Dijagnostika suznog filma

Lukaš, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:431005

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Lukaš

Dijagnostika suznog filma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Igora Petričeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis oznaka i kratica

TFOS DEWS	Tear Film & Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop (Radna grupa za suho oko Društva za suzni film i površinu oka)
DED	Dry Eye Disease (bolest suhog oka)
DES	Dry Eye Syndrome (sindrom suhog oka)
NEI	National Eye Institute (Nacionalni institut za oko)
ALMEN	Aquodeficiency, lipodeficiency, mucodeficiency, epitheliopathy, non ocular exocrine deficiencies
OSDI	Ocular Surface Disease Index (indeks bolesti površine oka)
LIPCOF	Lid Parallel Conjunctival Folds (prisustvo nabora spojnice paralelnih s rubom vjeđe)
TBUT	Tear break-up time test (test vremena pucanja suznog filma)
NITBUT	Non-invasive tear break-up time test (neinvazivni test vremena pucanja suznog filma)
OCDER	Ora Calibra Dry Eye Redness Scale (Ora Calibra ljestvica crvenila suhog oka)
MGLYS	Meibomian Glands Yielding Liquid Secretion (doprinos tekuće sekrecije Meibomovih žlijezda)

POPIS OZNAKA I KRATICA .....

SAŽETAK .....

SUMMARY .....

1. UVOD 1

1.1. DEFINICIJA I NAZIVLJE DISFUNKCIJE SUZNOG FILMA 1
1.2. PODJELA DISFUNKCIJE SUZNOG FILMA 3
1.3. VAŽNOST PROBLEMA DISFUNKCIJE SUZNOG FILMA 5

2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA SUZNOG FILMA 7

2.1. STRUKTURA SUZNOG FILMA 7
2.1.1. Sastav i funkcija lipidnog sloja 8
2.1.2. Sastav i funkcija vodenog sloja 9
2.1.3. Sastav i funkcija mukoznog sloja 12
2.2. SVOJSTVA, PARAMETRI I DINAMIKA SUZNOG FILMA 14

3. DIJAGNOSTIČKE METODE PRI PREGLEDU SUZNOG FILMA 17

3.1. ANAMNEZA I SUBJEKTIVNI SIMPTOMI 18
3.2. PREGLED NA BIOMIKROSKOPU 22
3.2.1. Pregled i procjena suznog meniska 23
3.2.2. Pregled lipidnog sloja 24
3.2.3. Prisustvo nabora spojnice paralelnih s rubom vjeđe (LIPCOF) 24
3.2.4. Pregled rubova vjeđa i ekspresija Meibomovih žlijezda 25
3.2.5. Procjena konjunktivalne hiperemije 27
3.2.6. Bojanje vitalnim bojama 27
3.2.6.1. Fluorescein 28
3.2.6.2. Bengalsko crvenilo 28
3.2.6.3. Lisamin zeleno 29
3.2.6.4. Interpretacija nalaza 29
3.2.7. Test vremena pucanja suznog filma (TBUT) 30
3.2.8. Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma (NITBUT) 31
3.3. OSTALE DIJAGNOSTIČKE METODE PRI PREGLEDU SUZNOG FILMA 32
3.3.1. Schirmerov test 32
3.3.2. Test grananja suza (tear ferning test) 34
3.3.3. Evaporimetrija 34
3.3.4. Mjerenje osmolarnosti suza 35
3.3.5. Meibometrija 35

4. ZAKLJUČAK 36

4.1. KORIŠTENJE TESTOVA U PRAKSI 36
4.2. REDOSLIJED TESTOVA 37
ZAHVALE 40
POPIS LITERATURE 41
ŽIVOTOPIS 54

Sažetak

Dijagnostika suznog filma

Matea Lukaš

Disfunkcija suznog filma ili bolest suhog oka (DED) je multifaktorijalna i česta bolest koja rezultira simptomima nelagode i vidnim smetnjama s mogućim oštećenjem površine oka. Odlikuje se gubitkom homeostaze suznog filma, u kojem nestabilnost suznog filma i hiperosmolarnost imaju etiološke uloge. DED i dalje predstavlja liječnicima dijagnostičku dilemu, u prvom redu zbog svojih različitih i mnogobrojnih uzročnih čimbenika. Negativna posljedica složenosti bolesti jest da trenutno ne postoji test ili skup testova koji se smatraju „zlatnim standardom" za dijagnozu i praćenje tijeka bolesti. Unatoč tome što su mnogi testovi pokazatelji DED-a, o njihovoj vrijednosti i interpretaciji rezultata se naširoko raspravlja. Sadašnje metode dijagnosticiranja uključuju pregled na biomikroskopu s i bez različitih bojanja, određivanje vremena pucanja suznog filma, klinički pregled oboljenja ruba vjeđa, procjena suznog meniska, određivanje osmolarnosti suza i Schirmerov test. Bez dijagnostičkog standarda kojim bi se nadzirala bolest, testiranje na DED i liječenje se često ne izvodi sve dok pacijent ne postane simptomatičan i traži pomoć. Zbog svega navedenog, DED postaje rastući javnozdravstveni problem jer može značajno utjecati na vid osobe i dovesti do smanjenje kvalitete života. Ovaj diplomski rad govori o klasifikaciji i dijagnostičkim pristupima DED-u.

Ključne riječi: disfunkcija suznog filma, bolest suhog oka, dijagnostički testovi, zlatni standard, dijagnostička dilema

Summary

Diagnostics of tear film

Matea Lukaš

Dysfunction of tear film or dry eye disease (DED) is a multifactorial and common disease that results in symptoms of discomfort and visual disturbance with potential damage to the ocular surface. It is characterized by a loss of homeostasis of the tear film, in which tear film instability and hyperosmolarity play etiological roles. DED still poses a diagnostic dilemma to clinicians, particularly due to its various and multiple causative factors. The ill effect of the disease's complexity is that there is presently no test or set of tests which could be considered a "gold standard" for its diagnosis and monitoring the course of the disease. Regardless of many tests being indicators of DED, their value and the interpretation of the results have been widely debated. Current methods of diagnosis include a slit-lamp examination with and without different stains, assessment of tear break-up time, clinical examination for lid margin disease, tear meniscus assessment, tear osmolarity assessment and Schirmer test. Without a diagnostic standard of disease management, often DED testing and treatment are not performed until a patient is symptomatic and seeks help. Because of all this, DED is becoming a growing public health concern as it can significantly impact a person's vision and lead to a diminished quality of life. This graduate thesis discusses the classification and diagnostic approaches of DED.

Keywords: dysfunction of tear film, dry eye disease, diagnostic tests, gold standard, diagnostic dilemma

1. Uvod

Velik dio medicine obuhvaća upravo sam proces dijagnosticiranja bolesti. Dijagnostika kao takva je ono sredstvo kojim prepoznajemo i utvrđujemo prisustvo neke bolesti nakon što nam se pacijent javi s tegobama i simptomima, što nas dalje usmjerava k njegovom adekvatnom liječenju odabirom odgovarajuće terapije i educiranju samog pacijenta s karakteristikama i tijekom bolesti.

Disfunkcija suznog filma (suho oko) je kronično i neizlječivo stanje koje se nalazi među jednim od najčešćih razloga zbog kojih pacijenti traže pomoć i savjet od oftalmologa (1). Stoga je od velike važnosti postaviti ispravnu dijagnozu kako bi se pacijent upoznao s prirodom bolesti, koja je takva da će pacijenta pratiti do kraja života (2).

Međutim, ostaje pitanje je li proces dijagnosticiranja same bolesti adekvatan i postavlja li se točna dijagnoza pravovremeno. Stoga je svrha ovog rada sintetizirati dosadašnja znanja o metodama dijagnostike suznog filma te ustvrditi njihove prednosti i mane s ciljem pravilne dijagnoze disfunkcije suznog filma i bolesti suhog oka radi njegove daljnje terapije i kliničkog kontroliranja bolesti.

1.1. Definicija i nazivlje disfunkcije suznog filma

Kada govorimo o disfunkciji suznog filma, još se davne 1903. godine po prvi put spomenuo koncept deficijencije suza kada je njemački oftalmolog O. Schirmer razvio test koji se eponimski po njemu naziva Schirmerovim testom, čija se prilagođena verzija još uvijek koristi pri dijagnostici suznog filma (3). Otkad je navedeni test konstruiran, razumijevanje fiziologije i patologije suznog filma se je u mnogim pogledima razvilo i

napredovalo te se danas prilikom evaluacije suznog filma ne govori samo o deficijenciji suznog filma iz kvantitativnog aspekta, već se naglašava i kvalitativna kategorija kroz svojstva suza koje su definirane svojom građom i strukturom (1).

Kako je kroz povijest promatran problem disfunkcije suznog filma, vidljivo je u korištenju naziva deficijencije, tj. suhog oka (kao manjka suza) kojeg je kao pojam prvi upotrijebio švedski oftalmolog H. S. C. Sjögren 1933. godine (4). Od njega pa sve do danas imamo brojne definicije disfunkcije suznog filma (suhog oka), od kojih sam izdvojila dvije suvremene kako bi se uvidjela dinamičnost samog procesa i usavršavanje definicije radi prepoznavanja bolesti jer bez toga nema ispravnog dijagnosticiranja, daljnjeg liječenja pa ni ispravnih epidemioloških podataka o samoj bolesti.

Prema definiciji TFOS DEWS (Radne grupe za suho oko) iz 2007.:

Suho oko je multifaktorijalna bolest suza i površine oka koja rezultira simptomima neudobnosti, poremećajima vida i nestabilnostima suznog filma s mogućim oštećenjem površine oka. Popraćena je povišenom osmolarnošću suznog filma i upalom površine oka. (5)

Prema definiciji TFOS DEWS II iz 2017.:

Suho oko je multifaktorijalna bolest površine oka karakterizirana gubitkom homeostaze suznog filma popraćena očnim simptomima u kojima nestabilnost suznog filma i hiperosmolarnost, upala površine oka i oštećenje, te neurosenzorne abnormalnosti imaju etiološke uloge. (6)

Uz napomenute ključne etiologije nestabilnosti suznog filma, hiperosmolarnosti, upale površine oka i oštećenja, te po prvi put i neurosenzorne abnormalnosti, nova definicija ne samo da prepoznaje multifaktorijalnu prirodu suhog oka kao bolesti u kojoj je gubitak homeostaze suznog filma središnji patofiziološki koncept već su i očni simptomi, koji nisu ograničeni samo na neudobnost i poremećaje vida te time sveobuhvatnije definirani jer obuhvaćaju šire područje mogućih simptoma koji se vežu uz suho oko, bitna značajka u definiciji. (6)

Vidljivo je da se u definiciji koristi pojam suho oko. Osim naziva suho oko, u literaturi se pojmovi često preklapaju te se poput sinonima također koriste nazivi disfunkcija suznog filma, *dry eye disease* (DED), *dry eye syndrome* (DES), te čak i *keratoconjunctivitis sicca* koji ovisno o izvoru literature ne označava nužno autoimunu etiologiju, tj. Sjögrenov sindrom (7). U ovom radu će se pojmovi koristiti ovisno o izvoru citiranja, također kao sinonimi.

1.2. Podjela disfunkcije suznog filma

Postoji više klasifikacija koje dijele disfunkciju suznog filma, ovisno o kriteriju koji se uzima u obzir.

U izvještaju NEI/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes iz 1995. godine, navode se dvije primarne kategorije suhoga oka, suho oko zbog manjka suza (*tear deficient dry eye*) i evaporativno suho oko, te kroz sub-klasifikaciju i cijeli niz unutarnjih i vanjskih etioloških čimbenika za koje se vjeruje da doprinose razvoju suhog oka unutar tih kategorija (8). U DEWS shematskoj klasifikaciji dolazi do promjene, te se umjesto manjka suza naglašava suho oko koje je manjkavo zbog svoje vodene

komponente (*aqueous deficient*) (5).

Također postoji madridska klasifikacija, koja je nešto kompleksnija jer uzima u obzir tri parametra: etiološke uzroke, anatomsko-patološku klasifikaciju (akronim ALMEN) i težinu kliničke slike (9).

Etiološki uzroci:

- ovisni o dobi
- hormonalni
- farmakološki
- imunopatski
- hiponutritivni
- disgenetski
- inflamatorni
- traumatski
- neurodeprivativni
- tantalni

Anatomsko-patološka klasifikacija, akronim ALMEN:

A: aquodeficiency – deficit vodene komponente

L: lipodeficiency – deficit lipidne komponente

M: mucodeficiency – deficit mucinske komponente

E: epitheliopathy – epitelopatija

N: non ocular exocrine deficiencies – neočne egzokrine deficijencije

Po težini kliničke slike:

1. Subkliničko suho oko (simptomi samo pri pretjeranom izlaganju)
2. Blago suho oko (uobičajeni simptomi)
3. Umjereno suho oko (simptomi i reverzibilni znakovi)
4. Izrazito suho oko (simptomi i stalni znakovi)
5. Onesposobljavajuće suho oko (izrazito suho oko s trajno oštećenom vidnom funkcijom) (9)

Dosezi u napretku znanstvene literature su donijeli brojne prednosti i pridonijeli pojašnjavanju čimbenika koji karakteriziraju i doprinose suhom oku, te na taj način olakšali liječnicima odabir najprikladnijeg liječenja kroz prepoznavanje i promatranje navedenih parametara iz kliničke točke gledišta (6, 9).

1.3. Važnost problema disfunkcije suznog filma

Prevalencija suhog oka se procjenjuje na 5 do 30%, s time da se povećava s dobi (10). S obzirom na neusuglašenost definicija i korištenja različitih dijagnostičkih metoda prilikom utvrđivanja disfunkcije suznog filma, rasponi prevalencije se međusobno razlikuju ovisno o studijama, ali je navedena mjera učestalosti bolesti suhog oka viša u žena nego muškaraca, neovisno o dobi (11).

Prema tome, suho oko je često stanje, te je danas prepoznato kako je to rastući javnozdravstveni problem koji zahtijeva pravilnu dijagnozu i odgovarajuće liječenje jer teret bolesti nije zanemariv, te što simptomi suhog oka postaju teži, to na više aspekata života utječu na klinički značajnoj razini (10, 12). Tako je vidljiv značajan nepovoljan

utjecaj na kvalitetu života zbog smetnje vida tijekom svakodnevnih aktivnosti poput vožnje automobila i čitanja, te na brojne druge aspekte tjelesnog, socijalnog i psihološkog funkcioniranja (13, 14).

Osim na kvalitetu života, suho oko utječe i na produktivnost na radnom mjestu, te je u jednoj američkoj studiji ukazano da ne samo da ekonomski trošak proizlazi zbog izostajanja s posla već se uvidjelo da su gubici zbog smanjene produktivnosti osoba koje boluju od suhog oka značajni i nadmašuju i same troškove liječenja kojima bi se spriječio otežani rad takvih osoba (15). Također, danas je na radnom mjestu gotovo neizbježan dugotrajan rad za računalom koji postaje problematičan i povezuje se uz smetnje vezane za suhoću očiju (16).

Vidljivo je da postoje opsežne i dugoročne posljedice bolesti suhog oka, te ne samo da je prisutan gubitak kvalitete života već je i bitan ekonomski teret zbog prevalencije i zahvaćanja još radno sposobne populacije. Time se još više ističe značajna uloga standardizirane dijagnostičke metode koja je efikasno primjenjiva i vodi k liječenju tog kroničnog, iscrpljujućeg stanja.

2. Anatomija i fiziologija suznog filma

2.1. Struktura suznog filma

Tradicionalno se struktura suznog filma opisuje trilaminarnom strukturom, te tako razlikujemo tri odvojena sloja:

- Vanjski lipidni sloj
- Vodeni sloj koji čini 90% volumena suznog filma
- Mukozni sloj koji oblaže površinu rožnice (17)

Međutim sada je poznato da je suzni film mnogo složenije strukture od ove jednostavne shematske, te da suzni film ima površinu sastavljenu od lipidnih komponenata dok su mucinozne molekule raspršene kroz čitavi vodeni sloj u gradijentu koji se smanjuje prema lipidnom sloju (18).

Tako je tanki (3-40 μm) sloj suznog filma sastavljen od vanjskog sloja debljine od oko 15-160 nm koji se sastoji od lipida i interkaliranih proteina, središnje vodene faze pune u vodi topljivih proteina, elektrolita, mucina, te unutarnjeg glikokaliksnog sloja koji je relativno viskozan i s transmembranskim glikoproteinima i mucinima povezuje suzni film i epitelne stanice površine rožnice (19).

Bitnost sadržaja i strukture suznog filma nije samo zbog njegove funkcije, već i stoga što komponentama u svojoj strukturi, suzni film kvantitativno i kvalitativno odražava zdravlje podležećeg tkiva te na taj način može biti koristan pri evaluaciji bolesti kroz objektivnu analizu abnormalnih promjena, pa su suze korištene za otkrivanje biomarkera različitih bolesti (20).

2.1.1. Sastav i funkcija lipidnog sloja

Vanjski sloj suznog filma proizvode tri vrste žlijezda koje se nalaze u očnim vjeđama: tubuloacinarne Meibomove žlijezde koje se nalaze u gornjim i donjim tarzalnim pločama, te uz rub vjeđa unilobularne lojne Zeisove žlijezde i apokrine Mollove žlijezde (21). Od toga su Meibomove žlijezde glavni izvor lipida, te njihova sekrecija sadržava izrazito kompleksnu smjesu raznih polarnih i nepolarnih lipida koji sadržavaju estere kolesterola, triacilglicerole, slobodni kolesterol, fosfolipide, voštane lipide i diestere (22). Navedeni lipidi su raspoređeni tako da se vanjski sloj suznog filma koji ih obuhvaća uobičajeno opisuje kao dvoslojna struktura: nepolarni lipidi stvaraju gornji dio koji je u kontaktu sa zrakom, a polarni lipidi su ispod i stvaraju donji podsloj (23).

Treptanjem se oslobađa sadržaj Meibomovih žlijezdi, te kako je mehanizam otpuštanja sadržaja žlijezde holokrin, stanica u cijelosti sudjeluje u izlučivanju i postaje dio sekreta (24). Osim tog mehaničkog poticaja na lučenje, smatra se da hormonalna kontrola ima bitnu ulogu u regulaciji lučenja lipidnih komponenata, poglavito cirkulacija androgena (što ovisi i o spolu), koji mijenjaju kakvoću i količinu izlučenih lipida (25, 26). Stoga ne čudi da deficijencija androgena zbog smanjivanja u njegovoj sintezi (bilo zbog starenja, menopauze, uzimanja anti-androgene terapije) dovodi do disfunkcije Meibomovih žlijezda i posljedično evaporativnog suhog oka (26).

Naime, do evaporativnog suhog oka dolazi ako lipidni sloj ne obavlja svoje funkcije. Kao što je vidljivo u nazivu poremećaja, dolazi do evaporacije – jedna od uloga lipidnog sloja je da štiti podležeću vodenu komponentu suznog filma od isparavanja (27). Nije samo fizička barijera vodenom sloju kako bi se usporila njegova evaporacija,

nego djeluje i zaštitnički, jer dobro strukturirani lipidni sloj može zarobiti male čestice poput mikroorganizama, peludi i drugih organskih tvari te na taj način neće doći do daljnjeg prodiranja, bit će izolirani bez štetnih posljedica za organizam (28). Osim toga, stabilizira suzni film kako se on ne bi prelijevao preko vjeđe tijekom treptaja ili kontaminirao kožnim lipida koji nisu istog sastava kao u suznom filmu (29, 30). Iz navedenog je vidljivo da su funkcije lipidnog sloja mnogobrojne, te da ovise o raznim faktorima od kojih na sve nije moguće utjecati.

2.1.2. Sastav i funkcija vodenog sloja

Sastav vodenog sloja dirigira glavna suzna žlijezda koja se nalazi u vanjskom gornjem orbitnom kvadrantu u lakrimalnoj fossi, te je aponeurozom podizača gornje vjeđe podijeljena na dva dijela, veći orbitni i manji palpebralni dio (17). Osim nje, komponentama vodenog sloja također doprinose akcesorne Krausove i Wolfringove žlijezde koje se nalaze perilimbalno na bulbarnoj spojnici i unutar forniksa na tarzalnoj spojnici (17, 31). Lokacije žlijezda su bitne jer veći, orbitni dio glavne suzne žlijezde daje izvodne kanaliće koji prolaze kroz manji palpebralni dio žlijezde, te ako se odstrani palpebralni dio žlijezde, ostajemo bez sekrecije čitave glavne suzne žlijezde, dok akcesorne žlijezde i dalje nastavljaju pravilno bazalno lučiti vodeni sloj suznog filma (32).

Za sadržaj izlučevina suznih žlijezdi nije bitan samo njihov tubuloacinarni dio, već i intersticijalno tkivo koje je prepuno eozinofilima, limfocitima, makrofazima i plazma stanicama, od kojih plazma stanice pridonose sadržaju kroz IgA antitijela koje proizvode i time poboljšavaju obrambenu sposobnost suza (33).

Osim komponenata koje daju antibakterijska svojstva, u sastav žlijezde luče i elektrolite i brojne proteine. Uz žlijezde, konjunktivalni epitel je još jedan izvor elektrolita u vodenom sloju suza (34). Unutar suzne žlijezde, izlučevina se proizvodi u dvije faze, prvo dolazi do sekrecije primarne tekućine u početnoj regiji acinusa koja ima svojstva izotoničnog ultrafiltrata plazme, a kasnije prolaskom kroz duktalne elemente, tekućina se obogaćuje kalijevim kloridom (35). Tako u sadržaju dobivamo ione natrija, kalija, magnezija, kalcija, klorida, bikarbonata i fosfata. Oni značajno doprinose osmolarnosti suza, koji je bitan dijagnostički parametar kojim se dijagnosticira suho oko, ocjenjuje stupanj težine kliničke slike i prati odgovor na terapiju (36, 37).

Za razliku od elektrolita, proteini u suzama su veoma heterogeni i imaju brojne uloge. Smanjivanjem površinske napetosti omogućavaju suznom filmu da se ravnomjerno rasprostrani preko rožnice i konjunktivalnih površina, te ih na taj način podmazuje. Proteini također imaju i puferska svojstva čime održavaju ekvilibrij suznog filma i kontroliraju osmotsku ravnotežu (38). 2006. godine se identificirao 491 protein u suzama, od kojih ću spomenuti samo svojstva glavnih suznih proteina što obuhvaća lipokalin, lipofilin, lizozim, laktoferin, serumski albumin i sekretorni imunoglobulin A (39).

Lipokalin je značajan protein u suzama i ima veliko mjesto za vezivanje koje mu omogućava da se veže za raznoliki i široki niz lipofilnih molekula čime stabilizira suzni film. Ima niz raznolikih pretpostavljenih funkcija u suzi, uključujući reguliranje viskoznosti suza, vezivanje i otpuštanje lipida, inaktivaciju endonukleazne virusne DNA, vezivanje mikrobnih siderofora, upotrebu kao biomarker za suho oko, te posjedovanje protuupalne aktivnosti. Lipofilin također ima slična svojstva. (40)

Na lizozim otpada 20–30% od svih proteina, i u bazalno i refleksno lučenim suzama (41). Navedeni protein katalizira hidrolizu peptidoglikanskog kostura u staničnoj stijenki Gram pozitivnih bakterija pri čemu bakterija više ne može održavati svoj osmotski okoliš te na taj način dolazi do njegovog antibakterijskog djelovanja (42). Smanjenje u količini lizozima i lipokalina u suzama je osjetljivi pokazatelj zahvaćenosti suznog sustava u Sjögrenovom sindromu (43).

Laktoferin ima visoki kapacitet vezivanja dvovalentnih kationa, te na taj način sprječava dostupnost bakterijama esencijalnih nutrijenata za rast i proizvodnju nekih toksina, a usto djeluje i kao kationski detergent pri čemu narušava integritet stanične membrane bakterija (44). Utvrdilo se da je dobar biljeg oštećenja površine oka jer negativno korelira s Rose bengalskim bojanjem (45). Međutim, ukazalo se je da je njegova razina smanjena u evaporativnom suhom oku i bez prisutnih defekata u epitelu (46).

Albumin u suzama se koristi kao dijagnostički marker očnog inzulta i upale, ali ostaje pitanje je li njegova prisutnost u suzama popratna ili adaptivna reakcija. Albumin je sastavom identičan serumskom albuminu kako u suze dolazi prelaskom krvno-suzne barijere, te će stoga posljedično njegove koncentracije biti više ako je prisutna upala koja dovodi do veće vaskularne permeabilnosti (47).

IgA je prevladavajući imunoglobulin u suzama, te vezan uz antigenski fragment koji se naziva sekretornom komponentom, je ključni lokalni obrambeni mehanizam oka (48). Osim IgA, u oku su prisutne sve klase imunoglobulina (IgD, IgE, IgG i IgM). Studije su pokazale da je zastupljenost imunoglobulina različit u suzama osoba koje boluju od suhog oka pri usporedbi sa zdravim osobama (49).

U suzama su također prisutni razni enzimi i metaboliti poput glukoze i uree (50). Prilikom hipoksičnog stresa, npr. tijekom spavanja, razina laktat dehidrogenaze raste zbog anaerobnog metabolizma površine oka pri zatvorenom oku, te se stoga njezin omjer s malat dehidrogenazom (čija se razina pritom ne mijenja) koristi kao indeks hipoksičnog stresa rožnice (51).

Osim kvalitete izlučevina suznih žlijezda, bitna je i kvantiteta lučenja koja je regulirana živcima. I suzna i Meibomove žlijezde su eferentno parasimpatički i simpatički inervirane, dok su rožnica i rubovi vjeđa (posebice gusto) inervirane aferentnim trigeminalnim živcima. Time se zatvara refleksni luk koji prilagođava izlučivanje suza dnevnim potrebama. (34) Naime, glavna suzna žlijezda je ta koja dovodi do refleksne sekrecije suza, što je moguće potaknuti centralnom stimulacijom (govorimo o retinalnoj stimulaciji intenzivnim svjetlom ili nekim od psihogenih čimbenika poput emotivne uzrujanosti) ili perifernom stimulacijom ogranaka trigeminusa (31).

Često može doći do nadražaja površine oka bilo kemijskim, mehaničkim ili termalnim podražajem, te svojom sekrecijom vodeni sloj suza ispire strana tijela, toksine i epitelne ostatke, a usto i opskrbljuje kisikom i nutrijentima podložeće avaskularno rožničko tkivo (34).

2.1.3. Sastav i funkcija mukoznog sloja

Sastav mukoznog sloja čine mucini, glikozilirani glikoproteini velike molekulske mase koji u svojoj građi imaju slijed aminokiselina bogatih serinom i treoninom na kojima su mjesta za O-glikozilaciju, te im visok sadržaj šećera poboljšava imunološka svojstva, svojstva hidrofilnosti i stanične adhezije (52, 53). Izvori mucina su vrčaste

stanice konjunktive, ne-vrčaste epitelne stanice konjunktive koje ih luče kroz mukozne ekskretorne vezikule i Henleove kripte u forniksima (54).

Vrčaste stanice konjunktive su primarni izvor mucina, te su apokrine i unicelularne. Ima ih približno 1.5 milijuna i su najvećim dijelom smještene na nazalnoj bulbarnoj spojnici (55). Nisu izravno inervirane, ali konjunktiva jest, te se smatra da na taj način neurotransmiteri stižu do vrčastih stanica koje su stoga u stanju refleksno reagirati na površinske iritanse, traumu i sl. (56).

Osim različitih mjesta na kojima se proizvode, razlikujemo i različite tipove mucina. Unatoč svojoj heterogenosti, mucini se mogu podijeliti prema funkciji na usidrene uz membranu ili topljive koji formiraju gel (57). Vrčaste stanice interkalirane u stratificiranom epitelu konjunktive izlučuju MUC5AC, veliki mucin koji formira gel, čija je smanjena razina povezana sa suhoćom očiju i smanjenom stabilnosti suznog filma u sindromu neosjetljivosti na androgene (58, 59). Dolazi do destabilizacije suznog filma jer se MUC5AC udružuje s transmembranskim mucinima i oblikuje mukozni sloj koji je osnovica za oblikovanje stabilne strukture suza (57). Ne-vrčaste apikalne stanice stratificiranog epitela konjunktiva luče transmembranske mucine koji stvaraju gusti sloj glikokaliksa na površini oka interakcijom s podložećim epitelom. Navedeni mucini sudjeluju u stvaranju hidrofilnog pokrivača koji prekriva glikokaliks i površinu oka te na taj način čiste očnu površinu od stranih tijela i čestica, ali čine i barijeru koja sprječava vezivanje patogena na očnu površinu (58, 60). Njegova svojstva viskoelastičnosti mu omogućavaju širenje površinom oka u cilju prekrivanja površinske nepravilnosti i/ili oštećenja (61). Osim toga, brojni topljivi mucini difundiraju kroz cijeli vodeni sloj i svojim svojstvima hidratiziraju i podmazuju očnu površinu, te stvaraju molekularnu sredinu koja

održava anti-adhezivna svojstva između stanica očne površine i konjunktive tijekom treptanja (60).

Međusobna interakcija transmembranskih i slobodnih mucina je potrebna za stabilnost suznog filma, te bi indukcija sekrecije mucina mogla poboljšati njegovu stabilnost. Poznato je da se ekspresija i glikozilacija mucina mijenja u keratinizirajućim bolestima očne površine (62). Nekoliko studija je predložilo da hiperosmolarnost suza koja nastaje zbog smanjene proizvodnje vodene komponente suza ili pretjerane evaporacije uzrokuje promjene u sloju mucina i na taj način pogoršava simptome suhog oka (63). Nove spoznaje i znanstveni napredak u tom području bi mogao doprinijeti unaprijeđenju liječenja suhog oka.

2.2. Svojstva, parametri i dinamika suznog filma

Iz navedenih elemenata koji sačinjavaju suzni film, vidljivo je da je dinamične strukture, kompleksne prirode i funkcije. Njegove komponente su snažno međuovisne i definiraju odnos s podložećim očnim tkivom. Tako ne čudi da manjkavost jednog segmenta suznog filma dovodi do ispada funkcije i poremetnje strukture što na kraju dovodi do simptoma i znakova povezanih uz suho oko. Visoko specijalizirana i pažljivo strukturirana kvantitativna i kvalitativna svojstva moraju se održavati u ravnoteži kako bi vidni sustav ostao zdrav i funkcionalan (33).

Prisutnost zdravog suznog filma je važna zbog nekoliko razloga. Popunjavanje malenih nepravilnosti u epitelu rožnice osigurava savršenu, glatku i pravilnu optičku površinu (64). Često se ne uzima u obzir da je upravo suzni film prva ploha na kojoj se lomi zraka svjetlosti, te da na refrakciju zapravo najviše utječe razlika u refraktornim

indeksima između zraka i suznog filma, a ne zraka i rožnice (65). Primijećeno je da pacijenti koji boluju od suhog oka imaju veće optičke aberacije u usporedbi s ispitanicima zdravih očiju, do čega dolazi zbog pucanja suznog filma i dovodi do smanjenja kvalitete slike na mrežnici i posljedične percepcije zamućene slike (66).

Osim mehaničke uloge suznog filma, ispiranja stranih tijela i podmazivanja, bitan je i njegov osmotski gradijent, jer se upravo zbog osmotskog tlaka voda i nutrijenti poput glukoze i kisika kreću između rožnice i suznog filma. Abnormalnosti suznog filma, bilo da govorimo o manjku volumena ili promjene u sadržaju, u krajnjoj liniji utječu i na prozirnost rožnice i posljedično kvalitetu vida (67).

Tijekom kliničkog pregleda, najvažniji dio suznog filma jest onaj koji pokriva površinu oka izloženu okolišu, prekornealni suzni film. Prosječna debljina suznog filma na izloženoj površini oka okolišu varira i iznosi otprilike 9 μm neposredno nakon treptaja, pa sve do 4 μm prije sljedećeg treptaja. Suzni film najtanji je neposredno uz suzni menisk (68, 69). Bazalna proizvodnja suza iznosi između 1 i 2 μl/min sa stopom obrtaja suza (*tear turnover rate*) od otprilike 16% po minuti u normalnih ispitanika što bi značilo da se u potpunosti izmijene za oko 6 minuta (68, 70). Većina istraživača nije pronašla diurnalnu varijaciju u bazalnoj proizvodnji suza (71). Normalna pH vrijednost suza iznosi između 7.14 i 7.82 s prosječnom vrijednosti sličnoj pH plazme oko 7.4–7.5 (72). Osmolalnost, koja se definira kao broj otopljenih čestica u jednom kilogramu otopine, se povisuje u suhom oku te je preko normalnih 312 mOsm/kg (73).

Suze se eliminiraju na nekoliko načina: ekskretornim sustavom, evaporacijom i konjunktivalnom apsorpcijom (33). Ekskretornim sustavom se suze dreniraju u odvodni sustav preko suznih punkta. Pritom donji suzni kanalić drenira čak do četiri puta veću

količinu suza nego gornji. Razlog zbog kojeg suze kreću prema suznim punktima jest treptanje, jer je orbikularni mišić čvršće fiksiran na nazalnom hvatištu i prilikom kontrakcije temporalni dio povlači lateralni zid suzne vrećice što ju širi i stvara negativni tlak koji aspirira suze. Prilikom relaksacije nakon treptaja suzna vrećica kolabira, što pomiče akumulirane suze dalje u nazolakrimalni kanal. (64)

Malena količina suza se pasivno gubi zbog evaporacije. Stoga bi točnije evaporativno suho oko bilo nazivati hiperevaporativnim jer i u normalnim uvjetima imamo određenu razinu evaporacije suznog filma (74). Normalne vrijednosti brzine evaporacije suza variraju ovisno o metodama mjerenja (75, 76). Što je invazivnija metoda, to je iznosom veća izmjerena brzina evaporacije jer se disruptira i destabilizira suzni film te lipidni sloj više ne može štititi podležeću vodenu fazu od evaporacije. Značajne promjene u brzini evaporacije nisu se ustvrdile prilikom uspoređivanja po spolu ili starijoj dobi (76). Međutim, ustvrdilo se da je evaporacija suza najniža pri otvaranju oči prilikom buđenja, te u kratkom vremenu nakon otvaranja oči se stabilizira i postigne određenu konstantnu razinu (77). Evaporacija suza se povećava u patološkim stanjima, bilo da je mukozni sloj poremećen kao u okularnom pemfigoidu, vodena komponenta manjkava kao pri hiposekretivnom suhom oku ili lipidni sloj deficijentan kao pri disfunkciji Meibomovih žlijezda (76, 78, 79). Stopa evaporacije suznog filma je u rasponu između 1.4 i 39.3x10^7 g/cm2/s (80).

Vrijednosti do 2.0µl/min se predlažu za gubitak suza nazolakrimalnom i konjunktivalnom apsorpcijom (81).

3. Dijagnostičke metode pri pregledu suznog filma

Pojavnost simptoma suhog oka je toliko učestala da bi detekcija i razlikovanje abnormalnosti suznog filma trebala biti briga svakog kliničara. Disfunkcija suznog filma je promatrana iz brojnih pogleda te su se nastojali sveobuhvatno navesti znakovi važni prilikom dijagnoze tog stanja (82, 83):

1. Oskudan ili nepravilan suzni menisk
2. Pretjerana prisutnost detritusa u suznom filmu
3. Pucanje suznog filma prije slijedećeg treptaja
4. Produkcija hiperosmotskih suza
5. Abnormalnost ili odsustvo površinskog lipidnog sloja
6. Abnormalni ili neadekvatni mukozni sloj
7. Prisustvo poremećaja epitela oka

Čimbenici koji dovode do produkcije abnormalnog suznog filma su brojni i uključuju navedene:

1. Insuficijentna lakrimacija
2. Povišena evaporacija i spora izmjena suza
3. Povišena polarnost sekrecije Meibomovih žlijezda
4. Abnormalan sastav suznih proteina
5. Nedovoljno često treptanje
6. Neodgovarajuća opskrba mucinima i mukoznim slojem
7. Primarni poremećaj površine oka

Neki od navedenih znakova se mogu uočiti prilikom rutinske kliničke opservacije koristeći ne-invazivne metode ili jednostavne testove koji su dostupni kliničaru. Velik broj kliničkih, eksperimentalnih i istraživačkih metoda se razvilo kako bi se proučio suzni film i njegove brojne sastavnice. U ovom radu ću dati pregled relevantnih metoda koje mogu primijeniti kliničari tijekom pregleda kako bi poboljšali pregled suznog filma i detektirali suho oko. Svaki pregled uobičajeno počinje anamnezom i utvrđivanjem simptoma korištenjem niza testova kako bi se utvrdila vrsta disfunkcije suznog filma i ocjenila težina oštećenja površine oka. Cilj evaluacije simptoma jest odabir efektivne terapije za pacijenta. (33)

3.1. Anamneza i subjektivni simptomi

Prije ikakvog pregleda je potrebno ustvrditi prisutnost i prirodu simptoma, te njihova prisutnost i status se mora evaluirati kako bi se dalje mogao pratiti utjecaj liječenja. Simptomi variraju po vrsti i težini ovisno o nestabilnosti suznog filma i posljedičnog oštećenja površine oka. Navedeni simptomi uključuju:

1. Osjećaj pečenja u očima: u marginalnim slučajevima može doći do neugodnog osjećaja zbog hipertoničke promjene u suznom filmu
2. Suzenje oka: može biti prisutno kao refleksna reakcija i protektivni mehanizam zbog utjecaja okoline (od niske relativne vlažnosti zraka, dima i slično) i vezan uz pucanje suznog filma
3. Osjećaj iziritiranih očiju rano ujutro nakon buđenja: zbog slabije lubrikacije očiju noću ili spavanja s potpuno nezatvorenim očima, također zbog prelaska

na anaerobni metabolizam rožnice, moguće je da niži pH podražuje površinu oka

4. Mukozni iscjedak (krmeljaste oči): može ukazivati na nestabilnost mukoznog sloja i sastava mucina što uzrokuje njegovu posljedičnu dehidraciju
5. Osjećaj stranog tijela: zbog nepravilne lubrikacije, treba se uzeti s oprezom jer može ukazivati na teži oblik disfunkcije suznog filma i izrazito suho oko
6. Suhoća: može se prepoznati kao osjećaj grebanja i pijeska u očima, znak je hiposekrecije vodene komponente suza
7. Fotofobija: uslijed ponavljane, kronične iritacije površine oka
8. Zamućenje vida: zbog nepravilnosti u suznom filmu, jer površina oka nije ravnomjerno lubricirana
9. Bol: ako je prisutno dublje epitelno oštećenje (33)

Navedene simptome procjenjujemo na temelju upitnika. Upitnici su jednostavni za primjenu i ponovljivi, te je njihovim korištenjem moguće stupnjevati simptome pacijenata i procijeniti na temelju njihovog subjektivnog osjećaja je li došlo do kakve promjene nakon primijenjene terapije. Postoji široki dijapazon upitnika koji se koriste.

OSDI (Ocular Surface Disease Index) upitnik se sastoji od 12 pitanja, pri čemu odgovor na svako donosi od 0 do 4 bodova, ovisno o tome koliko često pacijent osjeti tegobu. Ovisno o zbroju bodova (apscisa) i broju odgovorenih pitanja (ordinata), grafički se odčitava odgovor iz slike te se pacijent stavlja na mjesto u rasponu težine disfunkcije suznog filma od normalnog oka, blagog, umjerenog i izrazitog suhog oka. (84)

Pitanja koja se postavljaju se odnose na tegobe u prethodnom tjednu te su redom:

1. Jeste li doživjeli nešto od navedenog:
    a. Oči osjetljive na svjetlost?
    b. Oči koje imaju osjećaj žuljanja?
    c. Bolne ili nadražene oči?
    d. Zamućen vid?
    e. Slab vid?
2. Jesu li Vas problemi s očima ograničili u obavljanju navedenih aktivnosti:
    a. Čitanju?
    b. Noćnoj vožnji?
    c. Radu na računalu ili bankomatu?
    d. Pri gledanju televizije?
3. Jesu li Vam navedene situacije stvarale očnu neudobnost?
    a. Vjetrovito vrijeme?
    b. Okoliš s niskom relativnom vlažnosti zraka (jako suh)?
    c. Klimatizirane prostorije? (84)

Unutar OSDI upitnika imamo 3 podskale koje se mogu podijeliti na vidnu funkciju, očne simptome i okolišne okidače. Pouzdanost testiranja pacijenta upitnikom je analizirana Cronbach alpha koeficijentom te je bila dobra do odlična za cijeli upitnik i svaku podskalu, pri čemu je pouzdana i ponovljivost testa. Time se zaključilo da je OSDI validan i efektivan upitnik zbog svoje osjetljivosti i specifičnosti jer se učinkovito mogu prepoznati zdravi od pacijenata koji pate od blagog, umjerenog ili izrazitog suhog oka. (84) Kada su analizirani rezultati svih pacijenata skupa, ustanovljeno je da OSDI rezultati ne koleriraju dobro s tradicionalnim objektivnim kliničkim mjerenjima suhog oka

(kao što je Schirmerov test). To je u skladu s ranijim istraživanjima u kojima se također nije uspjela pronaći čvrsta korelacija između objektivnih kliničkih znakova suhog oka i simptoma pacijenata. (8) Do navedenog nedostatka korelacije može doći jer zbog heterogenih skupina disfunkcije suznog filma pacijenata koji boluju od suhog oka te mjere nemaju dovoljnu osjetljivost za hvatanje cijelog niza abnormalnosti površine oka i suznog filma koji proizvode tipične suhe simptome oka. OSDI je umjereno korelirao s kliničkim znakovima među pacijentima sa suhim okom zbog deficijencije vodene komponente. (84)

Prema I. Petričeku, specijalistu oftalmologije i subspecijalistu prednjeg segmenta oka, pri dijagnostici disfunkcije suznog filma, bitno je postaviti navedena pitanja kako bi se adekvatno procijenili simptomi i težina bolesti:

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.)

Navedena komprehenzivna i detaljna analiza pacijentovih tegoba može dovesti do boljeg razumijevanja i usmjeriti kliničara u čemu je izvor disfunkcije suznog filma, te mu omogućiti da dođe do bitnih informacija koje će ga usmjeriti na daljnje pretrage i liječenje pacijenta.

3.2. Pregled na biomikroskopu

Rutinski pregled na biomikroskopu pruža neprocijenjive informacije i omogućava izvedbu sljedećih testova:

1. Pregled i procjena suznog meniska
2. Prisustvo nabora spojnice paralelnih s rubom vjeđe (Lid Parallel Conjunctival Folds – LIPCOF)
3. Pregled lipidnog sloja suza metodom interferencije
4. Pregled rubova vjeđa, trepavica i žlijezda na patološke znakove abnormalnosti ili opstrukcije
5. Procjena lokalizirane konjunktivalne hiperemije korištenjem ljestvice kako bi se stupnjevao intenzitet i omogućila ponovljivost i usporedba dobivenih rezultata
6. Bojanje vitalnim bojama (fluorescein, bengalsko crvenilo, lisamin zeleno) kako bi se ustanovilo zdravlje površine oka
7. Test vremena pucanja suznog filma (Tear break-up time test – TBUT)

8. Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma (Non-invasive tear break-up time test – NITBUT)

Navedene pretrage možemo podijeliti na invazivne i neinvazivne ovisno o tome da li manipuliraju površinom oka, tj. u njega nešto ukapavaju ili stavljaju. (33)

3.2.1. Pregled i procjena suznog meniska

Rezervoar suza ili menisk se formira uzduž donje i gornje vjeđe. Procjenjuje se da se do 90% volumena suza nalazi u gornjoj i donjoj marginalnoj suznoj traki, suznom menisku, s tim da je Norn 1965. izmjerio kako je 25% od ukupnog volumena preokularnog suznog filma na površini oka, a ostatak u suznim meniscima (85). Ukupni volumen suza unutar palpebralnog otvora se procjenjuje na 7 do 10 µl (86). Svaki menisk je ograničen na strani vjeđe muko-kutanom granicom, dok se na strani rožnice razgraničuje od preokularnog suznog filma zonom najtanjeg dijela suznog filma koji se naziva „crnom linijom“, vidljivom pri bojanju fluoresceinom (87). Preko te linije ne dolazi do difuzije fluoresceina (88, 89). Oblikovanje suznog meniska ovisi o ravnoteži između negativnog tlaka zbog njegove konkavne površine i hidrostatskog tlaka zbog visine suznog filma, tj. količine tekućine u menisku (89). Pregled „crne linije“ na biomikroskopu, zakrivljenosti meniska i njegove nepravilnosti može pomoći pri postavljanju dijagnoze suhog oka jer su polumjer, visina i površina meniska značajno manji u pacijenata sa suhim okom nego u zdravih ispitanika (90, 91). Lakše je proučavati donji menisk, te se urednom morfologijom smatra njegov koveksitet na očnoj strani kod rožnice, konkavitet centralno, te opet konveksitet u kontaktu na rubu s vjeđama (92). Patološki nalaz uključuje menisk morfologije koja odstupa od navedene:

oskudan menisk s područjima diskontinuiteta, te visina meniska manja od 0.1 mm uz oštro definiranu „crnu liniju'“ (82, 93). Povišena zakrivljenost je znak smanjenog volumena i hidrostatskog tlaka što inducira lokalnu disrupciju suznog filma (82).

3.2.2. Pregled lipidnog sloja

Bez obzira na to što se ustanovilo da je lipidni sloj najbitniji parametar pri dijagnozi evaporativnog suhog oka, ne postoji metoda izravne vizualizacije lipidnog sloja suza koja je dio rutinske kliničke prakse jer su uređaji za njegov pregled suza skupi, te se Tearscope koji je služio za procjenu lipidnog sloja metodom interferometrije više ne proizvodi (94).

I. Petriček je stoga izradio ručni uređaj za pregled lipidnog sloja suza koji se pokazao jednako pouzdanim kao i Tearscope, no zbog svoje male veličine i pristupačne cijene se pokazao bitno praktičnijim i pristupačnijim, što bi mogao biti razlog da instrument zaživi u svakodnevnoj kliničkoj praksi (95).

3.2.3. Prisustvo nabora spojnice paralelnih s rubom vjeđe (LIPCOF)

Na konjunktivi se uz donji rub vjeđe nalaze nabori koji su paralelni s njom (Lid Parallel Conjunctival Folds – LIPCOF). Primijetilo se da prisustvo navedenih nabora ukazuje na probleme površine oka zbog deficijentnog suznog filma, te se s obzirom na njihovo prisustvo stupnjuje težina kliničke slike suhog oka.

- Stupanj 0: bez trajnih nabora – nije suho oko
- Stupanj 1: individualni maleni nabori ispod razine normalnog suznog meniska – blago suho oko

- Stupanj 2: višestruki nabori sve do razine normalnog suznog meniska – umjereno suho oko
- Stupanj 3: višestruki nabori iznad razine normalnog suznog meniska – izrazito suho oko

Za postavljanje dijagnoze suhog oka koristeći LIPCOF, statističkom analizom podataka se pokazala negativna prediktivna vrijednost od 75.95%, a pozitivna prediktivna vrijednost je iznosila 93.09%. Pacijenti koji se nalaze u prvom stupnju imaju 15 puta viši rizik bolovanja od suhog oka u usporedbi s nultim stupnjem. (96)

Nije se objasnio mehanizam, ali pretpostavlja se da nabori poremete morfologiju meniska i njegov volumen zbog čega se javljaju znakovi i simptomi suhog oka (33). Kao dijagnostička metoda nije zahtjevna za izvedbu, međutim dosta ovisi o kliničaru koji ju izvodi te ne ukazuje na etiologiju suhog oka.

3.2.4. Pregled rubova vjeđa i ekspresija Meibomovih žlijezda

Pregled vjeđa biomikroskopom je ne-invazivna metoda kojom možemo procijeniti funkciju Meibomovih žlijezda. Hiposekrecija Meibomovih žlijezda može biti uzrokovana opstrukcijom izvodnih kanalića. Poremećaj se zna naći u starijih ljudi ili nakon korištenja retinoida zbog akna. Histopatološke promjene su hipertrofija epitela kanalića i keratinizacija epitela oko otvora kanalića. (97) Prilikom pregleda promatramo donji rub vjeđa gdje se nalaze otvori izvodnih kanalića žlijezda kako bismo potkrijepili dokazima sumnju na njihovu disfunkciju. Neravan rub vjeđa može ukazivati na kroničnu upalu zbog koje je došlo do ožiljkavanja i začepljenja izvodnih kanalića, zbog čega žlijezde više neće moći efikasno obavljati svoju funkciju (98).

Osim ne-invazivnog pregleda, postoji invazivna dijagnostička metoda kojom je moguće procijeniti sekreciju lipida iz Meibomovih žlijezda. Ekspresijom Meibomovih žlijezda je moguće procijeniti je li promijenjena sekrecija i kakva je kvaliteta sekreta. Pritiskom na Meibomove žlijezde, utjecat ćemo na sastav suznog filma te je stoga nju potrebno učiniti nakon određenih pretraga kojima procjenjujemo suzni film.

U pacijenata sa simptomima površine oka ili morfoloških znakova disfunkcije Meibomovih žlijezda (npr. začepljenje izvodnih kanalića), funkcionalnost žlijezda bi trebalo procijeniti pritiskom palca preko centralne trećine donje vjeđe te promatrati sekret. Trebalo bi pritisnuti srednjom jačinom, što naravno ovisi o kliničaru koji obavlja pregled te su danas dostupne i standardizirane metode koje objektiviziraju navedenu sastavnicu pregleda. (99)

Korb i Blackie su razvili metodu pregleda instrumentom pri čemu se primjenjuje standardizirana sila od 1.25 g/mm^2 na srednju trećinu vjeđa površine od otprilike 40 mm^2 što obuhvaća otprilike 8 žlijezda. Primijenjena sila se odabrala kao aproksimacija pritiska primijenjenog vjeđama na očnu jabučicu tijekom spontanog treptanja i onog prilikom namjernog, čvrstog stiskanja pri zatvaranju očiju vjeđama. (100) Ekspresija žlijezda se boduje ovisno o broju od osam žlijezda (obuhvaća trećinu vjeđe, cijela vjeđa ima 24 žlijezde) u kojima je vidljiva sekrecija, neovisno o kvaliteti sadržaja. Navedeno je rezultat doprinosa tekuće sekrecije Meibomovih žlijezda – Meibomian Glands Yielding Liquid Secretion (MGYLS). Prema Korb i Blackieju prosječni iznos MGYLS u donjoj vjeđi kolerira sa simptomima suhog oka te na srednjem dijelu vjeđe iznosi 2.14 +/- 0.13. (101)

3.2.5. Procjena konjunktivalne hiperemije

Primijećena je hiperemija konjunktive vezana uz suho oko koja najčešće obuhvaća istaknute, nježne, horizontalne krvne žile bulbarne konjunktive, pretežito u interpalpebralnoj fisuri gdje je izložena površina oka okolišu. To je dovelo do razvoja sustava za ocjenjivanje promjena (Ora Calibra Dry Eye Redness Scale ili OCDER), a kako bi se spriječila subjektivnost promatrača, razvojem tehnologije, dolazi do razvoja automatizirane analize slika. (102)

Pitanje je hoće li ikad zaživjeti takav automatizirani pristup, no dotad je moguće uvid u stanje površine oka dobiti subjektivnom procjenom kliničara pri čemu se koriste grafičke ljestvice za usporedbu stanja koje opažamo kod pacijenta poput CCLRU ljestvice. Pritom je potrebno paziti na uvjete (npr. rasvjeta) u kojima se odvija pregled kako bismo što bolje mogli procijeniti promjene koje vidimo na pacijentu. (102)

3.2.6. Bojanje vitalnim bojama

Različita bojanja su implementirana u svrhu proučavanja suznog filma u rutinskoj oftalmološkoj praksi. Jedna od uloga bojanja jest detekcija područja u kojima je epitel ugrožen (točkasto bojanje) i prisutnost degeneriranih ili mrtvih stanica. Najčešće korištena bojanja su natrijev fluorescein i bengalsko crvenilo pri čemu se lisamin zeleno može koristiti kao alternativa bengal crvenilu (33). Također se predlaže korištenje mješavine boja pri pregledu, s tim da je mješavina 2%-tnog fluoresceina i 1%-tnog lisamin zelenog odlično jer simultano prikazuje bojanje rožnice i bulbarne konjunktive, te možda zamijeni korištenje individualnih boja (103).

3.2.6.1. Fluorescein

Fluorescein je boja topljiva u vodi žuto-zelene boje koja se ekscitira iluminacijom ultraljubičastim svjetlom koji se u praksi dobiva „kobalt plavo“ filtrom. Za maksimalni efekt, fluorescenciju je potrebno promatrati nakon nekoliko minuta. Fluorescein ne boji mrtve, degenerirane stanice, već se akumulira u intercelularnim prostorima do kojih dolazi zbog diskontinuiteta epitela rožnice. Debljina suznog filma i integritet se procjenjuje na temelju intenziteta boje preko površine oka. Pacijenti sa smanjenim volumenom suza i debljinom suznog filma uobičajeno pokazuju manje intenzitete nakupljanja. Normalni suzni film bi se trebao prikazati kao uniformna zelena pozadina. Njegovo stanjivanje je vidljivo kao pojava pucanja, diskontinuiteta. (104)

3.2.6.2. Bengalsko crvenilo

Bengalsko crvenilo je također boja topiva u vodi, međutim ona boji degenerirane i mrtve stanice te mukozne fibrile (105). Bojanje se prikazuje točkasto niz Marxovu liniju, vjerojatno zbog izražene degeneracije stanica u navedenom području. 1%-tno bojanje se koristi jer ukapavanje peče, pa koncentracije iznad tog dovode do izražene iritacije. Većinom se pri bojanju instilira jedna kap na donji dio konjunktive, te u suhom oku interpalpebralno boji konjunktivu. Iznenađujuće je kako zapravo nije vitalno bojanje, već nakon bojanja stanice izgube vitalnost što se vidi instantnim morfološkim promjenama poput posljedičnog gubitka staničnog motiliteta, odvajanja stanica i njihove smrti. Navedeni intrinzični toksični efekt se pojačava nakon izlaganja svjetlu. Moguće je da se bojanje živih stanica sprječava komponentama u suzama poput mucina i albumina što ukazuje na protektivnu ulogu preokularnog suznog filma, te ako površinski epitel nije

adekvatno zaštićen dolazi do bojanja, te da stoga bojanje nije diktirano kroz vitalnost stanica, tj. količinom mrtvih i degeneriranih stanica. (106)

3.2.6.3. Lisamin zeleno

Ima slična svojstva kao bengalsko crvenilo, ali bez neugodnog osjećaja pečenja. Promatranje kroz crveni filter olakšava pregled pri čemu je ukapavanje 10 µl 1%-tnog bojanja dovelo do najmanje varijabilnosti nalaza među promatračima prilikom evaluacije promjena u suhom oku (107).

3.2.6.4. Interpretacija nalaza

Postoje brojni načini klasifikacije bojanja ovisno o kriteriju koji se uzme u obzir. Danas se često koristi NEI/Industry sustav za ocjenjivanje pri bojanju površine oka fluoresceinom kako bi se postavila dijagnoza disfunkcije suznog filma. Pritom se rožnica dijeli na 5 zona (centralnu, gornju, donju, nazalnu i temporalnu), dok konjunktiva ima 6 zona (i nazalno i temporalno, konjunktiva je podijeljena na gornje paralimbalno, donje paralimbalno i periferno područje). Svakoj zoni, ovisno o tome kakvo je bojanje površine prisutno, dodijelili su četiri stupnja i tim stupnjevima bodove čijim zbrojem dobivamo iznos koji nam ukazuje na težinu disfunkcije suznog filma. (8) Oksfordsku shemu su razvili specifično za kvantificiranje epitelnog oštećenja u suhom oku, te se pri evaluaciji koristi mapa sa serijskim panelima od A do E koji prikazuju težinu promjena (odsutnost, minimalne, blage, umjerene i izražene) kako bi se usporedbom zaključio stupanj promjene na pacijentovom oku (108).

3.2.7. Test vremena pucanja suznog filma (TBUT)

Nestabilni suzni film je jedan od najčešćih nalaza u pacijenata s očnom iritacijom, bilo da je do tog došlo zbog smanjene produkcije vodene komponente suza ili povećane evaporacije kao u disfunkciji Meibomovih žlijezda. Najčešća metoda kojom se procjenjuje stabilnost suznog filma jest test vremena pucanja suznog filma (TBUT), vremenski interval između treptaja i držanja očiju otvorenih do prve pojave suhih zona u prekornealnom suznom filmu nakon instilacije fluoresceina. Naime prekornealni suzni film ne ostaje stabilan dug period vremena. (109) Ako ne trepćemo, suzni film rupturira unutar 15 do 40 sekundi te se suhe zone počinju pojavljivati na rožnici pri čemu se debljina suznog filma smanji za 10% zbog evaporacije (110). Tradicionalno se definira da do disrupcije dolazi jer dio površinskih lipida difundira do površine epitela pri čemu kontaminira mukozni sloj mijenjajući površinsku napetost i davajući hidrofobna svojstva navedenom sloju što pridonosi pucanju suznog filma. Alternativno, pucanje suznog filma se pokreće rupturom mukoznog sloja na najtanjim zonama, pri čemu vodena komponenta dolazi u dodir s izloženim dijelovima epitela. (111)

Test se izvodi tako što se navlažena fluoresceinska traka postavi na bulbarnu konjunktivu i nakon dva do tri treptaja što ravnomjerno rasporedi fluorescein, moguće je pregledati suzni film uz pomoć biomikroskopa i „kobalt plavo“ filtera. Kada se pojavi crno područje u dotad uniformnom obojenju očne površine, navedeno predstavlja rupturu suznog filma, te se vrijeme od otvaranja oka pa sve do te pojave naziva vremenom pucanja suznog filma. (69)

Unatoč tome što se široko koristi, TBUT se kritizira jer je često neprecizan i daje različite rezultate (112). Problem u navedenom pregledu je što ne postoji dogovorena i

standardizirana metoda obavljanja pregleda, te je stoga često neponovljiv i nekonzistentan u svojim rezultatima. Nagađa se da je volumen fluoresceina koji se instilira uzrok tom problemu, jer razlike u količini fluoresceina dovode do produživanja vremena pucanja suznog filma, a jasno je da se korištenjem trakice ne može točno kvantificirati volumen fluoresceina koji se stavio u oko. Međutim pretpostavlja se da je volumen fluoresceina otprilike 17μL što je mnogo veće od ukupnog volumena suznog filma (oko 7μ) te je stoga jasno da se time izazivaju nefiziološki uvjeti koji sami po sebi dovode do poremećaja stabilnosti suznog filma. (113, 114)

Predloženo je korištenje mikropipetora, što opet u kliničkoj praksi nije praktično. Ako se i standardizira količina fluoresceina koje se instilira u oko, ostaje nam dosta parametara na koje ne možemo utjecati. Međutim, unatoč ograničenjima metode, TBUT nam svejedno daje bitne uvide u stanje oka te ima svoju dijagnostičku vrijednost jer je nestabilnost suznog filma bitna komponenta u definiciji i prepoznavanju suhog oka. Provedene su brojne studije u kojima se koristio TBUT na zdravim kontrolama i pacijentima koji boluju od suhog oka. U zdravim kontrolama vrijednosti TBUT-a iznose od 3 do 132 sekundi, s prosječnom vrijednosti od 27 sekundi. (69)

U pacijentima sa suhim očima, TBUT je smanjen na vrijednosti niže od 5 sekundi, ali je interindividualna varijabilnost i dalje visoka (115, 116).

3.2.8. Neinvazivni test vremena pucanja suznog filma (NITBUT)

Kako je konvencionalni TBUT invazivan te se njegovom primjenom djeluje na pouzdanost mjerenja, nastojala se je razviti metoda procjenjivanja vremena pucanja suznog filma koja bi bila neinvazivna i manje utjecala na dobivenu točnost rezultata.

Prednost dobivenih metoda je da ne djeluju na očnu površinu te stoga ne dovode do refleksnog suzenja ili iritacije. U neinvazivnom testu vremena pucanja suznog filma se na površinu rožnice projicira uzorak pravokutne rešetke koja se promatra sve dok ne dođe do pojave distorzije u uzorku, što nam ukazuje na pucanje suznog filma. (117)

NITBUT nije u širokoj kliničkoj primjeni jer su za izvedbu potrebni skupi instrumenti, te stoga ta tehnologija nije često dostupna. Kada se mjere na istom uzorku, TBUT i NITBUT slabo koleriraju, te je NITBUT po vrijednostima značajno duži. (118)

Srednje vrijednosti NITBUT testa u zdravih ispitanika su oko 11 sekundi, te prema Mengheru dolazi do 30%-tnog smanjenja vremena prilikom usporedbe pacijenata koji boluju od suhog oka sa zdravim ispitanicima (117, 119).

3.3. Ostale dijagnostičke metode pri pregledu suznog filma

3.3.1. Schirmerov test

Schirmerov test je jedan od najdugovječnijih testova u kliničkoj praksi prilikom dijagnoze suhog oka. Pri dijagnozi se koristi trakica filter papira koja je duga 35 mm, a široka 5 mm. Postavlja se u donji forniks oka na udaljenost od otprilike jedne trećine duljine palpebralnog otvora od temporalnog kantusa, tako što se kraj previne u duljini od 5 mm. Postavljanje trakice dovodi do iritacije i refleksnog suzenja te stoga postoji varijanta provođenja testa s primijenjenom topikalnom anestezijom. (120) Test počiva na svojstvu da dobar suzni menisk djeluje kao rezervoar iz kojeg se tekućina može apsorbirati na papir i na taj način procijeniti je li vodena komponenta deficijentna (33).

Rezultat koji dobijemo nakon što je trakica stajala u oku pet minuta se ovako tumače:

- >10 mm navlažene trakice filter papira je uredan nalaz
- 10-5 mm je granični nalaz
- <5 mm navlažene trakice filter papira je znak patologije i bolesti suhog oka

Prilikom izvedbe testa, pacijent bi trebao što rjeđe treptati. (121)

U praksi se provodi više varijacija Schirmerovog testa: bez anestetika, s anestetikom, pri otvorenim/zatvorenim očima i uz nazalnu stimulaciju (120).

Kako bismo dobili što objektivniji nalaz i eliminirali refleksno suzenje, koristi se varijanta s primjenom 0.5%-tnog proparakaina (koji ima bolja svojstva od 4%-tnog kokaina koji se također može koristiti pri anesteziji) (122). Potrebno je ukapati po jednu kap anestetika u oba oka te Schirmerovim trakicama pokupiti višak tekućine nakon čega se nova trakica postavlja i pacijent miruje sa zatvorenim očima 5 minuta nakon čega se odčitava test (123). Na taj način smo eliminirali refleksnu komponentu suzenja, te mjerimo samo bazalnu sekreciju suza. Naravno, u praksi to nije savršeno, te svejedno dolazi do određene razine refleksnog suzenja. (124)

Imamo i drugu krajnost u provedbi testa, ako stimuliramo nosnu sluznicu vatnim štapićem, možemo mjeriti i maksimalnu sekreciju suza (120).

Schirmerov test ovisi o dosta komponenata te je jasno da je nepouzdana metoda koja nije egzaktna i teško je ponovljiva što se tiče reprezentativnosti rezultata. Provodi se u brojnim varijantama što također otežava standardizaciju i usporedbu podataka, te je upitna njezina vrijednost pri evaluaciji suhog oka jer je pitanje što nam rezultati govore pri procjeni marginalnog i blagog suhog oka. Međutim, ako je vodena komponenta izraženo deficijentna, to će biti vidljivo i u rezultatima testa te je moguće razlikovati hiposekretivno suho oko od evaporativnog.

3.3.2. Test grananja suza (tear ferning test)

Ovisno o sastavu suza, suze će se drukčijim uzorkom osušiti na stakalcu. Staklenom kapilarom uzmemo uzorak suza s površine oka, te ga prenosimo na stakalce na kojem ga ostavimo da se osuši na sobnoj temperaturi. Prilikom pregleda na mikroskopu, vidjet ćemo različiti uzorak osušenih proteina poput grananja paprati, po čemu je test i dobio ime. Osušene suze koje potječu iz suhog oka imaju manje razgranatih uzoraka. (125)

Iako je metoda jednostavna, jeftina i brza za izvedbu, vidljivo je po izvedbi testa da je to dosta subjektivna metoda i ovisi o iskustvu kliničara. Također ne postoje dovoljno dobro standardizirane ljestvice za tumačenje navedenih promjena, ali prilikom evaluacije keratokonjunktivitisa u Sjögrenovom sindromu se uvidjelo da ima visoku osjetljivost (92%) i specifičnost (75%) (126).

3.3.3. Evaporimetrija

Već sam spomenula kako se dio suza pasivno gubi evaporacijom koja je izraženija u evaporativnom tipu suhog oka. Nepostojanje preciznog, jeftinog i jednostavnog za upotrebu dijagnostičkog instrumenta sprječava kliničare pri mjerenju brzine evaporacije kao dijagnostičkog testa za evaporativno suho oko. Današnjim uređajima za mjerenje brzine evaporacije je često mana nepotpuno uzimanje u obzir i eliminacija okolišnih čimbenika, poput protoka zraka, relativne vlažnosti i temperature okoline. (127)

3.3.4. Mjerenje osmolarnosti suza

Što se tiče osmolarnosti suza u oku, 316 mOsmol/L i više ukazuje na hiperosmolarnost i suho oko. Pri čemu je ta vrijednost imala osjetljivost od 59%, a specifičnost je iznosila 94%. (128) Osmometar je uređaj kojim se mjeri osmolarnost suza, jednostavan je za korištenje, ali skup te se stoga još ne viđa u široj kliničkoj upotrebi.

3.3.5. Meibometrija

Funkcija Meibomovih žlijezda se može procijeniti koristeći meibometriju. Pritom se količina lipida mjeri fotometrijski tako da se uređaj prisloni na srednju trećinu ruba donje vjeđe. U usporedbi s kontrolama, razine lipida u vjeđama u pacijenata s disfunkcijom Meibomovih žlijezda su bile snižene u usporedbi s pacijentima koji imaju hiposekrecijsko suho oko. Metoda brzo i efikasno daje rezultate koji su dijagnostičke vrijednosti s obzirom na uzrok suhog oka, ali je mana cijena instrumenta i što se vrijednost mjerenja na samo jednom dijelu ruba vjeđe i u samo jednom trenutku ne može ekstrapolirati na cijele vjeđe oba oka i na duži vremenski period. (129)

4. Zaključak

4.1. Korištenje testova u praksi

Pri pravilnoj dijagnostici suhog oka, potrebno je primijeniti više metoda kako bi se evaluiralo stanje pacijenta. Vidjeli smo mane i prednosti određenih dijagnostičkih metoda, te ostaje pitanje koje se u praksi zbilja koriste i koje bi se trebale koristiti. Kako bi ustvrdio koje testove oftalmolozi i optometričari koriste u dijagnostici prilikom dijagnoze suhog oka i disfunkcije suznog filma, Korb je proveo istraživanje i načinio upitnik s dva pitanja:

- Kad biste mogli koristiti samo jedan test pri dijagnostici suznog filma i suhog oka, koji bi to test bio?
- Koji testovi bi bili Vaš drugi, treći i četvrti izbor?

U upitniku je sudjelovalo sve skupa 36 optometričara i 41 oftalmolog iz SAD-a, Kanade, Velike Britanije, Švicarske, Italije, Australije i Japana. (176)

Rezultati su pokazali da od svih testova prvi izbor je najčešće bila anamneza (28%). Sljedeći prvi izbor je bio TBUT (19%), dok je treći po redu najčešći prvi izbor bilo bojanje fluoresceinom (13%), a četvrti najčešći prvi izbor bojanje bengalskim crvenilom (10%). Schirmerov test kao prvi test izbora je izabralo tek 9% ispitanika, ali je on bio najčešće zstupljen u izboru testova (62% ispitanika ga je odabralo).

Od ukupnog broja ispitanika, 49% koristi 4 testa, 16% 3, dok je 25% ispitanika izjavilo da koristi čak 5-10 testova u dijagnostici suhog oka. (130)

Kao zaključak svega možemo navesti da:

1. Ne postoji jedinstveni test koji pouzdano može dijagnosticirati sve poremećaje i disfunkcije suznog filma
2. Ne postoji zlatni standard pri dijagnosticiranju disfunkcije suznog filma
3. Nije postignut dogovor koje testove i kojim redoslijedom u praksi izvoditi prilikom dijagnoze
4. Mana većine metoda jest subjektivnost ispitivača te njihova nedostupnost u široj kliničkoj primjeni
5. Anamneza i simptomi su od ključne važnosti u dijagnostici disfunkcije suznog filma, iako nužno ne koreliraju s objektivnim kliničkim znakovima
6. TBUT i Schirmerov test se u kliničkoj praksi najčešće izvode, dok su ostali testovi većinom zanemareni (130)

4.2. Redoslijed testova

Vidjeli smo iz navedenog upitnika da danas ne postoje standardizirane smjernice kojih se drži većina oftalmologa, već se to više čini prema sklonostima kliničara koji provodi pretragu. Postavlja se pitanje kojim redoslijedom obaviti pretrage jer je jasno da neke invazivnije pretrage utječu na rezultat drugih, te bi ih trebalo ostaviti za kraj ili napraviti pauzu. Tako Korb predlaže sljedeće pretrage, te da se između Schirmerovog testa i TBUT-a napravi pauza čiju duljinu nije vremenski definirao:

1. Anamneza
2. Neinvazivne pretrage, koje ne utječu na stanje suznog filma:
    a) pregled na biomikroskopu

b) NITBUT

c) mjerenje debljine lipidnog sloja suza (LLT)

3. Invazivne pretrage, i to sljedećim redoslijedom:

a) TBUT

b) bojanje fluoresceinom

c) ekspresija Meibomovih žlijezda

d) Schirmerov test

e) bojanje bengalskim crvenilom (130)

Prema TFOS DEWS II smjernicama, navedene pretrage se preporučuju pri dijagnozi:

1. Anamneza i evaluacija simptoma OSDI upitnikom
2. NITBUT
3. Mjerenje osmolarnosti
4. Bojanje vitalnim bojama (lisamin zeleno i fluorescein)

Naveli su da ako se ne može izvesti NITBUT, da se napravi TBUT nakon mjerenja osmolarnosti. (6)

Još uvijek ne postoji jedinstven dijagnostički test koji će pouzdano razlikovati pojedince sa i bez suhog oka već se koristi kombinacija metoda kako bi se stanje pacijenta što bolje procijenilo. Iako je niz testova u kliničkoj uporabi, još će proći neko vrijeme do postizanja konsenzusa koju kombinaciju testova i kada koristiti. Velik dio neslaganja može se objasniti nedostatkom ponovljivosti mnogih kliničkih ispitivanja pri čemu isti testovi ne daju pouzdane rezultate na istom pacijentu u različito vrijeme. Subjektivna priroda bolesti dosta otežava sam proces dijagnostike, te su individualne

varijabilnosti u senzaciji simptoma često značajne i otežavaju objektivno povezivanje simptoma sa znakovima koje je moguće ustvrditi pregledom. Nadajmo se da će s vremenom doći do razvoja novih metoda i načina evaluacije suhog oka i prije nego se razviju teški simptomi.

Zahvale

Prije svega, željela bih zahvaliti svom mentoru, doc. dr. sc. Igoru Petričeku što me je tijekom nastave uveo u ovo fascinantno područje medicine, na savjetima i materijalima koji su mi bili od pomoći tijekom pisanja diplomskog rada, te na nesebično izdvojenom vremenu i strpljenju. Također, od srca se zahvaljujem svojoj obitelji koja je bila uz mene kroz ovih proteklih šest godina mog fakultetskog obrazovanja te mi je svojom podrškom bila čvrst oslonac i motivacija, prijateljima koji su unijeli vedrinu u moj šestogodišnji studij, te svima (osobito Juri i Luki) koji su bili primorani slušati moje komentare koji su dolazili u sklopu pisanja diplomskog rada.

Popis literature

1. Petriček I, Petriček G. Suvremeni pristup dijagnostici i terapiji suhog oka. Medix. 2007:149–51.
2. Petriček I, Petriček G. Suvremeni pristup dijagnostici i terapiji suhog oka – drugi dio. Medix. 2007;160–1.
3. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tranen-absonderung und tranenabfuhr. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1903;56:197-291
4. Sjögren, H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen. Acta Ophthalmol. 1933;1–151.
5. 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.
6. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK i sur. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017;15(3):276-283. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008.
7. Liu KC, Huynh K, Grubbs J, Davis RM. Autoimmunity in the Pathogenesis and Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca. Curr Allergy Asthma Rep. 2014 Jan;14(1):403. doi: 10.1007/s11882-013-0403-7.
8. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J. Oct;21(4):221-32.
9. Murube J, Benítez del Castillo JM, Chenzhuo L, Berta A, Rolando M. The Madrid Triple Classification of Dry Eye. Arch Soc Esp Oftalmol. 2003 Nov;78(11):587-93; 595-601.

10. Achtsidis V, Kozanidou E, Bournas P, Tentolouris N, Theodossiadis PG. Dry Eye and Clinical Disease of Tear Film, Diagnosis and Management. European Ophthalmic Review. 2014;8(1):17–22
11. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. Arch Ophthalmol. 2000;118:1264-1268
12. Pflugfelder SC. Prevalence, Burden, and Pharmacoeconomics of Dry Eye Disease. Am J Manag Care. 2008 Apr;14(Suppl 3):S102-6.
13. Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindle D, Chalmers R, Snyder C i sur. The Relative Burden of Dry Eye in Patients' Lives: Comparisons to a U.S. Normative Sample. 2005;46(1):46–50.
14. Miljanović B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. Am J Ophthalmol. 2007 Mar;143(3):409-415.
15. Yu J, Asche C V, Fairchild CJ. The Economic Burden of Dry Eye Disease in the United States: A Decision Tree Analysis. Cornea. 2011;30(4):379–87.
16. Petriček I, Petriček G. Suho oko i računalo. Medix. 2008;XIV(78):0–3.
17. Cerovski B, Barišić Kutija M, Jukić T, Juratovac Z, Manic JJ, Kalauz M i sur. Oftalmologija i optometrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
18. Dilly PN. Structure and function of the tear film. Adv Exp Med Biol. 1994;350:239-47.
19. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids: a review. Curr Eye Res. 2008;33:405– 420.
20. Zhou L, Zhen S, Kwan S, Chen L, Vaz C, Tanavde V i sur. In-depth analysis of

the human tear proteome. J Proteomics. 2012 Jul 16;75(13):3877-85.

21. Bron AJ, Tiffany JM. The meibomian glands and tear film lipids; structure, function and control. Adv Exp Med Biol. 1998;438: 281–295.

22. Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S i sur. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Tear Film Lipids and Lipid – Protein Interactions in Health and Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar; 52(4): 1979–1993.

23. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. Surv Ophthalmol. 1977; 22:69 – 87

24. 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.

25. Perra MT, Lantini MS, Serra A, Cossu M, De Martini G, Sirigu P. A histochemical study for androgen metabolic enzymesInvest Ophthalmol Vis Sci. 1990 Apr;31(4):771-5.

26. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE. Androgen Deficiency, Meibomian Gland Dysfunction, and Evaporative Dry Eye. 2002;222:211–22.

27. Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. Exp Eye Res. 1961;1:39–45.

28. International Conference on the Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes. Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 2: Basic Science and Clinical Relevance. Sullivan DA, Dartt DA, Meneray MA, ur. 1. izd. New

York: Plenum Press; 1998.

29. McDonald JE. Surface phenomena of tear films. Trans Am Ophthalmol Soc. 1968;66:905–909.

30. Norn MS. The conjunctival fluid. Its height, volume, density of cells, and flow. Acta Ophthalmol. 1966;44:212–222.

31. Milder B. The lacrimal apparatus. U: Milder B, ur. Adler's Physiology of the Eye. 8. izd. St Louis: Mosby; 1987; 15–35.

32. Wolff E. The Anatomy Of The Eye And Orbit. London: H. K. Lewis and Co.; 1940

33. Korb D, Craig J, Doughty M, Jean-Pierre G, Alan T, Smith G. The Tear Film: Structure, Function and Clinical Examination. 1. izd. Elsevier Ltd; 2002.

34. Dartt DA, Willcox MDP. Complexity of the tear film: Importance in homeostasis and dysfunction during disease. Exp Eye Res. 2013 Dec;117:1–3. doi: 10.1016/j.exer.2013.10.008

35. Mircheff AK. Lacrimal fluid and electrolyte secretion: a review. Curr Eye Res. 1989 Jun;8(6):607-17.

36. Bothelo SY. Tears and the lacrimal gland. Sci Am. 1964;211:78–86.

37. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. Clin Ophthalmol. 2015;9:2039–2047.

38. Records RE. Tear film. U: Records RE, ur. Physiology of the Eye and Visual System. Hagerstown: Harper & Row; 1979: 47–67.

39. Souza GA, Godoy LMF, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. Genome Biol. 2006;7(8):72.

40. Dartt DA. Tear Lipocalin: Structure and Function. Ocul Surf. 2011 Jul;9(3):126–138.

41. Farris RL. Tear analysis in contact lens wearers. Trans Am Ophthalmol. Soc. 1985;83:501–545.

42. Janssen PT, van Bijsterveld OP. Origin and biosynthesis of human tear fluid proteins. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 May;24(5):623-30.

43. Caffery B, Joyce E, Boone A, Slomovic A, Simpson T, Jones L, Senchyna M. Tear lipocalin and lysozyme in Sjogren and non-Sjogren dry eye. Optom Vis Sci. 2008;85:661–667. doi: 10.1097/OPX.0b013e318181ae4f.

44. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin--a multifunctional protein with antimicrobial properties. Molecular immunology. 2003;40:395–405.

45. Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. Acta Ophthalmol. 1994;72:433–437.

46. Versura P, Nanni P, Bavelloni A, Blalock WL, Piazzi M, Roda A, Campos EC. Tear proteomics in evaporative dry eye disease. Eye. 2010;24:1396–1402.

47. Runström G, Mann A, Tighe B. The fall and rise of tear albumin levels: a multifactorial phenomenon. Ocul Surf. 2013 Jul;11(3):165-80. doi: 10.1016/j.jtos.2013.03.001.

48. Heremans JF. Immunoglobulin formation and function in different tissues. Curr Top Microbiol Immunol. 1968;45:131–203.

49. Grus FH, Dick B, Augustin AJ, Pfeiffer N. Analysis of the antibody repertoire in tears of dry-eye patients. Ophthalmologica. 2001 Nov-Dec;215(6):430-4.

50. van Haeringen NJ, Glasius E. Enzymatic studies in lacrimal secretion. Exp Eye

Res. 1974;19:135–139.

51. Fullard RJ, Carney LG. Human tear enzyme changes as indicators of the corneal response to anterior hypoxia. Acta Ophthalmol. 1985;63:678–683.

52. Gendler SJ, Spicer AP. Epithelial mucin genes. Annu Rev Physiol. 1995;57:607–34.

53. Hanisch FG. O-glycosylation of the mucin type. Biol Chem. 2001 Feb;382(2):143-9.

54. Dilly PN. Subsurface vesicles and tear film mucus. U: Dilly PN, ur. The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear. Lubbock: Dry Eye Institute; 1986. Str. 677–689.

55. Kessing SV. Mucous gland system of the conjunctiva. Acta Ophthalmol. 1968; 95(Suppl.):1–133.

56. Kessler TL, Dartt DA. Neural stimulation of conjunctival goblet cell mucus secretion in rats. Adv Exp Med Biol. 1994;350:393–398.

57. Abelson MB, Dartt DA, McLaughlin J, Andover M. Mucins: Foundation of A Good Tear Film. Review of Ophthalmology. 2011.

58. Gipson IK, Argüeso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. Int Rev Cytol. 2003;231:1-49.

59. Mantelli F, Moretti C, Micera A, Bonini S. Conjunctival mucin deficiency in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 Jun;245(6):899-902.

60. Hodges RR, Dartt DA. Tear Film Mucins: Front Line Defenders of the Ocular Surface; Comparison with Airway and Gastrointestinal Tract Mucins. Exp Eye

Res. 2013 Dec;117:62–78.

61. Kaura R, Tiffany JM. The role of mucous glycoproteins. In The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear. Lubbock: Dry Eye Institute; 1986. Str. 728–732.

62. Watanabe H. Significance of mucin on the ocular surface. Cornea. 2002 Mar;21(2 Suppl 1):S17-22.

63. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. Eye Contact Lens. 2005;31:186-93.

64. Milder B. The lacrimal apparatus. In Adler's Physiology of the Eye. 8. izdanje. St Louis: Mosby; 1987. Str. 15–35.

65. Grosvenor T. Primary Care Optometry. Philadelphia: Elsevier Inc; 1994.

66. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:4117–4123.

67. Records RE. Tear film. U: Records RE, ur. Physiology of the Eye and Visual System. Hagerstown: Harper & Row: 1979. Str. 47–67.

68. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. Invest. Ophthalmol. 1966;5:264–276.

69. Norn MS. Desiccation of the precorneal film. I. Corneal wetting time. Acta Ophthalmol. 1969;47:865–880.

70. Puffer MJ, Neault RW, Brubacker RF. Basal precorneal tear turnover in the human eye. Am J Ophthalmol. 1980;89:369–376.

71. Henderson JW, Prough WA. Influence of age and sex on flow of tears. Arch

Ophthalmol. 1950;43:224–231.

72. Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, Yoshino M, Mashima Y. Fluorophotometric measurement of pH of human tears in vivo. Curr Eye Res. 1997;16:482–486.

73. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol. 1978;96:677–681.

74. McCulley JP, Shine WE, Aronowicz J, Oral D, Vargas J. Presumed Hyposecretory/Hyperevaporative KCS: Tear Characteristics. Trans Am Ophthalmol Soc. 2003;101:141-154

75. 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.

76. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. Optom Vis Sci. 1997;74:8–13.

77. Tomlinson A, Giesbrecht C. The ageing tear film. J Br Cont Lens Assoc. 1993;16: 67–69

78. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol. 1983;101:557–558.

79. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. Ophthalmology. 1993;100:347–351.

80. Mathers WD. Evaporation from the ocular surface. Exp Eye Res 2004;78:389–394.

81. Sørensen T, Taagehøg Jensen F. Conjunctival transport of technetium99m pertechnetate. Acta Ophthalmol. 1979;57:691–699.

82. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. Surv Ophthalmol. 1977:22, 69–87.

83. Bron AJ. Prospects for the dry eye. Trans Ophthalmol Soc UK. 1985:104:801–826.

84. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease. Index. Arch Ophthalmol. 2000;118:615-62.

85. Norn MS. Tear secretion in normal eyes. Acta Ophthalmol. 1965;43(4):567–573.

86. Maurice DM. The dynamics and drainage of tears. U: Maurice DM, ur. The Preocular Tear Film and Dry Eye Syndromes. Int Ophthalmol Clin. 1973;13(1): 103–116.

87. McDonald JE, Brubaker S. Meniscus induced thinning of tear films. Am J Ophthalmol. 1971;72(1):139–146.

88. Maurice DM. Structures and fluids involved in the penetration of topically applied drugs. Int Ophthalmol Clin. 1980;20:7–20.

89. Holly FJ. Tear film physiology. Am J Optom Physiol Opt. 1980;57(4):252–257.

90. Rolando M, Terragna F, Giordano G, Calabria G. Conjunctival surface damage distribution in keratoconjunctivitis sicca. An impression cytology study. Ophthalmologica. 1990;200:170–176.

91. Shen M, Li J, Wang J, Ma H, Cai C, Tao A i sur. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Jun;50(6):2722-6. doi: 10.1167/iovs.08-2704. Epub 2009 Feb 14.

92. McDonald JE. Surface phenomena of the tear film. Am J Ophthalmol.

1969;67(1):56–64.

93. Terry JE. Eye disease of the elderly. J Am Optom Assoc. 1984;55:23–29.

94. Guillon JP, Guillon M. Tearscope Plus Clinical Handbook and Tearscope Plus Instructions. Windsor: Keeler Ltd, UK; 1997.

95. Petricek I. Handheld Tear Film Lipid Layer Thickness and Non Invasive Tear Break up Time Assessment Tool. J Clin Ophthalmol Eye Disord. 2017;1(2):1009.

96. Hoh H, Schirra F, Kienecker C, Ruprecht KW. Lid-parallel conjunctival fold (LIPCOF) and dry eye: a diagnostic tool for the contactologist. Contactologia. 17. izd. 1995;104–117.

97. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S i sur. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Definition and Classification Subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar;52(4):1930–1937.

98. Wise RJ, Sobel RK, Allen RC. Meibography: A review of techniques and technologies. Saudi J Ophthalmol. 2012;26(4):349-356.

99. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K i sur. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(4):1922-1929. doi:10.1167/iovs.10-6997a.

100. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI i sur. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(4):2006-2049. doi:10.1167/iovs.10-6997f.

101. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with

dry eye symptoms and gland location. Cornea. 2008 Dec;27(10):1142-7.

102. Rodriguez JD, Johnston PR, Ousler GW, Smith LM, Abelson MB. Automated grading system for evaluation of ocular redness associated with dry eye. Clin Ophthalmol. 2013;7:1197–1204.

103. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. Eye Contact Lens. 2008 Jan;34(1):61-4.

104. Witcher JP. Clinical diagnosis of the dry eye. Int Ophthalmol Clin. 1987;27:7.

105. Norn MS. Vital staining of the cornea and conjunctiva. Acta Ophthalmol. 1972;113(Suppl.):9–66.

106. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Blackie CA. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. Eye Contact Lens. 2008 Jan;34(1):61-4.

107. Hamrah P, Alipour F, Jiang S, Sohn JH, Foulks GN. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. Eye. 2011;25(11):1429-1434. doi:10.1038/eye.2011.184.

108. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea. 2003 Oct;22(7):640-50.

109. Holly FJ. Tear film physiology. Am J Optom Physiol Opt. 1980;57(4):252–257.

110. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film break-up in normal eyes. Arch Ophthalmol. 89(2):103–105.

111. Sharma A, Ruckenstein E. Mechanism of tear film rupture and its implications for contact lens tolerance. Am J Optom Physiol Opt. 1985 Apr; 62(4):246-53.

112. Vanley GT, Leopold IH, Gregg TH. Interpretation of tear film break-up time. Arch Ophthalmol. 1977;95:445–448.

113. Snyder C, Paugh JR. Rose bengal dye concentration and volume delivered via dye-impregnated paper strips. Optom Vis Sci. 1998 May;75(5):339-41.

114. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. Cornea. 1996 May;15(3):229-34.)

115. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, Kell H, Garcia CG, Felix C i sur. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Cornea. 1998;17:38–56.

116. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T i sur. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. Optom Vis Sci. 2006 Nov;83(11):797-802.

117. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. Effect of fluorescein instillation on the pre-corneal tear film stability. Curr Eye Res. 1985 Jan;4(1):9-12.

118. Nichols JJ, Nichols KK, Puent B, Saracino M, Mitchell GL. Evaluation of tear film interference patterns and measures of tear break-up time. Optom Vis Sci. 2002 Jun;79(6):363-9.

119. Cho P, Douthwaite W. The relation between invasive and noninvasive tear break-up time. Optom Vis Sci. 1995 Jan;72(1):17-22.

120. Li N, Deng X-G, He M-F. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. Int J Ophthalmol. 2012;5(4):478-481. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.04.14.

121. Holly FJ, Beebe WE, Esquivel ED. Lacrimation kinetics in human as determined by a novel technique. In The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear. Lubbock: Dry Eye Institute; 1986. Str. 76–88.

122. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? Ophthalmology. 1980 Sep;87(9):920-30.

123. Abelson MB, Lamberts DW. Dry Eye Update. Excerpta Medica.1983; 1–17.

124. Norn MS. Diagnosis of dry eye. U: Norn MS, ur. The Dry Eye. A Comprehensive Guide. Berlin: Springer-Verlag; 1992. Str. 165-169.

125. Guillon JP. Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions. U: Guillon JP, ur. The Tear Film: Structure, Function and Clinical Examination. Elsevier Ltd; 2002. Str. 75.

126. Norn M. Quantitative tear ferning. Clinical investigations. Acta Ophthalmol 1994; 72: 369–372.

127. Rolando M, Refojo MF. Tear evaporimeter for measuring water evaporation rate from the tear film under controlled conditions in humans. Exp Eye Res. 1983 Jan;36(1):25-33.

128. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Oct;47(10):4309-15.

129. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. Arch Ophthalmol. 1999 Jun;117(6):723-9.

130. Korb DR. The tear film – its role today and in the future. U: Korb DR, ur. The Tear Film: Structure, Function and Clinical Examination. Elsevier Ltd; 2002, 174-177.

ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Matea Lukaš

Datum rođenja: 30. siječnja 1994.

Mjesto rođenja: Bjelovar, RH

OBRAZOVANJE

2012. – 2018. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2008. – 2012. Gimnazija Bjelovar

2000. – 2008. Osnovna škola Nova Rača

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2017. pasivni participant na 2. Kongresu hitne medicine s međunarodnim sudjelovanjem u Rijeci

2016. pasivni participant na 16. ZIMS-u

2016. rad za Alphachrom na području prijevoda iz in-vitro dijagnostike

2010. položila Cambridge ESOL test razine B2 ocjenom 91/100 A (kvalifikacija FCE)

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom, osnovno znanje njemačkog jezika