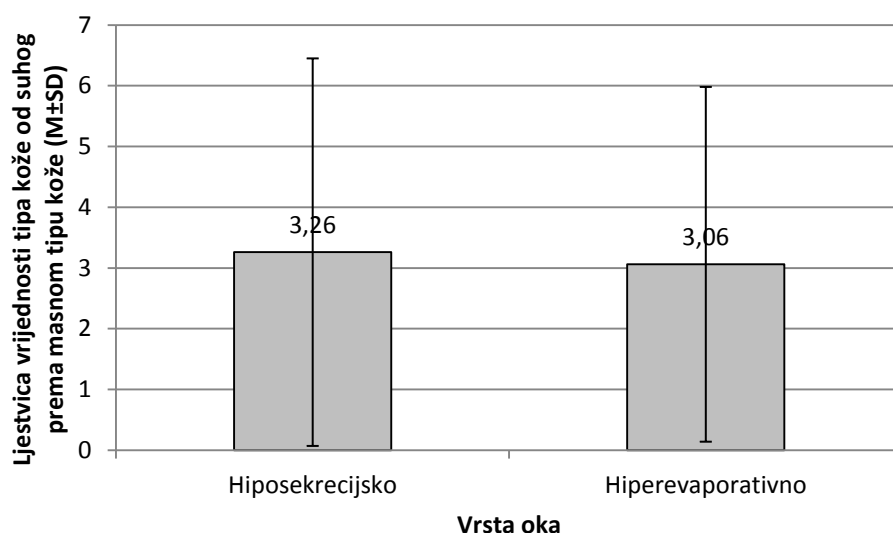
Hiposekrecijsko i hiperevaporativno oko nisu se statistički značajno razlikovali u ekspresiji Meibomovih žlijezda (Student t-test=1,131; $P = 0,259$) (Slika 28).



Slika 28. Usporedba vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda ispitanika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

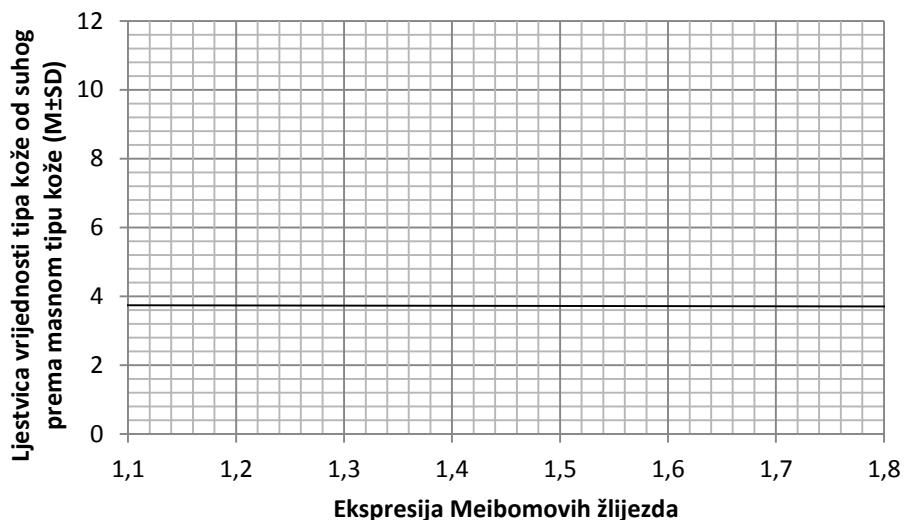
5.1.3.7. Tip kože lica

Unutar uzorka ispitne skupine, nije se pokazala značajna razlika u tipu kože između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka (Student t-test=0,298; P=0,767) (Slika 29).



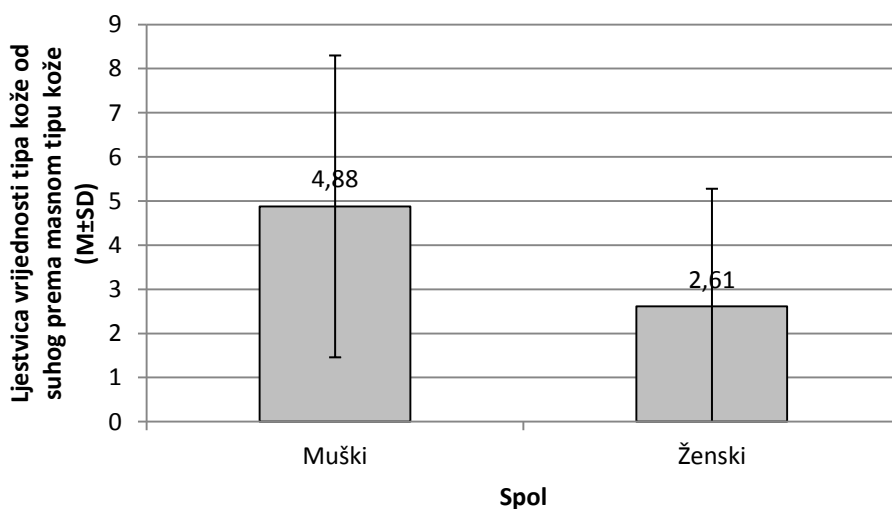
Slika 29. Usporedba tipa kože između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka ispitanika unutar ispitne skupine, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

Nije se pokazala statistički značajna korelacija između **tipa kože i ekspresije Meibomovih žlijezda** lijevog oka (Pearsonov koeficijent korelacije=0,020; P=0,780) (Slika 30).



Slika 30. Prikaz korelacije tipa kože i ekspresije Meibomovih žlijezda lijevog oka u cjelokupnom uzorku, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine.

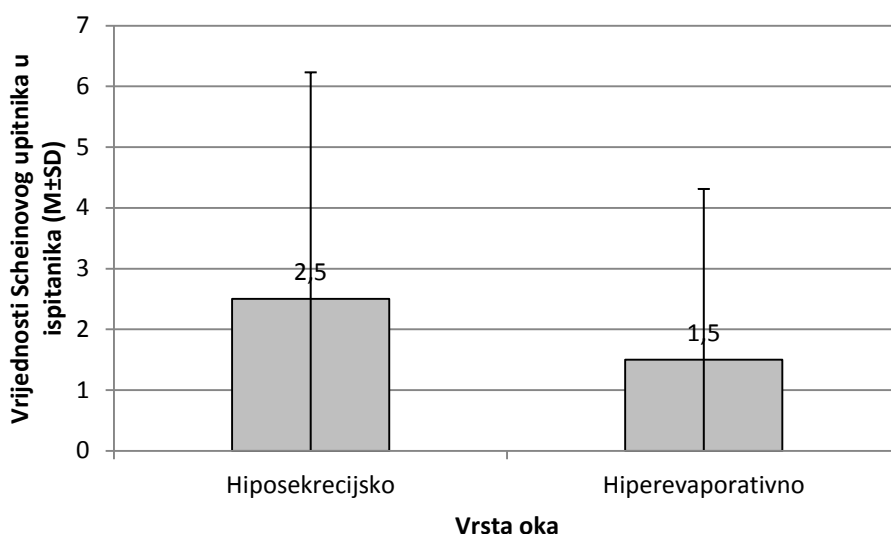
Unutar uzorka ispitne skupine, ženski **spol** imao je značajno više suhi **tip kože** u odnosu na muški spol (Student t-test=3,443; P=0,001) (Slika 31).



Slika 31. Usporedba tipa kože između muškog i ženskog spola unutar ispitne skupine, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

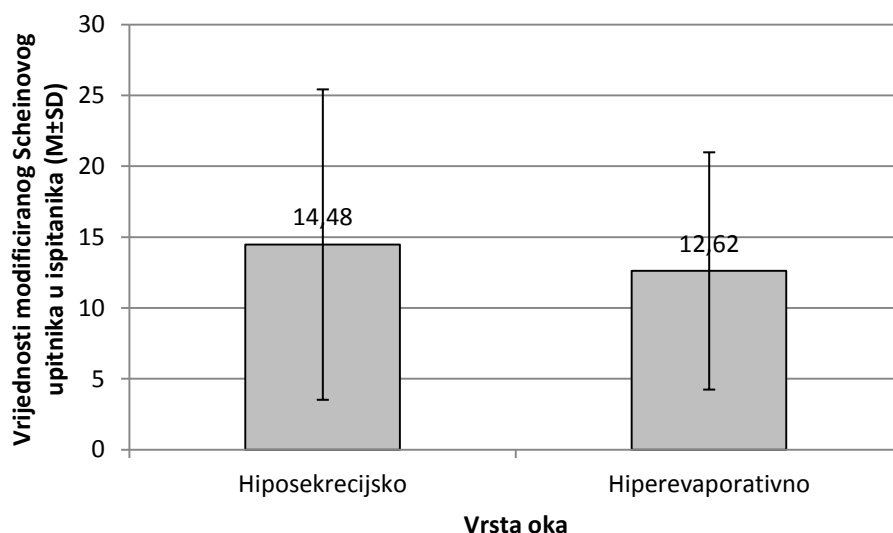
5.1.3.6. Scheinov upitnik

Hiposekrecijsko oko imalo je značajno više vrijednosti Scheinovog upitnika u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika (Student t-test=2,090; P=0,038) (Slika 32).



Slika 32. Usporedba vrijednosti Scheinovog upitnika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

Hiposekrecijsko i hiperevaporativno oko nisu se statistički značajno razlikovali u vrijednostima **modificiranog Scheinovog upitnika** (Student t-test=1,310; P=0,192) (Slika 33).



Slika 33. Usporedba vrijednosti modificiranog Scheinovog upitnika između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

5.2. Analiza međudnosa između rezultata tradicionalnih testova disfunkcije suznog filma i LIPCOF metode

Budući da se vrijednosti varijabli mjerenih na oba oka nisu značajno razlikovale ovisno o strani, korištene su njihove prosječne vrijednosti od oba oka, te je napravljena korelacija LIPCOF-a i Schirmerovog testa u cjelokupnom uzorku ispitanika s već postojećim testovima suhog oka: bojenje rožnice fluoresceinom, Scheinov upitnik, modificirani Scheinov upitnik, hiperemija spojnice, LIPCOF, TBUT pri nativnom pregledu desnog oka, TBUT nakon ekspresije Meibomovih žlijezda lijevog oka.

U analizi povezanosti već postojećih testova suhog oka s LIPCOF metodom, nije se pokazala značajna korelacija istraživanih testova (Tablica 4). Pri analizi povezanosti Schirmerovog testa s drugim testovima suhog oka, pokazalo se da se između Scheinovog upitnika i Schirmerovog testa, isto kao i između bojenja rožnice i Schirmerovog testa nalazi značajna negativna korelacija, te se povećavanjem vrijednosti Scheinovog upitnika i bojenja rožnice značajno smanjuju vrijednosti Schirmerovog testa. S druge strane, između

Schirmerovog testa i TBUT testa desnog oka pri nativnom pregledu postoji značajna pozitivna korelacija, te rastom vrijednosti jednog testa rastu značajno vrijednosti i drugog testa (Tablica 4).

Tablica 4. Prikaz korelacije postojećih testova suhog oka s LIPCOF metodom i Schirmerovim testom, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

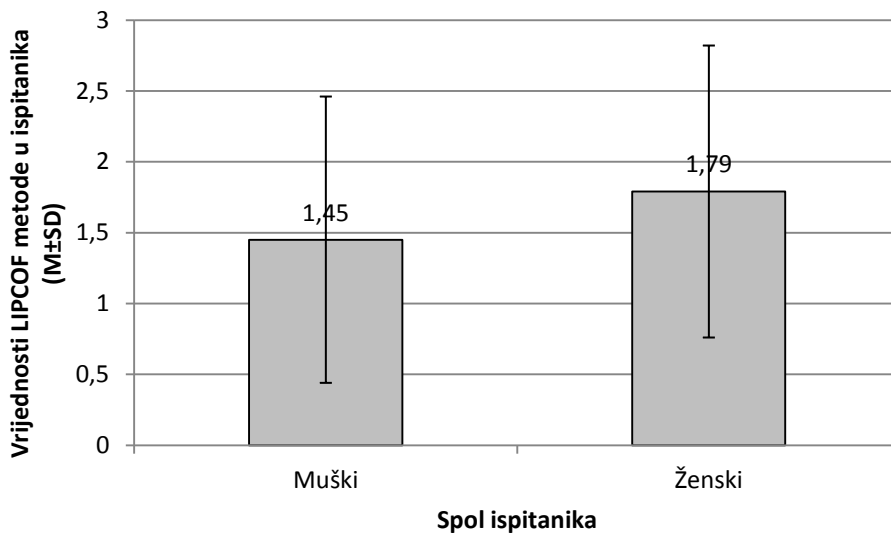
Testovi suhog oka	Povezanost vrijednosti LIPCOF metode s drugim testovima suhog oka u ispitnoj skupini		Povezanost vrijednosti Schirmerovog testas drugim testovima suhog oka u ispitnoj skupini	
	Pearsonov koeficijent korelacije	P	Pearsonov koeficijent korelacije	P
Scheineov upitnik	0,025	0,724	-0,163	0,025
Modificirani Scheineov upitnik	0,094	0,187	-0,084	0,252
Hiperemija spojnice	0,050	0,488	-0,075	0,311
Bojanje rožnice fluoresceinom	-0,050	0,496	-0,211	0,005
TBUT desnog oka pri nativnom pregledu	-0,011	0,882	0,255	<0,001
TBUT lijevog oka nakon ekspresije Meibomovih žlijezda	0,022	0,759	0,182	0,012
Schirmerov test	0,014	0,849	1	-
LIPCOF metoda	1	-	0,014	0,849

LIPCOF metode i dob

Osim korelacije s već postojećim testovima suhog oka, analizirala se korelacija LIPCOF metode s dobi bolesnika cjelokupnog uzorka te je utvrđeno kako postoji značajna pozitivna povezanost (Pearsonov koeficijent korelacije=0,208; P=0,004).

LIPCOF metode i spol

Isto tako, analizirala se razlika u vrijednostima LIPCOF-a ovisno o spolu ispitanika, te se pokazalo kako su vrijednosti LIPCOF-a značajno veće u ženskom spolu (Student t-test=2,170; P=0,031) (Slika 34).



Slika 34. Usporedba vrijednosti LIPCOF metode prema spolu ispitanika u cjelokupnom uzorku, u istraživanju provedenom u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok, u razdoblju 1.10.-1.12.2012. godine

6. Rasprava

Primarni cilj ovoga rada bio je utvrditi može li se LIPCOF metodom diferencirati hiposekrecijski od hiperevaporativnog oblika suhog oka, sekundarni cilj je bio analiza međuodnosa između rezultata tradicionalnih testova suhoga oka i LIPCOF metode.

6.1 Diferencijacija hiposekrecijskog od hiperevaporativnog oblika suhog oka LIPCOF metodom

U radu smo prvo radili usporedbu ispitne i kontrolne skupine prema istraživanim varijablama, a zatim usporedbu hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika suhog oka prema istraživanim varijablama. Pomoću podataka Schirmerovog testa diferenciralo se hiposekrecijsko (≤ 10 mm po Schirmerovom testu) od hiperevaporativnog oka (≥ 10 mm po Schirmerovom testu) te je napravljena usporedba istraživanih varijabli prema ovim dvjema novostvorenim skupinama. Ove dvije novostvorene skupine imale su približno jednak broj ispitanika: hiposekrecijsko oko ($n=95$; 50,3%) i hiperevaporativno oko ($n=94$; 49,7%).

Dakle, dalje je analizirana samo ispitna skupina jer samo ona ima Schein veći od 1. Testovi korišteni u istraživanju nisu diferencirali skupine bez i sa simptomima suhoga oka, ali unutar skupine sa simptomima postoji korelacija.

6.1.1. Sociodemografske značajke ispitivane populacije

U istraživanje su uključeni svi punoljetni ispitanici koji su došli na standardni oftalmološki pregled a koji su, po upoznavanju s načinom provedbe i ciljem istraživanja, potpisivanjem informiranog pristanka dali svoju pisanu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

6.1.1.1. Dob

Prosječna dob svih ispitanika bila je $55,15 \pm 15,9$ godina. Najmlađi ispitanik imao je 18, a najstariji 90 godina. Ispitna skupina bila je značajno starija ($59,91 \pm 15,17$ godina) od kontrolne skupine ($50,38 \pm 15,42$ godine) (Student t-test=4,379; $P < 0,001$).

Još se vodi velika rasprava: je li disfunkcija suznog filma ovisna o dobi? Madridska klasifikacija suhog oka navodi suho oko ovisno o dobi kao poseban klinički entitet u sklopu sindroma suhog oka (30). Iako s jedne strane Schein ne pronalazi korelaciju između sindroma suhog oka i dobi (39), s druge strane većina istraživanja uključuje samo pacijente srednje (starije od 45 godina) ili, još češće, starije životne dobi - iznad 55 godina (33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41). No, koliko je istraživanje koje uključuje samo jedan segment populacije relevantno?

U ovo istraživanje uključeni su svi punoljetni ispitanici. Određivanjem kriterija uključivanja u skupinu sa simptomima prisutnošću već i samo jednog blago opisanog simptoma pokušalo se u skupinu sa smetnjama uključiti što više ispitanika, pošto je danas trend u dijagnostici disfunkcije suza pokušati detektirati i one koji imaju tek blage smetnje, a takvih je mnogo baš među mlađom populacijom.

U ovom radu analizirala se korelacija LIPCOF metode s dobi ispitanika cjelokupnog uzorka te je utvrđeno kako postoji značajna pozitivna povezanost (Pearsonov koeficijent korelacije=0,208; $P=0,004$).

6.1.1.2. Spol

U ispitivanju je sudjelovalo 135 ispitanica (67,5%) i 65 ispitanika (32,5%) (χ^2 test=24,500; $P < 0,001$). Ispitna i kontrolna skupina nisu se značajno razlikovale u omjeru muškog i ženskog spola (χ^2 test=2,758; $df=1$; $P=0,097$) ali važno je istaknuti da u svakoj skupini ima više žena.

U istraživanju se analizirala razlika u vrijednostima LIPCOF-a ovisno o spolu ispitanika, te se pokazalo kako su vrijednosti LIPCOF-a značajno veće u ženskom spolu (Student t-test=2,170; $P=0,031$)

Budući da je uzorak ispitanika bio prikladan nije se radila diskriminacija na osnovu spola pri uključivanju u studiju, zaključujemo da se na očni pregled javljalo više žena nego muškaraca.

U većini objavljenih istraživanja o disfunkciji suznog filma udio žena je bio veći nego udio muškaraca (33, 34, 35). Razlog tome još je predmetom rasprava, tim više što drugi istraživači nisu našli povezanost simptoma s dobi ili spolom (39, 40).

Hormonalni utjecaj na kvalitetu suznog filma je nedvojbeno dokazan, ali kako taj podatak korelira sa spolom još je predmetom rasprava (65, 66). Sekretija žlijezda s vanjskim lučenjem, a u njih spadaju suzna žlijezda, Meibomove žlijezde, te vrčaste žlijezde stimulirane su androgenima. Zna se da muškarci imaju značajno više androgena nego žene. Je li veća prevalencija disfunkcije suza kod žena rezultat smanjenog lučenja hormona posebno poslije menopauze? Nova istraživanja bi mogla dati odgovore na postavljena pitanja.

6.1.2. Usporedba ispitne i kontrolne skupine prema istraživanim varijablama

6.1.2.1. Hiperemija spojnice

Analizom varijabli između dviju istraživanih skupina, pokazalo se kako je hiperemija značajno izraženija u ispitnoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu (Student t-test=2,833; P=0,005). Prosječne vrijednosti u ispitnoj skupini su 1,14, a u kontrolnoj skupini 1,02.

Rezultat istraživanja da je nađena statistički značajno izraženija hiperemija u ispitnoj skupini je iznenađujući pošto suho oko nije crveno oko.

Neosporna je činjenica da je procjena hiperemije spojnice subjektivna procjena ispitivača. No, zasada ne postoji metoda koja bi objektivno kvantificirala hiperemiju spojnice oka.

Ovo istraživanje pokazalo je da je skupina sa simptomima suhoga oka imala značajnije izražene znakove upale površine oka kao što je to hiperemija spojnice. Petriček u svojem magistarskom radu i doktorskoj disertaciji nije našao takvu razliku (101, 165).

6.1.2.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)

Primarni cilj ovog istraživanja je bio utvrditi može li se LIPCOF metodom diferencirati hiposekrecijski od hiperevaporativnog oblika suhog oka što do sada nitko u svijetu nije objavio u recenziranim časopisima. Hoeh i suradnici po prvi su put 1995. godine opisali prisustvo nabora spojnice paralelnih sa rubom vjeđe kao kliničku metodu dijagnostike suhoga oka. U objavljenim radovima LIPCOF je imao pozitivnu prediktivnu vrijednost od 93% kod detekcije suhog oka (3).

Iako se LIPCOF pokazao kao neinvazivna, brza i jeftina metoda dijagnostike suhog oka koja je lako vidljiva procjepnom svjetiljkom, etablirana i validirana u citiranoj literaturi, u ovom istraživanju se dokazalo da LIPCOF metoda nije metoda izbora za detekciju suhog oka.

Prosječne vrijednosti nabora spojnice paralelnih s rubom vjeđe su 1,81 u ispitnoj skupini i 1,55 u kontrolnoj skupini.

Rezultati su pokazali da je LIPCOF imao više vrijednosti u ispitnoj nego u kontrolnoj skupini, no razlika nije bila statistički značajna.

Ima nekoliko kliničkih studija koje kažu da LIPCOF metoda detektira disfunkciju suznog filma, ali i onih koje to negiraju (17, 18, 19, 20, 21, 2).

Rezultati su donekle neočekivani jer je jedan određeni broj radova, koji su recenzirani i objavljeni u respektabilnim časopisima, pokazao da LIPCOF metoda detektira disfunkciju suznog filma, no tih radova ima svega desetak. To je relativno maleni broj, tako da je po tom pitanju ovo istraživanje značajno jer još jedanput preispituje LIPCOF metodu.

U ovom istraživanju je korištena metoda i način pregleda koji su objavljeni i opisani u objavljenim radovima. Pošto je provodi liječnik ne može se isključiti subjektivni faktor, a daljnjim istraživanjima prepuštamo zaključak o njenoj subjektivnosti.

6.1.2.3. Bojanje rožnice fluoresceinom

Prosječne vrijednosti bojenja rožnice su bile približno jednake u ispitnoj i kontrolnoj skupini te se nisu statistički značajno razlikovale (Student t-test=0,627; P=0,531).

Može se reći slično kao i za hiperemiju spojnice: defekti epitela rožnice koji se boje fluoresceinom znak su težeg oblika disfunkcije suza, kompromitacije protektivne funkcije suznog filma. Takav oblik disfunkcije suznog filma uvijek je daleko rjeđi no blaži oblici poremećaja suza. Ovakav rezultat samo pokazuje koliko pacijenata s disfunkcijom suznog

filma ne prepoznamo, ukoliko nam se dijagnostika oslanja na detekciju defekata rožnice tipičnu za „suho oko“, onih na 6 sati. Ovakav zastarjeli način dijagnostike „suhog oka“ možda je razlogom što se prije pronalazilo mnogo manje pacijenata s disfunkcijom suza no danas-korištenjem većeg broja pouzdanijih testova danas detektiramo sve više i više takvih pacijenata, ne zato što ih je više no prije, nego zato što su nam dijagnostičke metode osjetljivije.

6.1.2.4. TBUT test

S obzirom da je na jednom oku rađena manipulacija Meibomovih žlijezda, vrijednosti TBUT testa pri nativnom pregledu ispitanika su mjerene samo na desnom oku, dok su na lijevom oku mjerene nakon ekspresije Meibomovih žlijezda. Vrijednosti TBUT testa pri nativnom pregledu su bile više u kontrolnoj skupini, ali razlika nije statistički značajna.

Prosječna vrijednost TBUT testa pri nativnom pregledu ispitne skupine su 10,74, a kontrolne skupine 13,23.

Rezultati pokazuju da ni TBUT test pri nativnom pregledu nije detektirao suho oko. Ovo je još jedan dokaz koliko je TBUT test subjektivan.

Sullivan u svojem istraživanju dobija prosječne vrijednosti TBUT testa za osobe sa disfunkcijom suza od 3,2 sekunde, te 7,1 sekundu kod osoba bez disfunkcije suza (156). Lemp 1970. kao graničnu vrijednost TBUT testa prema patološkim određuje 10 sekundi, Sullivan 5 sekundi, sa prosjekom patoloških vrijednosti od 3,2 sekunde (157, 158, 156).

Nigdje nije definirano da li mi prilikom rada TBUT-a prestajemo brojiti kada se javi prva pukotina u fluoresceinom obojanom suznom filmu na rožnici ili kada se jave difuzne pukotine. Stvar je prepuštena na izbor ispitivaču što je dokaz koliko je TBUT test varijabilan. Isto tako, ne postoji konsenzus o najboljem načinu kako test u praksi provoditi. Reproducibilnost nalaza pokušava se poboljšati inzistiranjem, prije svega, na strogo kontroliranom unosu mikrokoličina fluoresceina u oko. Rezultati time postaju reproducibilniji, ali sam način provedbe testa postaje nepraktičan za svakodnevnu kliničku praksu. Odgovor će se vjerojatno naći u kompromisu između preciznosti i kliničke praktičnosti, ali zasad on nije pronađen.

Isto tako ne može se reći da je vrijednost od 10 sekundi kao granična neupitna- novija su istraživanja tu brojku smanjila upola. Dakle, nema konsenzusa niti o tome koja je granična vrijednost TBUT testa.

Iz gore navedenog očito je da standardizirani, općeprihvaćeni način izvođenja TBUT testa ne postoji.

U ovom istraživanju je rađena provedba TBUT testa po naputcima Lowthera i još uvijek je najpraktičnija (155) s modifikacijom Petričeka koju je opisao u svojoj disertaciji 2011. godine (101). Postupak provedbe TBUT testa je slijedeći:

1. Ukapati 1%-tnu standardnu dijagnostičku otopinu fluoresceina- neka samo jedna kap slobodno padne iz bočice u donji forniks svakog oka.
2. Obrisati ev. suvišak tekućine sa oba zatvorena oka.
3. Reći pacijentu da učini nekoliko (najmanje 3-5) punih treptaja. Vrlo je važno da se TBUT ne provede odmah nakon ukapavanja fluoresceina.
4. Reći pacijentu sa drži oči otvorene prilikom testiranja koliko je god više moguće onako kako ih drži i inače (ne neprirodno jako otvorene niti jedva otvorene).
5. Pri pregledu na biomikroskopu uključiti standardno kobalt plavo svjetlo, reći pacijentu da još jednom trepne, da otvori oči kako ih i inače drži otvorenima, te da više ne trepće. Početi brojati sekunde od trenutka kada pacijent otvori oči, pa do trenutka kada se pojave tamne mrlje u fluoresceinom obojanom suznom filmu. Zaustaviti brojanje: broj sekundi od otvaranja oka je TBUT. Relevantni nalaz tipično je pojava multiplih i difuzno razbacanih tamnih pukotina u suznom filmu. Ukoliko se vide izolirane pukotine u suznom filmu uvijek na istom mjestu, najvjerojatnije se radi o lokalnoj nepravilnosti površine rožnice. Takav nalaz se ne može interpretirati kao vrijednost TBUT-a.
6. Ponoviti mjerenje barem tri puta za svako oko. Ukoliko se vrijednosti razlikuju (svako slijedeće mjerenje daje kraću ili dulju vrijednost TBUT-a), nastaviti ponavljati testiranje dok se ne dobiju tri iste ili slične vrijednosti.
7. Ukoliko se vrijednosti TBUT-a i dalje značajno razlikuju između više ponovljenih mjerenja, nalaz ne interpretirati kao TBUT, već ga opisati kao 'TBUT nepouzdan'.
8. U slučaju značajne asimetrije nalaza TBUT-a između očiju, ev. patološke vrijednosti ne opisivati kao nestabilni suzni film. Takav nalaz najvjerojatnije je posljedica nekog unilateralnog sekundarnog uzroka (npr. ožiljak površine oka, bakterijska ili virusna infekcija).

Vrijednosti TBUT test nakon ekspresije Meibomovih žlijezda po skupinama nisu se statistički značajno razlikovale, ali su svejedno bile više u kontrolnoj skupini.

Prosječne vrijednosti TBUT testa nakon ekspresije Meibomovih žlijezda su 17,97 u ispitnoj skupini i 21,42 u kontrolnoj skupini.

Također, prosječne vrijednosti TBUT testa nakon ekspresije Meibomovih žlijezda bile su više nego prosječne vrijednosti TBUT testa pri nativnom pregledu. Dakle, ekspresija Meibomovih žlijezda produžuje TBUT. Uzrok tome je vjerojatno što eksprimirani sadržaj Meibomovih žlijezda sprječava evaporaciju i posljedično istanjenje suznog filma i na taj način produžuje TBUT.

Iz svega ovdje navedenog možemo zaključiti da razlog nepostojanja statistički značajne povezanosti ukupnog zbroja simptoma i TBUT vrijednosti vjerojatno leži u izboru pitanja u upitniku i u načinu rangiranja odgovora, te u načinu izvođenja TBUT testa i subjektivnoj interpretaciji dobijenog nalaza TBUT testa koji je bez obzira na sve i dalje nedvojbeno zlatni standard u dijagnostici disfunkcije suza (vidi poglavlje 6.5.2.).

I drugi su autori u svojim radovima primijetili slabu korelaciju među testovima i kliničkim znacima suhog oka (179, 101, 165).

6.1.2.5. Schirmerov test

Nije se pokazala statistički značajna razlika u vrijednostima Schirmerovog testa između ispitne i kontrolne skupine.

Prosječne vrijednosti Schirmerovog testa su 11,1 u ispitnoj skupini i 11,27 u kontrolnoj skupini.

Tijekom istraživanja ispitna skupina je podijeljena prema vrijednostima Schirmera, a kriterij je bio \geq i \leq od 10 mm na hiperevaporativno i hiposekrecijsko suho oko.

Budući da je većina pacijenata s hiperevaporativnim oblikom suhog oka, onda ne čudi da razlika između ispitne i kontrolne skupine nije statistički značajna. To znači da Schirmer test ne detektira suho oko u cjelini nego samo hiposekrecijsko, koje je rjeđe no hiperevaporativno.

6.1.2.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda

Za razliku od prije testiranih varijabli, ekspresija Meibomovih žlijezda bila je statistički značajno manja u ispitnoj nego u kontrolnoj skupini (Student t-test=3,131; P=0,002).

Prosječne vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda su 1,89 u ispitnoj skupini i 2,61 u kontrolnoj skupini.

I bez distinkcije na hiperevaporativno i hiposekrecijsko suho oko možemo reći da je ekspresija Meibomovih žlijezda test koji je uveliko zanemaren u dijagnostici, radi ga mali broj oftalmologa, a u ovom radu je jedina metoda koja je detektirala suho oko. Ekspresija Meibomovih žlijezda relativno je nova dijagnostička metoda (129).

Obzirom na dobivene rezultate bilo bi zanimljivo istražiti korelaciju između ekspresije Meibomovih žlijezda i debljine suznog filma. Bez obzira na veliku važnost lipidnog sloja suza, metode njegove direktne vizualizacije u načelu se veoma rijetko primjenjuju, prije svega zato što ne postoji uređaj koji bi bio istodobno praktičan za svakodnevnu primjenu i dostupan financijski.

6.1.2.7. Tip kože lica

Jedno od pitanja u upitniku bilo je i „imate li suhiju ili masniju kožu lica?“ Odgovor se ocjenjivao kao 1 (suha moža) pa do 10 (masna koža). Ovo pitanje je važno jer nam daje odgovor na pitanje da li je vrsta tj. tip kože lica detekcija suhog oka općenito.

Pri usporedbi tipa kože lica između istraživanih skupina, pokazalo se da su ispitanici ispitne skupine imali značajno suhiju kožu u odnosu na ispitanike kontrolne skupine (Student t-test=2,361; P=0,019) što je zahtijevalo daljnju analizu tj. odgovor na pitanje da li se ispitanici unutar ispitne skupine razlikuju po suhoći kože lica po spolu. Objašnjenje je dato u poglavlju 6.1.2.7.

6.1.3. Usporedba hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika suhog oka prema istraživanim varijablama

Analizirana je samo ispitna skupina jer samo ona ima Schein veći od 1, podijeljena na ispitanike sa vrijednostima Schirmer testa nižim od 10 mm i višim od 10 mm (hiposekrecijsko i hiperevaporativno suho oko). Testovi nisu diferencirali između ispitne i kontrolne skupine, ali unutar skupine sa simptomima nađena je korelacija: niže vrijednosti Schirmer testa korelirale su s nižim vrijednostima TBUT-a.

6.1.3.1. Hiperemija spojnice

Hiperemija se nije statistički značajno razlikovala između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka (Student t-test=0,864; P=0,388).

Prosječne vrijednosti hiperemije su 1,1 u hiposekrecijskoj skupini i 1,06 u hiperevaporativnoj skupini.

6.1.3.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjede (LIPCOF)

Prosječne vrijednosti LIPCOF-a se nisu statistički značajno razlikovale između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka (Student t-test=0,348; P=0,728).

Prosječne vrijednosti LIPCOF-a su 1,63 u hiposekrecijskoj skupini i 1,68 u hiperevaporativnoj skupini.

Bez obzira što LIPCOF nije diferencirao suho oko od nesuhog oka prema simptomima, isto tako nije diferencirao hiperevaporativni oblik suhog oka od hiposekrecijskog, ovo je prvi puta u svijetu da je jedno istraživanje pokušalo raditi distinkciju na osnovu LIPCOF-a i pokazalo se da LIPCOF nije metoda koja može raditi distinkciju između ta dva oblika suhog oka i to je znanstveni doprinos ovog istraživanja.

6.1.3.3. Bojanje rožnice fluoresceinom

Prosječne vrijednosti bojanja rožnice fluoresceinom bile su statistički značajno veće u hiposekrecijskom u odnosu na hiperevaporativno suho oko (Student t-test=2,700; P=0,008).

Prosječne vrijednosti bojanja rožnice fluoresceinom su 0,89 u hiposekrecijskoj skupini i 0,36 u hiperevaporativnoj skupini.

Uzrok ovome vjerojatno leži u tome da je sušenje površine oka kod hiposekrecijskog suhog oka izraženije no kod hiperevaporativnog.

6.1.3.4. TBUT test

Pri **TBUT testu na nativnom pregledu** desnog oka, hiposekrecijsko oko imalo je značajno niže postignute vrijednosti u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika (Student t-test=3,251; P=0,001).

Također, u **TBUT testu nakon ekspresije Meibomovih žlijezda** lijevog oka hiposekrecijsko oko imalo je značajno niže postignute vrijednosti u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika (Student t-test=2,331; P=0,021).

U idealnim uvjetima nakon ekspresije Meibomovih žlijezda nećemo dobiti produljenje TBUT-a jer je hiposekrecija vodene komponente uzrok suhog oka, dok ćemo kod hiperevaporativnog dobiti produljenje, jer dolazi do smanjenja isparavanja vodene komponente suza.

U ovom istraživanju smo dobili produljenje TBUT-a nakon ekspresije Meibomovih žlijezda kod oba oblika suhog oka. Ipak, vrijednosti TBUT-a nakon ekspresije Meibomovih žlijezda imale su značajno niže postignute vrijednosti kod hiposekrecijskog u odnosu na hiperevaporativni oblik suhog oka, što bi značilo da hiposekrecijsko suho oko ima niži TBUT poslije ekspresije jer kod tog oblika nije problem u smanjenoj sekreciji lipida koji se eksprimiraju na površinu oka.

U literaturi je objavljeno (TFOS 2011.) da je 52% hiperevaporativnog oblika suhog oka, 8% hiposekrecijskog, a ostalo je miješane etiologije, što bi značilo da postoje preklapanja između hiperevaporativnog i hiposekrecijskog oblika suhog oka. Kod hiposekrecijskog oblika suhog oka s niskim vrijednostima Schirmer testa TBUT se produžio što bi značilo da je kod hiposekrecijskog oblika suhog oka po ekspresiji Meibomovih žlijezda ipak došlo do

produljenja TBUT-a, jer smo eksprimirali lipide na površinu oka. Kod hiperevaporativnog oblika je isto došlo do produljenja TBUT-a. U literaturi do sada nema objavljenih podataka o ovoj temi. Možemo pretpostaviti da uzrok hiperevaporativnog suhog oka nije apsolutni gubitak potencijala žlijezda da luče sekret nego je to lučenje insuficijentno (npr. smanjeno treptanje). Definiranje uzroka ostavljamo za neka daljnja istraživanja. Činjenica je da se TBUT nakon ekspresije produljio kod hiperevaporativnog oblika. Kod hiposekrecijskog oblika suhog oka smo ipak dobili produljeni TBUT zato što će ono malo vode što ima na oku manje isparavati i stabilizirati suzni film.

6.1.3.5. Schirmerov test

S obzirom da smo radili distinkciju između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka na osnovu Schirmerovog testa, tada je logično da je prosječna vrijednost Schirmerovog testa u hiposekrecijskom obliku nižih vrijednosti, a u hiperevaporativnom obliku viših. Na osnovu Schirmerovog testa smo podijelili skupine, a kriterij je bio \geq i \leq od 10 mm.

Kao i u TBUT testovima, hiposekrecijsko oko ispitanika postiglo je statistički značajno niže vrijednosti na Schirmerovom testu u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika (Student t-test=18,168; P<0,001).

Prosječne vrijednosti Schirmerovog testa bile su 5,11 mm u hiposekrecijskoj skupini i 17,32 mm u hiperevaporativnoj skupini.

U ovom radu Schirmer metoda nije detektirala suho oko. Schirmer test nije radio distinkciju između pacijenata sa simptomima i bez simptoma suhog oka, ali je radio distinkciju između hiperevaporativnog i hiposekrecijskog oblika suhog oka. Stoga možemo zaključiti da Schirmer nije metoda za detekciju svakog oblika suhog oka, nego isključivo hiposekrecijskog. U literaturi je objavljeno (TFOS 2011.) da hiperevaporativnog i miješanog oblika ima 92%, a hiposekrecijskog oblika ima svega 8 %, što apsolutno potvrđuje rezultate ovog istraživanja da Schirmer ne radi razliku između kontrolne i ispitne skupine.

6.1.3.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda

Hiposekrecijsko i hiperevaporativno oko nisu se statistički značajno razlikovali u ekspresiji Meibomovih žlijezda (Student t-test=1,131; P=0,259) iako postoji razlika među skupinama.

Prosječne vrijednosti ekspresije Meibomovih žlijezda su 2,12 u hiposekrecijskoj skupini i 2,4 u hiperevaporativnoj skupini.

Razlog što nema statistički značajne razlike i kod ekspresije Meibomovih žlijezda kao i kod LIPCOF-a je u premalom broju stupnjeva pa ga je teško kvantificirati.

Za očekivati je bilo da hiposekrecijski oblik suhog oka ima manju ekspresiju Meibomovih žlijezda nego hiperevaporativni oblik suhog oka (123).

6.1.2.7. Tip kože lica

Unutar uzorka svih ispitanika u ispitnoj skupini, nije se pokazala statistički značajna razlika u tipu kože između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika suhog oka.

No, nakon usporedbe tipa kože između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka ispitanika unutar ispitne skupine, ženski spol je imao značajno više suhi tip kože u odnosu na muški spol (Student t-test=3,443; P=0,001). Ovaj rezultat sasvim je u skladu sa citiranom literaturom (101).

U većini objavljenih istraživanja o disfunkciji suznog filma udio žena bio je veći od onog muškaraca (33, 34, 35). Razlog tome još je predmetom rasprava, tim više što drugi istraživači nisu našli povezanost simptoma s dobi ili spolom (39, 40).

Što je tome razlog? Je li razlog za takav nesrazmjer organski ili psihološki? Je li veća spremnost žena da se jave liječniku za intenzitet tegoba koji muškarci još trpe razlogom njihovog većeg udjela? Da je to razlog zaključila je kanadska CANDEES studija (42). U njoj je omjer žena prema muškarcima koje su prijavile teže simptome bio čak 48:1 (42).

Zlatogorski i Dikstein su u svojem istraživanju na 270 muškaraca i 382 žene u dobi od 20 do 95 godina ustanovili da je količina sebuma mjerena sebumetrom na čelu i licu muškaraca bila neovisna o dobi, dok je kod žena zamijećen postupan pad sebuma kože nakon četrdesetih godina života, vjerojatno zbog pada koncentracije androgena u krvi (159).

Ovi rezultati su važni su jer upućuju na (hormonalnu?) međupovezanost masnoće kože i simptoma disfunkcije suza.

No, kakav je odnos objektivnog nalaza masnoće kože sa subjektivnim osjećajem ispitanika? Možemo li se pouzdati u njegov iskaz? Laufer i Dikstein proveli su 1996. godine istraživanje na 103 žena u dobi od 19 do 82 godine. Sve su zamoljene da daju procjenu tipa svoje kože lica, te im je potom izmjerena masnoća kože čela, obraza i vrata sebumetrom (204). Rezultati su pokazali statistički značajnu korelaciju između samoocjene tipa kože i izmjerenih vrijednosti: 95% žena koje su se žalile na suhu kožu imale su niske izmjerene vrijednosti sebuma na čelu, 100% njih na obrazu, te 87% na vratu. Također je pronađen statistički značajno veći broj žena koje su se žalile na masnu kožu nakon menopauze. Njima je izmjerena niža razina sebuma no ženama prije menopauze.

Iz gore navedenog vidljivo je:

1. Da ženama opada masnoća kože tijekom života, posebno poslije menopauze, dok je ona kod muškaraca nepromijenjena.
2. Da postoji visoka korelacija između objektivno izmjerene masnoće kože i subjektivne samoprocjene žena.

6.1.3.6. Scheinov upitnik

U ovom radu smo dobili da je hiposekrecijsko oko imalo značajno više vrijednosti Scheinovog upitnika u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika (Student t-test=2,090; P=0,038).

Informacija da hiposekrecijsko oko ima bitno izraženije smetnje je vrlo važna jer može značiti da su kod hiperevaporativnog oblika suhog oka, koje je češće, simptomi subjektivno blaži. Hiposekrecijskog ima manje, no oni su teži pacijenti, što bi značilo da hiposekrecijsko suho oko predstavlja ekstremni spektar problema.

Koliko je važan utjecaj anamneze (izbora pitanja) na procjenu stanja pacijenta, i time posljedično na dijagnozu? Veliki je broj istraživanja objavljen na tu temu. No, ne postoji jedan općeprihvaćen upitnik ili skupina pitanja koji bi sa velikom osjetljivošću otkrili pacijenta sa suhim okom- svaki od postojećih smjernica ili upitnika imaju svoje prednosti ili mane (160, 161, 162, 92, 163, 164, 88). Većina se upitnika slaže u glavnim pitanjima, dok su glavne razlike u opsegu upitnika i načinu ocjenjivanja odgovora. Što su veći, upitnici su precizniji, no ujedno i nepraktičniji za svakodnevnu kliničku primjenu. Što je ocjenjivanje

odgovora preciznije (grafičke skale), to je dugotrajnije njihovo sakupljanje, što dodatno destimulira praktičare na njihovo korištenje.

6.2. Analiza međudnosa između rezultata tradicionalnih testova disfunkcije suznog filma i LIPCOF metode

Napravljena je korelacija LIPCOF-a i Schirmerovog testa u cjelokupnom uzorku ispitanika s već postojećim testovima suhog oka: bojanje rožnice fluoresceinom, Scheinov upitnik, modificirani Scheinov upitnik, hiperemija spojnice, LIPCOF, TBUT pri nativnom pregledu desnog oka, TBUT nakon ekspresije Meibomovih žlijezda lijevog oka.

U analizi povezanosti već postojećih testova suhog oka s LIPCOF metodom, nije se pokazala značajna korelacija istraživanih testova.

Pri analizi povezanosti Schirmerovog testa s drugim testovima suhog oka, pokazalo se da se između Scheinovog upitnika i Schirmerovog testa, isto kao i između bojanja rožnice fluoresceinom i Schirmerovog testa nalazi značajna negativna korelacija, te se povećavanjem vrijednosti Scheinovog upitnika i bojanja rožnice fluoresceinom značajno smanjuju vrijednosti Schirmerovog testa. S druge strane, između Schirmerovog testa i TBUT testa desnog oka pri nativnom pregledu postoji značajna pozitivna korelacija, te rastom vrijednosti jednog testa rastu značajno vrijednosti i drugog testa

7. Zaključak

7.1. Diferencijacija hiposekrecijskog od hiperevaporativnog oblika suhog oka LIPCOF metodom

7.1.1. Sociodemografske značajke ispitivane populacije

7.1.1.1. Dob

Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između LIPCOF metode s dobi ispitanika cjelokupnog uzorka.

7.1.1.2. Spol

Analizirana je razlika u vrijednostima LIPCOF-a ovisno o spolu ispitanika, utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između LIPCOF metode sa spolom ispitanika cjelokupnog uzorka, te se pokazalo kako su vrijednosti LIPCOF-a značajno veće u ženskom spolu.

7.1.2. Usporedba ispitne i kontrolne skupine prema istraživanim varijablama

7.1.2.1. Hiperemija spojnice

Rezultat istraživanja da je nađena statistički značajno izraženija hiperemija u ispitnoj skupini je iznenađujući pošto suho oko nije crveno oko.

Neosporna je činjenica da je procjena hiperemije spojnice subjektivna procjena ispitivača. No, zasada ne postoji metoda koja bi objektivno kvantificirala hiperemiju spojnice oka.

7.1.2.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)

LIPCOF test se nije pokazao kao pouzdani način detekcije ispitanika sa simptomima disfunkcije suza.

Mogući uzrok je što LIPCOF test ima veoma mali broj stupnjeva, samo 4 (0-3), što ograničava njegovo finije stupnjevanje. Isto ne treba smetnuti s uma da je ocjena stupnja LIPCOF testa u načelu subjektivna, što dodatno u cijelu priču unosi element neobjektivnosti.

7.1.2.3. Bojanje rožnice fluoresceinom

Prosječne vrijednosti bojanja rožnice su bile približno jednake u ispitnoj i kontrolnoj skupini te se nisu statistički značajno razlikovale.

Test bojanja rožnice fluoresceinom se nije pokazao kao pouzdani način detekcije ispitanika sa simptomima disfunkcije suza.

7.1.2.4. TBUT test

Rezultati ovog istraživanja su neočekivani. TBUT test se nije pokazao kao pouzdani način detekcije ispitanika sa simptomima disfunkcije suza.

Bilo je za očekivati da TBUT test ima snižene vrijednosti i u hiperevaporativnom i u hiposekrecijskom obliku suhog oka. Pretpostavka je da je razlog u tome što se test može primjeniti na različite načine te se rezultati testova mogu različito interpretirati ovisno o ispitivaču. Ovo je još jedan dokaz koliko je TBUT test subjektivan.

Iz svega ovdje navedenog možemo zaključiti da razlog nepostojanja statistički značajne povezanosti ukupnog zbroja simptoma i vrijednosti TBUT testa pri nativnom pregledu vjerojatno leži u izboru pitanja u upitniku i u načinu rangiranja odgovora, te u načinu izvođenja TBUT testa i subjektivnoj interpretaciji dobijenog nalaza TBUT testa koji je nedvojbeno zlatni standard u dijagnostici disfunkcije suza.

7.1.2.5. Schirmerov test

Schirmer test je se pokazao kao pouzdana metoda za detekciju hiposekrecijskog oblika suhog oka, ali ne za detekciju suhog oka općenito.

7.1.2.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda

Rezultati ovog istraživanja su dokaz, bez obzira na svu subjektivnost, da je ovo metoda koja zaslužuje da se svakodnevno radi pri dijagnostici suznog filma

7.1.2.7. Tip kože lica

Pitanje o tome ima li osoba suhu ili masniju kožu lica ima smisla postaviti pri sumnji na disfunkciju suza. Iz svega prikazanog možemo zaključiti da anamnestičko pitanje o samoprocjeni kože lica u cilju postavljanja sumnje na disfunkciju suznog filma svakako ima svoje mjesto u svakodnevnom kliničkom radu, no da se samo odgovori žena mogu uzeti kao mjerodavni. Samoprocjena masnoće kože muškaraca evidentno nije bila dovoljno pouzdana za dobijanje bolje korelacije.

7.1.3. Usporedba hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oblika suhog oka prema istraživanim varijablama

7.1.3.1. Hiperemija spojnice

Hiperemija se nije statistički značajno razlikovala između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka.

7.1.3.2. Nabori spojnice paralelni s rubom vjeđe (LIPCOF)

Primarni cilj ovog istraživanja je bio utvrditi može li se LIPCOF metodom diferencirati hiposekrecijski od hiperevaporativnog oblika suhog oka što do sada nitko u svijetu nije objavio u recenziranim časopisima.

LIPCOF test se nije pokazao kao pouzdani način distinkcije između ispitanika sa hiperevaporativnim i hiposekrecijskim oblikom disfunkcije suznog filma.

Mogući uzrok je što LIPCOF test ima veoma mali broj stupnjeva, samo 4 (0-3), što ograničava njegovo finije stupnjevanje. Isto ne treba smetnuti s uma da je ocjena stupnja LIPCOF testa u načelu subjektivna, što dodatno u cijelu priču unosi element neobjektivnosti.

7.1.3.3. Bojanje rožnice fluoresceinom

Prosječne vrijednosti bojenja rožnice bile su statistički značajno veće u hiposekrecijskom u odnosu na hiperevaporativno suho oko.

7.1.3.4. TBUT test

Budući da su prosječne vrijednosti TBUT testa nakon ekspresije Meibomovih žlijezda više nego prosječne vrijednosti TBUT testa pri nativnom pregledu zaključujemo da ekspresija Meibomovih žlijezda produžuje TBUT. Uzrok je što eksprimirani sadržaj Meibomovih žlijezda podmazuje površinu oka i na taj način produžuje vrijednost TBUT testa.

7.1.3.5. Schirmerov test

Schirmerov test ima validnu primjenu u diferencijaciji između hiperevaporativnog i hiposekrecijskog oblika suhog oka- u prvom slučaju nalaz je gotovo uvijek uredan (čak se dobija ekstremno obilna sekrecija vodene komponente suza zbog iritacije), u drugom se dobijaju patološki niske vrijednosti.

Schirmer test je pokazao kao pouzdana metoda za detekciju hiposekrecijskog oblika suhog oka, ali ne za detekciju suhog oka općenito.

7.1.3.6. Ekspresija Meibomovih žlijezda

Mogući razlog nepostojanja statistički značajne razlike kod ekspresije Meibomovih žlijezda između pacijenata sa hiposekrecijskim i hiperevaporativnim suhim okom može ležati, kao i kod LIPCOF-a, u premalom broju stupnjeva, što otežava njegovu precizniju kvantifikaciju.

7.1.2.7. Tip kože lica

Nakon usporedbe tipa kože između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka ispitanika unutar ispitne skupine, ženski spol je imao značajno više suhi tip kože u odnosu na muški spol. Ovi rezultati su važni jer upućuju na (hormonalnu?) međupovezanost masnoće kože i simptoma disfunkcije suza.

7.1.3.6. Scheinov upitnik

Hiposekrecijsko oko je imalo značajno više vrijednosti Scheinovog upitnika u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika što nam ukazuje na činjenicu da hiposekrecijsko oko ima bitno izraženije smetnje nego hiperevaporativno. Na to treba misliti pri pregledu jer veliki broj pacijenata s hiperevaporativnim oblikom suhog oka ostaje nedijagnosticiran što ima za posljedicu loš izbor terapije pri liječenju (npr. blefaritisa).

7.2. Analiza međuodnosa između rezultata tradicionalnih testova disfunkcije suznog filma i LIPCOF metode

U analizi povezanosti već postojećih testova suhog oka s LIPCOF metodom, nije se pokazala značajna korelacija istraživanih testova.

8. Kratki sadržaj

8.1. Cilj rada

Cilj ovog rada bio je utvrditi može li se LIPCOF metodom diferencirati hiposekrecijski od hiperevaporativnog oblika suhog oka te analizirati međuodnos između rezultata tradicionalnih testova suhog oka (Schirmerov test, TBUT test, bojanje rožnice fluoresceinom, hiperemija spojnice i ekspresija Meibomovih žlijezda) i LIPCOF metode.

8.2. Metode

Pri provedbi istraživanja koristila se standardna oprema oftalmološke ordinacije: procjepna svjetiljka za pregled prednjeg očnog segmenta uz korištenje fluoresceinskih kapi za bojanje suznog filma i defekata površine oka, Schirmerove trakice, za izvedbu Schirmerovog testa.

Uzorak ispitanika je bio prigodni: svi punoljetni pacijenti koji su došli na standardni oftalmološki pregled, a koji su zadovoljili kriterije uvrštavanja u skupinu ispitanika sa smetnjama povezanim sa disfunkcijom suznog filma ili u kontrolnu skupinu bez takvih smetnji, te koji su po upoznavanju s načinom provedbe i ciljem istraživanja, potpisivanjem informiranog pristanka dali svoju pisanu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju.

Pacijenti kod kojih bi sudjelovanje u istraživanju moglo dati neobjektivne rezultate zbog oftalmoloških (očna trauma, akutne upale oka, loš vid) ili neoftalmoloških razloga (loša suradnja) nisu bili uključeni u istraživanje.

Svakome ispitaniku koji je zadovoljio kriterije uvrštavanja u istraživanje i potpisao informirani pristanak prvo se postavila baterija pitanja u cilju utvrđivanja simptomatologije disfunkcije suznog filma. Kao osnova upitnika koristio se standardizirani Scheinov upitnik, modificiran dodatnim pitanjima relevantnim za ovo istraživanje.

Potom je slijedio pregled na biomikroskopu. Da bi izbjegli utjecaj na rezultate, nabori konjunktive paralelni s rubom vjeđe su se prvo pregledavali, prije drugih postupaka.

Potom je slijedila procjena: hiperemije spojnice, nakon čega slijedi TBUT test, potom ekspresija Meibomovih žlijezda te na kraju ponavljanje TBUT testa poslije ekspresije, bojanje rožnice fluoresceinom te Shirmerov test.

8.3. Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćeno 200 ispitanika u dobi od 18 do 90 godina, od toga 100 u skupini ispitanika sa simptomima disfunkcije suznog filma i 100 u kontrolnoj skupini bez takvih simptoma.

Istraživanje se provelo u periodu od 1. listopada do 1. prosinca 2012. godine od strane ispitivača Ivana Lovrić, dr.med., tijekom rutinskog rada s pacijentima u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok.

Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između LIPCOF metode s dobi ispitanika cjelokupnog uzorka.

Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između LIPCOF metode sa spolom ispitanika cjelokupnog uzorka, te se pokazalo kako su vrijednosti LIPCOF-a značajno veće u ženskom spolu.

Rezultat istraživanja da je nađena statistički značajno izraženija hiperemija u ispitnoj skupini je iznenađujući pošto suho oko nije crveno oko.

LIPCOF test se nije pokazao kao pouzdani način detekcije ispitanika sa simptomima disfunkcije suza.

Test bojanja rožnice fluoresceinom se nije pokazao kao pouzdani način detekcije ispitanika sa simptomima disfunkcije suza.

TBUT test se nije pokazao kao pouzdani način detekcije ispitanika sa simptomima disfunkcije suza.

Schirmer test je dokazano dobra metoda za detekciju hiposekrecijskog oblika suhog oka, ali ne za detekciju suhog oka općenito.

Rezultati ovog istraživanja su dokaz, bez obzira na svu subjektivnost, da je ovo metoda koja zaslužuje da se svakodnevno radi pri dijagnostici suznog filma.

Pitanje o tome ima li osoba suhiju ili masniju kožu lica ima smisla postaviti pri sumnji na disfunkciju suza.

Hiperemija se nije statistički značajno razlikovala između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka.

LIPCOF test se nije pokazao kao pouzdani način detekcije ispitanika sa hiperevaporativnim i hiposekrecijskim oblikom disfunkcije suznog filma.

Prosječne vrijednosti bojenja rožnice bile su statistički značajno veće u hiposekrecijskom u odnosu na hiperevaporativno suho oko.

Budući da su prosječne vrijednosti TBUT testa nakon ekspresije Meibomovih žlijezda više nego prosječne vrijednosti TBUT testa pri nativnom pregledu zaključujemo da ekspresija Meibomovih žlijezda produžuje TBUT.

Schirmerov test ima validnu primjenu u diferencijaciji između hiperevaporativnog i hiposekrecijskog oblika suhog oka- u prvom slučaju nalaz je gotovo uvijek uredan (čak se dobija ekstremno obilna sekrecija vodene komponente suza zbog iritacije), u drugom se dobijaju patološki niske vrijednosti.

Razlog što nema statistički značajne razlike i kod ekspresije Meibomovih žlijezda kao i kod LIPCOF-a je u premalom broju stupnjeva pa ga je teško kvantificirati.

Nakon usporedbe tipa kože između hiposekrecijskog i hiperevaporativnog oka ispitanika unutar ispitne skupine, ženski spol je imao značajno više suhi tip kože u odnosu na muški spol.

Hiposekrecijsko oko je imalo značajno više vrijednosti Scheinovog upitnika u odnosu na hiperevaporativno oko ispitanika što nam ukazuje na činjenicu da hiposekrecijsko oko ima bitno izraženije smetnje nego hiperevaporativno.

U analizi povezanosti već postojećih testova suhog oka (Schirmerov test, TBUT test, bojanje rožnice fluoresceinom, hiperemija spojnice i ekspresija Meibomovih žlijezda) s LIPCOF metodom, nije se pokazala značajna korelacija istraživanih testova.

8.4. Zaključak

LIPCOF metoda nije metoda s kojom se može procjenjivati težina stanja suhog oka tj. što je stupanj LIPCOF-a viši to ne znači da osoba ima suhlje oko. Prije svega mogući uzroci, za koje ne možemo biti sigurni, jesu subjektivnost testa i mali broj gradacije.

U analizi povezanosti već postojećih testova suhog oka (Schirmerov test, TBUT test, bojanje rožnice fluoresceinom, hiperemija spojnice i ekspresija Meibomovih žlijezda) s LIPCOF metodom nije se pokazala značajna korelacija istraživanih testova.

9. Summary

9.1. Title: Lid-parallel conjunctival folds of eye in diagnostic of tear film disfunction.

Author: Ivana Lovrić, 2012.

9.2. Purpose

Purpose of this study was to explore can we differentiate hiperevaporative dry from aqueous deficient dry eye with method of LIPCOF (Lid-parallel conjunctival folds) and analyze relationship between traditional dry eye tests (Schirmer test, TBUT, corneal fluorescein staining, conjunctival hyperemia and Meibomian gland expression) with LIPCOF method.

9.3. Methods

Standard ophthalmology practice equipment was used. Slit lamp examination included the estimation of conjunctival hyperemia, LIPCOF test, TBUT test, corneal fluorescein staining and the Meibomian gland expression and we used Schirmer strip for performance of Schirmer test.

9.4. Results

200 subjects were enrolled in study (age 18-90), 100 in group with tear film dysfunction symptoms and 100 in group without such symptoms.

LIPCOF (Lid-parallel conjunctival folds) method is not a useful method for evaluation of eye dryness (higher grade of LIPCOF doesn't mean higher eye dryness). Possible cause is subjectivity of test and small number of gradation.

Statistically no significant difference between LIPCOF and traditional dry eye tests (Schirmer test, TBUT, corneal fluorescein staining, conjunctival hyperemia and Meibomian gland expression) was found.

9.5. Conclusions

LIPCOF (Lid-parallel conjunctival folds) method is not a useful method for evaluation of eye dryness (higher grade of LIPCOF doesn't mean higher eye dryness). Possible cause is subjectivity of test and small number of gradation.

Analysis doesn't indicate correlation between traditional dry eye tests (Schirmer test, TBUT test, corneal fluorescein staining, conjunctival hyperemia and Meibomian gland expression) with LIPCOF method.

10. Popis literature

1. Murube J. Characteristics and etiology of conjunctivochalasis: historical perspective. *Ocul Surf* 2005;3:7–12.
2. Höh H, Schirra F, Kienecker C, et al. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. (GER) *Ophthalmologe* 1995;92:802–8.
3. Höh H, Schirra F, Kienecker C, et al. Lid-parallel conjunctival fold (LIPCOF) and dry eye: a diagnostic tool for the contactologist. *Contactologia* 1995;17:104–17.
4. Schirra F, Höh H, Kienecker C, et al. Using LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold) for assessing the degree of dry eye: it is essential to observe the exact position of that specific fold. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:853–8.
5. Meller D, Tseng SCG. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998;43:225–32.
6. Eifrig DE. Grading conjunctivochalasis. *Surv Ophthalmol* 1999;44:93–4.
7. Höh H, Schirra F, Kienecker C, et al. Lid-parallel conjunctival fold (LIPCOF) and dry eye: a diagnostic tool for the contactologist. *Contactologia* 1995;17:104–17.
8. Schirra F, Höh H, Kienecker C, et al. Using LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold) for assessing the degree of dry eye: it is essential to observe the exact position of that specific fold. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:853–8.
9. Berry M, Pult H, Purslow C, et al. Mucins and ocular signs in symptomatic and symptomatic contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2008;85:E930–8.
10. Boldt J, Höh H. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOFs) are also a reliable indication of the dry eye condition in patients with diabetes, regardless of the regulation of the diabetes. *Contactologia* 2000;22:68–73.
11. Erdélyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:39–44.
12. Pult H, Purslow C, Berry M, et al. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. *Optom Vis Sci* 2008;85:E924–9.
13. Sickenberger W, Pult H, Sickenberger B. LIPCOF and contact lens wearers: a new tool to forecast subjective dryness and degree of comfort of contact lens wearers. *Contactologia* 2000;22:74–9.
14. Norn MS. Diagnosis of dry eye. U *The Dry Eye. A Comprehensive Guide*. Berlin, Springer-Verlag 1992; 165-169.

15. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23(8): 762-770.
16. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Inv Ophth Vis Sci* 2003; 44: 4753-4761.
17. Tapasztó B, Veres A, Kosina-Hagyó K, Somfai GM, Németh J. OCT Imaging of lid-parallel conjunctival folds in soft contact lens wearers. *Optom Vis Sci*. 2011; 88(10):1206-13.
18. Khaireddin R, Schmidt KG. Comparative investigation of treatments for evaporative dry eye. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010; 227(2):128-34.
19. Pult H, Purslow C, Berry M, Murphy PJ. Clinical tests for successful contact lens wear: relationship and predictive potential. *Optom Vis Sci*. 2008;85(10):E924-9. .
20. Polanská V, Hlinomazová Z, Fojtík Z, Nemeč P. Dry eye syndrome in rheumatoid arthritis patients. *Cesk Slov Oftalmol*. 2007; 63(6):422-30.
21. Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G, Michelson W. Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(12):974-83.
22. Brewitt H, Sistani F. Dry Eye Disease: The Scale of the Problem. *Survey of Ophthalmology* 2001; Volume 45, Supplement 2: 199-202.
23. Tseng, K, Tsubota K. Important concepts of treating ocular surface and tear disorders. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 825-35.
24. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes *CLAO J*. 1995; 21: 221-232.
25. McCulley JP, Shine WE, Aronowicz J et al. Presumed Hyposecretory/Hyperevaporative Characteristics. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003; Vol 101: 141-154.
26. Brewitt H. Diagnostik und Therapie des 'trockenen Auges'. *Z Prakt Augenheilkd* 1995; 16: 349-54.
27. Smith G. Pathology of the tear film, u Korb DR, Craig J, Doughty M et al.. *The tear film: structure, function and clinical examination*. Oxford, Butterworth Heinemann 2002; 104-25.
28. Dysfunctional Tear Syndrome Study Group, Wilmers Eye Institute, Johns Hopkins, Baltimore (2003.)
29. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf* 2007; 5:75-92

30. Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenzhuo L et al. The Madrid Triple Classification of Dry Eye. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003; 78: 587-594.
31. Definition and Classification of Dry Eye. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
32. The Epidemiology of Dry Eye Disease. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
33. Ruprecht KW. Incidence of the complaint of frequent sandy sensations in the eyes. *Contact Intraocular Lens Med J* 1978; 4:41-44.
34. Ruprecht KW, Giere W, Wulle KG. Statistical contribution on symptomatic dry eye. *Ophthalmologica* 1977; 174: 65-74.
35. Ruprecht KW, Loch EG, Giere W. Feeling of sand in the eyes and hormonal kontraceptives. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1976; 168: 198-204.
36. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU et al.. Dry eyes or mouth-an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2: 521-527.
37. Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 555-558.
38. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 281-286.
39. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723-728.
40. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population based perspective. *Ophthalmology* 1997; 104: 1395-1401.
41. McCarthy CA, Bansal AK, Livingston PM et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1114-1119.
42. Caffery BE, Richter D, Simpson T et al. CANDEES: The Canadian Dry Eye Epidemiology Study. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 805-806.
43. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1264-1268.
44. Petriček I, Pokupec R, Cerovski B, Petriček G, Kalauz M. Epidemiologija očnih bolesti u općoj očnoj ambulanti. *Ophthalmol Croat* 2002; Vol 11. No 1-4: 11-19.
45. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1966; 5: 264-276.

46. Kwok LS. Calculation and application of the anterior surface area of a human modern cornea. *Theor Biol* 1984; 108: 295-313.
47. Port MJA, Asaria TS. The assessment of tear volume. *J Br Cont Lens Assoc* 1990; 13: 76-82.
48. Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 233-241.
49. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983; 36: 25-33.
50. Tomlinson A, Trees GR, Occhipinti JR. Tear production and evaporation in the normal eye. *Ophthal Physiol* 1991; Opt 11: 44-47.
51. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 8-13.
52. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2942-2950.
53. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation from the tear film under controlled conditions in humans. *Exp Eye Res* 1983; 36: 25-33.
54. Tomlinson A, Trees GR, Occhipinti JR. Tear production and evaporation in the normal eye. *Ophthal Physiol* 1991; Opt 11: 44-47.
55. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 8-13.
56. Trees GR, Tomlinson A. Effect of artificial tear solutions and saline on tear film evaporation. *Optom Vis Sci* 1990; 67: 886-890.
57. Sorensen T, Taagehog Jensen F. Conjunctival transport of technetium-99m paratechnetate. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 691-699.
58. Holly FJ. Formation and rupture of the tear film. *Exp Eye Res* 1973; 15: 515-525.
59. Liotet S, van Bijsterveld OP, Kogbe O et al. A new hypothesis on tear film stability. *Ophthalmologica* 1987; 195: 119-124.
60. Rieger G. The importance of the precorneal tear film for the quality of optical imaging. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 157-8.
61. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977; 22: 69-87.
62. Tiffany JM. Tear film stability and contact lens wear. *J Br Cont Lens Assoc* 1988; 11: 35-38.

63. Sirigu P, Shen RL, Pinto da Silva P. Human meibomian glands: the ultrastructure of acinar cells as viewed by thin section and freeze-fracture transmission electron microscopies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2284-2292.
64. Tiffany JM. Individual variations in human meibomian lipid composition. *Exp Eye Res* 1978; 27: 289-300.
65. Perra MT, Latini MS, Serra A et al. A histochemical study for androgen metabolic enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 771-773.
66. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* 1979; 2: 383-416.
67. Norn MS. Expressibility of meibomian secretion. *Acta Ophthalmol* 1987; 65: 137-142.
68. Norn MS. Meibomian orifices and Marx's line, studied by triple vital staining. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63: 698-700.
69. Norn MS. Semiquantitative interference study of the fatty layer of precorneal tear film. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 766-774.
70. Tiffany JM, Marsden RG. The influence of composition on physical properties of meibomian secretion. *U Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 597-608.
71. Butcher EO, Coonin A. The physical properties of human sebum. *J Invest Dermatol* 1949; 12: 249-254.
72. McCulley JP, Sciallis GF. Meibomian keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 788-793.
73. Schoenwald RD, Vidvauns S, Wurster DE et al. The role of tear proteins in tear film stability in the dry eye patient and in the rabbit. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 391-400.
74. Norn MS. The conjunctival fluid. Its height, volume, density of cells, and flow. *Acta Ophthalmol* 1966; 44: 212-222.
75. McDonald JE. Surface phenomena of tear films. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1968; 66: 905-909.
76. Milder B. The lacrimal apparatus. *U Adler's Physiology of the Eye*, 8ed, St Louis, Mosby; 1987, 15-35.
77. Dartt DA. Physiology of tear production. *U The Dry Eye. A Comprehensive guide*. Berlin, Springer-Verlag; 1992, 65-99.
78. Jaseplson AS, Lockwood AW. Immunoelectrophoretic studies of the protein components of normal tears. *J Immunol* 1964; 93: 532-539.

79. Sapse AT, Bonavida B, Stone W Jr. et al. Proteins in human tears. I. Immuno-electrophoretic patterns. *Arch Ophthalmol* 1969; 81: 815-819.
80. Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985; 83: 501-545.
81. Seal DV, McGill JI, Mackie IA et al. Bacteriology and tear protein profiles of the dry eye. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 122-125.
82. Ford LC, DeLange RJ, Petty RW. Identification of non-lysozymal bactericidal factor (beta lysin) in human tears and aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 30-33.
83. Fullard RJ, Carney LG. Human tear enzyme changes as indicators of the corneal response to anterior hypoxia. *Acta Ophthalmol* 1985; 63: 678-683.
84. Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 239-247.
85. Kaura R, Tiffany JM. The role of mucous glycoproteins. U *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Dry Eye Institute; 1986, 728-732.
86. Lee S, Dausch S, Maierhofer G, Dausch D. A new therapy concept for the treatment of dry eye--the usefulness of phospholipid liposomes. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004; 221(10):825-36.
87. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996; 15(3): 229-234.
88. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Inv Ophthalm Vis Sci* 2003; 44: 4753-4761.
89. Korb DR. The tear film- its role today and in the future. U: *The Tear Film, structure, function and clinical examination*, Butterworth-Heinemann; 2002, 127-132.
90. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23(8): 762-770.
91. Norn MS. Diagnosis of dry eye. U *The Dry Eye. A Comprehensive Guide*. Berlin, Springer-Verlag; 1992, 165-169.
92. Abelson MB, Holly FJ. A tentative mechanism for inferior punctate keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 866-869.
93. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease. Report of the Diagnosis and Classification Subcommittee of the Dry Eye WorkShop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:108-123.

94. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
95. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;15:54-8
96. Mc Monnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). The precocular tear film in health, disease and contact lens wear. 1986, Lubbock TX, Dry Eye Institute, pp 32-38
97. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
98. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
99. Begley CB, Caffrey B, Chalmers RL, Mitchell GL. Use of the dry eye questionnaire measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
100. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005;8:68-74
101. Petriček I. Utjecaj suznog filma na vidnu funkciju (disertacija). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2011, str. 21.
102. Höh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival folds are a sure diagnostic sign of dry eye. *Ophthalmologe*. 1995; 92(6):802-8.
103. Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye (Lond)* 2011; 25(4):502-10.
104. Höh H, Schwanengel M. Regression of lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF) on topical treatment with Liposic Eye Gel--a pilot study. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006; 223(11):918-23.
105. Schrell C, Cursiefen C, Kruse F, Jacobi C. Topical Cyclosporine A 0.05% in the Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011; 21.
106. Miller WL, Narayanan S, Jackson J, Bergmanson J. The association of bulbar conjunctival folds with other clinical findings in normal and moderate dry eye subjects. *Optometry* 2003; 74(9):576-82.

107. Veres A, Tapasztó B, Kosina-Hagyó K, Somfai GM, Németh J. Imaging lid-parallel conjunctival folds with OCT and comparing its grading with the slit lamp classification in dry eye patients and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(6):2945-51.
108. Fodor E, Barabino S, Montaldo E, Mingari MC, Rolando M. Quantitative evaluation of ocular surface inflammation in patients with different grade of
109. McDonald JE. Surface phenomena of the tear film. *Am J Ophthalmol* 1969; 67(1): 56-64.
110. Holly FJ. Tear film physiology. *Am J Optom Physiol Opt* 1980; 57(4): 252-257.
111. Holly FJ. Surface chemical evaluation of artificial tears and their ingredients. I. Interfacial activity. *Cont Intraoc Lens Med J* 1978; 14(2): 14-31.
112. Maurice DM. Structures and fluids involved in the penetration of topically applied drugs. *Int Ophthalmol Clin* 1980; 20: 7-20.
113. Sudi Patel, Kenny J Blades. *The Dry Eye-A Practical Approach.* Butterworth-Heinemann; 2003, 57-60.
114. Korb DR, Baron DF, Herman JP et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 1994; 13(4): 354-359.
115. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 818-824.
116. Ehlers N. The precorneal tear film. Biomicroscopical, histological and chemical investigations. *Acta Ophthalmol* 1965; 81 (Suppl.), 5-136.
117. Tearscope. *Tearscope Plus Clinical Handbook and Tearscope Plus Instructions.* Windsor, Keeler Ltd, Windsor, Berkshire; Keeler Insts Inc., Broomall, PA, 1997.
118. Feenstra RPG, Tseng SCG. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992; 99(4): 605-617.
119. Begley CG, Weirich B, Benak J et al. Effect of rigid gas permeable contact lens solutions on the human corneal epithelium. *Optom Vis Sci* 1992; 69: 347.
120. Norn MS. Examination after vital staining. *U Eternal Eye. Methods of Examination.* Copenhagen, Scriptor; 1974, 51-72.
121. Norn MS. Examination after vital staining. *U Eternal Eye. Methods of Examination.* Copenhagen, Scriptor; 1974, 51-72.
122. Norn MS. Vital staining of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 1972; 113 (Suppl): 9-66.

123. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO J* 1995; 23: 221–232.
124. Bron AJ, Evans VE, Smith JA, et al. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22(7): 640–650.
125. Korb DR, Korb JME. Corneal staining prior to contact lens wearing. *J Am Optom Assoc* 1970; 41(3): 228-232.
126. Norn MS. Micropunctate fluorescein vital staining of the cornea. *Acta Ophthalmol* 1970; 48: 108-118.
127. Korb DR, Herman JP. Corneal staining subsequent to sequential fluorescein instillations. *J Am Optom Assoc* 1979; 50(3): 361-367.
128. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease: classification and grading of eyelid changes. *Eye* 1991;5:395–411
129. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea*.2008;27(10):1142–1147.
130. Norn MS. Dessication of the precorneal film. I. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol*, 1969; 47(4):865-80.
131. Vanley GT, Leopold IH, Gregg TH. Interpretation of tear film break-up time. *Arch Ophthalmol*, 1977; 95:445-8.
132. Forst IG. Experiments with the tear film BUT. *Optician*, Jan(Suppl.), 1976.
133. Marquardt R, Stodmeister R, Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. U *The Precorneal Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*, Lubbock, Dry Eye Institute, 1986; 57-63.
134. Korb DR, Craig J, Doughty M et al. *The Tear Film - structure, function and clinical examination*. Butterworth-Heinemann, 2002.
135. Korb DR, Finnemore VM, Herman JP et al. A new method for the fluorescein breakup time test. *ARVO abstracts, Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999; 40(4):S544.
136. Reference: *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*, Edited by D. Sullivan et al., Kluwer Academic/Plenum Publisher 2002
137. Abelson MB, Lamberts DW. *Dry Eye Update*, Excerpta Medica (Amsterdam) 1983; 1-17.
138. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. *Am J Ophthalmol* 1966; 62: 47-60.
138. Jordan A, Baum J. Basic tear flow, does it exist? *Ophthalmology* 1980; 87: 920-930.

139. Tonge SR, Hunsaker J, Holly FJ. Non-invasive assessment of tear film break-up time in a group of normal subjects- implications for contact lens wear. *J Br Cont Lens Assoc* 1991; 14: 201-205.
140. Nelson JD. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 37-56.
141. Hom MM, Shovlin JP. Dry Eyes and contact lenses. U *Contact Lens Prescribing and Fitting*. Boston, Butterworth-Heinemann; 1997, 293-309.
142. Foulks GN, Lemp MA, Berg M, Bhola R, Sullivan BD. TearLab™ Osmolarity as a biomarker for disease severity in mild to moderate dry eye disease. *American Academy of Ophthalmology* PO382, 2009.
143. Tabbara KF, Wagoner MD. Diagnosis and Management of Dry-Eye Syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 1996; 36(2): 61-75.
144. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 677-681.
145. Gilbard JP. Dry eye disorders. U: Alber DM, Jacobiec FA ur. *Principles and practice of ophthalmology: clinical practice*. Philadelphia, Saunders; 1994, 257-276.
146. Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1642-1646.
147. Gilbard JP. Effects of hyperosmolarity on ocular surface epithelium in vivo. U: *Proceedings of the Seventh Congress of the European Society of Ophthalmology*, Helsinki; 1985, 4354-4358.
148. Guillon JP. Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions. U *The Tear Film, structure, function and clinical examination*, Butterworth-Heinemann; 2002, 75.
149. Goto E, Endo K, Suzuki A et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 533-539.
150. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2942-2950.
151. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the meibometer. *Curr Eye Res* 1993;12:247–254.
152. Chew CK, Hykin PG, Jansweijer C, Dikstein S, Tiffany JM, Bron AJ. The casual level of meibomian lipids in humans. *Curr Eye Res* 1993;12:255–259.

153. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723–930.
154. Komuro A, Yokoi N, Kinoshita S, Tiffany JM, Bron AJ, Suzuki T. Assessment of meibomian gland function by a newly-developed laser meibometer. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:517–520.
155. Lowther GE. Examination of patients and predicting tear film-related problems with hydrogel lens wear. *U Dryness, Tears and Contact Lens Wear*, Boston, Butterworth-Heinemann; 1997, 36-37.
156. Sullivan et al. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3*, Kluwer Academic/Plenum Publisher; 2002.
157. Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal dessication despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol* 1970; 2: 258-284.
158. Lemp MA, Dohlman CH, Kuabara T et al. Dry eye secondary to mucus deficiency. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971; 75: 1223-1227.
159. Zlatogorski A, Dikstein S. Skin surface sebum on the forehead and cheek of adults. 13th International Congress of the International Society of Bioengineering and Skin. Jerusalem: International Society of Bioengineering and Skin; 2000, 46.
160. Holly FJ. Diagnosis and treatment of dry eye syndrome. *Cont Lens Spectrum* 1989; 4(7): 37.
161. McMonnies CW, Ho A. Patient history in screening for dry eye conditions. *J Am Optom Assoc* 1987; 58: 296.
162. Guillon JP. Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions. *U The Tear Film, structure, function and clinical examination*, Butterworth-Heinemann; 2002, 51-81.
163. McMonnies CW. Key questions in a dry eye history. *J Am Optom Assoc* 1986; 57: 512-517.
164. Fullard RD, Snyder C. Expanded Dry Eye Patient Questionnaire. *U Anterior Segment Complications of Contact Lens Wear*, New York, Churchill Livingstone; 1995, 12-14.
165. Petriček I. Komparacija higrometrije sa postojećim metodama mjerenja suznog filma (magistarski rad). Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005.

11. Kratki životopis

Rođena 1973. godine u Splitu, gdje završava osnovno i srednje obrazovanje. Medicinski fakultet završava u Zagrebu 1999. godine. 2000. godine upisuje poslijediplomski studij „Temeljne i kliničke medicinske znanosti“ smjer „Klinička medicina“ na Medicinskom fakultetu u Splitu. Nakon liječničkog staža odrađenog na Klinici za zarazne bolesti „Fran Mihaljević“ u Zagrebu, 2001. godine dobija specijalizaciju iz oftalmologije u Poliklinici „Exacta“ u Zagrebu. Specijalistički staž odrađuje na Klinici za očne bolesti, KBC Zagreb. Specijalist oftalmolog na istoj Klinici postaje 2005. godine.

Od 2005-2010. godine radi u Oftalmološkoj ambulanti u Poliklinici Exacta u Zagrebu. Od studenog, 2010. godine radi u Oftalmološkoj ambulanti Doma zdravlja Zagreb-Istok. Dosad je objavila dva stručna rada iz područja oftalmologije. Sudjelovala je većem broju stručnih sastanaka.