

Optička koherentna tomografija suznog meniska u dijagnostici suhog oka

Celovec, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:672905>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Ivan Celovec

**Optička koherentna tomografija suznog
meniska u dijagnostici suhog oka**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Ivan Celovec

**Optička koherentna tomografija suznog
meniska u dijagnostici suhog oka**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

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 2018./2019.

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)

OSDI Ocular Surface Disease Index (indeks bolesti površine oka)

LIPCOF Lid Parallel Conjunctival Folds (nabori spojnice paralelni sa rubom vjeđe)

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

NIBUT Non- invasive tear break-up time test (neinvazivni test vremena pucanja suznog fima)

OCT Optical Coherence Tomography (optička koherentna tomografija)

TMH Tear Meniscus Height (visina suznog meniska)

TMD Tear Meniscus Depth (dubina suznog meniska)

TMA Tear Meniscus Area (površina suznog meniska)

Sadržaj

| | |
|--|----|
| Popis oznaka i kratica..... | |
| Sadržaj..... | |
| Sažetak..... | 1 |
| Summary..... | 2 |
| 1. Uvod..... | 3 |
| 2. Pregled razvoja definicije i dijagnostičkih kriterija bolesti (poremećaja) suhog oka..... | 4 |
| 2.1. Evaporativno suho oko..... | 5 |
| 2.2. Suho oko uzrokovano manjkom suza (vodene komponente)..... | 5 |
| 3. Suho oko uzrokovano unutarnjim faktorima..... | 6 |
| 3.1. Disfunkcija Meibomovih žlijezda..... | 6 |
| 3.2. Poremećaj tonusa vjeđe i širine rasporka vjeđe..... | 6 |
| 3.3. Frekvencija treptanja..... | 7 |
| 4. Suho oko uzrokovano vanjskim faktorima..... | 7 |
| 4.1. Poremećaji očne površine..... | 7 |
| 4.2. Kontaktne leće..... | 7 |
| 4.3. Alergijski konjunktivitis..... | 8 |
| 5. Dijagnostička metoda u procjeni funkcije suznog filma..... | 9 |
| 5.1. Test pucanja suznog filma (Tear break- up test/ TBUT)..... | 9 |
| 6. Optička koherentna tomografija (OCT)..... | 10 |
| 6.1. OCT prednjeg segmenta oka..... | 12 |
| 6.2. OCT suznog meniska..... | 13 |
| 7. Ocular Surface Disease Index..... | 15 |
| 8. Istraživanje..... | 18 |
| 8.1. Hipoteza..... | 18 |
| 8.2. Cilj istraživanja..... | 18 |
| 8.3. Materijal i metode..... | 18 |
| 8.4. Ispitanici..... | 19 |
| 8.5. Etička načela..... | 19 |
| 9. Statističke metode korištene u sklopu istraživanja..... | 20 |
| 9.1. Mann-Whitney U test..... | 20 |
| 9.2. Testiranje razlike između promatranih skupina..... | 25 |
| 9.3. Spearmanov koeficijent korelacije..... | 27 |
| 10. Rasprava..... | 33 |
| 10.1. Dob..... | 33 |

| | | |
|-------|-------------------------|----|
| 10.2. | Spol..... | 34 |
| 10.3. | TBUT..... | 35 |
| 10.4. | OCT suznog meniska..... | 36 |
| 11. | Zaključak..... | 38 |
| 12. | Zahvala..... | 40 |
| 13. | Literatura..... | 41 |

| | | |
|--------------------|--|----|
| Tablica 1: | Dob..... | 21 |
| Tablica 2: | Dob kategorije..... | 21 |
| Tablica 3: | Spol..... | 22 |
| Tablica 4: | OSDI ukupno..... | 23 |
| Tablica 5: | Statistika pokazatelja..... | 23 |
| Tablica 6: | TBUT- nativno i TBUT- ekspresija..... | 24 |
| Tablica 7: | Grupna statistika..... | 25 |
| Tablica 8: | Rangovi..... | 25 |
| Tablica 9: | Testna statistika ^a | 25 |
| Tablica 10: | Grupna statistika..... | 26 |
| Tablica 11: | Rangovi..... | 26 |
| Tablica 12: | Testna statistika..... | 26 |
| Tablica 13: | Spearmanov koeficijent korelacije..... | 28 |
| Tablica 14: | Grupna statistika..... | 29 |
| Tablica 15: | Rangovi..... | 29 |
| Tablica 16: | Testna statistika ^a | 30 |
| Tablica 17: | Grupna statistika..... | 31 |
| Tablica 18: | Rangovi..... | 31 |
| Tablica 19: | Testna statistika ^a | 32 |

| | | |
|-----------------|---|----|
| Slika 1: | OCT prednjeg segmenta oka (42)..... | 12 |
| Slika 2: | OCT suznog meniska (49)..... | 14 |
| Slika 3: | OSDI anketni upitnik (https://www.dryeyezone.com/osdi)..... | 16 |
| Slika 4: | Inventar bolesti očne površine (51)..... | 17 |

Sažetak

Ivan Celovec

Optička koherentna tomografija u dijagnostici suhog oka

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. Trenutno ne postoji test za dijagnozu i praćenje tijeka bolesti koji gradi i detektira intenzitet stanja prihvatljivom senzibilnošću i specifičnošću. Testovi su u većini slučajeva neprecizni te imaju nisku ponovljivost. Sadašnje metode dijagnosticiranja uključuju pregled na procjepnoj svjetiljci, određivanje vremena pucanja suznog filma, procjena funkcije Meibomovih žlijezda, procjena suznog meniska kao i najčešće Schirmerov test. Bez dijagnostičkog standarda kojim bi se nadzirala bolest, liječenje bolesti suhog oka najčešće je simptomatsko, tj. bazira se na dobro uzetoj anamnezi. Zbog svega navedenog, bolest suhog oka postaje rastući javnozdravstveni problem jer može značajno utjecati na vid osobe te dovesti do smanjenja kvalitete života.

Tema ovog diplomskog rada je bilo istraživanje u kojem smo koristili optičku koherentnu tomografiju suznog meniska kao metodu detekcije bolesti suhog oka. U istraživanje je bilo uključeno 18 ispitanika, koji su ispunili OSDI anketni upitnik, pristupili oftalmološkom pregledu te snimanju suznog meniska optičkom koherentnom tomografijom.

U istraživanju je dokazana statistička povezanost ispitivanih varijabli- površine suznog meniska ($p= 0,036$), testa nativnog pucanja suznog filma ($p= 0,030$) i testa pucanja suznog filma nakon ekspresije Meibomovih žlijezda ($p= 0,028$).

Ključne riječi: Bolest suhog oka, dijagnostika suznog filma, optička koherentna tomografija, ocular surface disease index

Summary

Ivan Celovec

Optička koherentna tomografija u dijagnostici suhog oka

Tear film dysfunction or dry eye disease (DED) is a multifactorial and frequent disease that results in symptoms of discomfort and visual disturbances resulting in possible damage to the surface of the eye. Currently not fully standardized test for diagnosis and monitoring of disease flow. The tests are in most cases inaccurate and have low repeatability. Current methods of diagnosing include examination on slit lamp, determination of the tear breakup time, evaluation of the function of the Meibomian glands, estimation of the tear meniscus as well as the most common Schirmer test. Without a diagnostic standard to monitor the disease, treatment of dry eye diseases is usually symptomatic, i.e. essentially on a well-taken medical history. Because of all of the above, the disease of the dry eye becomes a growing public health problem because it can significantly affect the vision of a person and lead to a decrease in quality of life.

Through this graduate thesis we conducted a study in which we used optical coherence tomography of tear meniscus as a method of detection of dry eye disease. The survey included 18 respondents, who fulfilled the OSDI questionnaire, accessed ophthalmological examination and tear meniscus measurements with optical coherence tomography. The study demonstrated the statistical correlation of the examined variables- tear meniscus surface area ($P = 0.036$), the native tear break- up time ($p = 0.030$) and the tear break- up time after the expression of the Meibomian glands ($p = 0.028$).

Keywords: dry eye disease, tear film diagnosis, optical coherence tomography, Ocular Surface Disease Index

1. Uvod

Suzni film je integralni dio površine oka jer ima za cilj održavanje površine oka zdravom, a stabilnost samog filma je jedna od najznačajnijih karakteristika zbog potrebe održavanja epitela rožnice od isušivanja te posljedično mogućih komplikacija. Suzni film se sastoji od lipidne komponente, vodene komponente te sekretornih mucina koji formiraju mukozni sloj (1). Stoga, ukoliko dođe to kvantitativnog ili kvalitativnog disbalansa između komponenata dolazi do promjena u pucanju suznog filma- „tear break up” (1).

Bolest suhog oka predstavlja heterogenu skupinu stanja insuficijencije suznog filma sa znakovima/ simptomima iritacije površine oka. Kliničke manifestacije uvelike ovise o subjektivnim smetnjama, stoga se dijagnoza često postavlja temeljem kombinacije simptoma, znakova te kliničkih testova. Sukladno tome, liječenje je često individualno prema svakom pacijentu sa ciljem uklanjanja specifičnih mehanizama (2)

Jedna od metoda koju je moguće koristiti u dijagnostici suhog oka je i optička koherentna tomografija prednjeg segmenta oka (OCT). Ovom metodom moguće je procijeniti volumen suznog filma. Može pomoći liječniku u postavljanju točne dijagnoze, diferencijaciji te praćenju odgovora na zadanu terapiju. Konvencionalni testovi kao Schirmerov test imaju za nedostatak invazivnost, što za posljedicu ima refleksnu stimulaciju suza te samim time veću varijabilnost i pouzdanost rezultata. OCT vizualizira suzni menisk u obliku njegovog vertikalnog presjeka, kao trokutasti oblik između donje vjeđe i površine oka. Moguće je izmjeriti visinu, širinu te površinu suznog meniska (3).

Obzirom da je bolest suhog oka multifaktorijalna bolest u ovom radu smo željeli utvrditi postoji li povezanost simptoma suhog oka usporedivši objektivni nalaz na bio mikroskopu, mjerenje suznog meniska na OCT- u te povezanost istraživanja sa OSDI anketnim upitnikom (4).

2. Pregled razvoja definicije i dijagnostičkih kriterija bolesti (poremećaja) suhog oka

Prva definicija poremećaja suhog oka objavljena je 1995. godine temeljem kliničkog istraživanja National Eye Institute (NEI) Industry Working grupe. Oni definiraju poremećaj suhog oka kao: „*Poremećaj suznog filma uslijed nedostatka suza ili prekomjernog isparavanja koje uzrokuje oštećenje površine oka i povezano je sa simptomima subjektivne nelagode oka*”. Definicijom se jasno navodi da su promjene u suznom filmu uzrok poremećaja suhog oka, a za posljedicu izazivaju iritaciju te promjene na epitelu rožnice (5).

Napredak u kliničkim istraživanjima donosi nove rezultate u dijagnostici i terapiji poremećaja suhog oka, stoga 2007. godine dolazi do nove definicije od strane DEWS koja glasi: „*Suho oko je multifaktorijalna bolest suza i površine oka koja rezultira simptomima nelagode, vizualnih smetnji i nestabilnošću suznog filma, a mogu rezultirati oštećenje površine oka. Praćeno je povećanom osmolarnosti suznog filma te upalnim promjenama površine oka (4).*” Ovom definicijom suho oko prestaje biti poremećaj te se klasificira kao bolest. DEWS skupina je revidirala izvještaj NEI te podijelila suho oko na dvije glavne skupine (4):

1. Evaporativno suho oko
2. Suho oko uzrokovano manjkom suza (vodene komponente).

2.1. Evaporativno suho oko

Nastaje kao posljedica prekomjernog isparavanja vodene komponente suze, uz normalnu sekreciju suze iz suzne pumpe. Faktori utječu na tu pojavu su opisani kao intrinzični- gdje unutarnje bolesti uzrokuju promjenu strukture i dinamike očne vjeđe, ali mogu biti i vanjski utjecaji na samu površinu oka

2.2. Suho oko uzrokovano manjkom suza (vodene komponente)

Suho oko uzrokovano manjkom suza podrazumijeva stanje izazvano nedostatkom sekrecije suzne žlijezde. Disfunkcija ili atrofija stanica suzne žlijezde dovodi do hiperosmolarnosti suza što posljedično utječe na stanice epitela površine oka stimulirajući nastanak upalnih kinaza i citokina (6).

3. Suho oko uzrokovano unutarnjim faktorima

3.1. Disfunkcija Meibomovih žlijezda

Meibomove žlijezde pripadaju žlijezdama lojnicama, smještenima u gornjem i donjem tarzusu očne vjeđe. Izlučuju Meibum- spoj sastavljen od polarnih lipida (fosfolipida) i nepolarnih lipida (kolesterol, esteri voska te esteri kolesterola). Izlučuje se na površinu oka gdje oblaže vodeni sloj i omogućuje stabilnost suznog filma, ali i antimikrobnu zaštitu. (7–9)

Disfunkcija Meibomovih žlijezda je termin koji se koristi za grupu poremećaja (bilo kongenitalnih ili stečenih) povezanih sa funkcionalnim abnormalnostima Meibomovih žlijezda (10). Može dovesti do izmijenjenog sastava suznog filma, bolesti očne površine, osjećaja nelagodnosti oka ili kapka te podvrstom evaporativno suhog oka (11).

3.2. Poremećaj tonusa vjeđe i širine rasporka vjeđe

Povećanje izloženosti očne površine kao u očnim simptomima bolesti štitnjače (proptoza) ili visoka kratkovidnost (kratkovidno oko= dulje oko= veći vjeđni rasporak) (12) (13). Do suhoće očne površine može doći uslijed loše/ lošije apozicije vjeđe ili samog deformiteta vjeđe (14) što dovodi do nedovoljnog premaza suznog filma (15). Isto tako, često dolazi do simptoma suhog oka nakon korektivnih zahvata na vjeđama (16) zbog povećanja širine rasporka vjeđe, ali iako su ovo objektivni uzroci suhog oka, još uvijek je nedovoljna zainteresiranost struke za provedbom dodatnih istraživanja (17).

3.3. Frekvencija treptanja

Smanjena frekvencija treptanja koja se može pojaviti kao psihološki razlog (18) (kod obavljanja radnji koje zahtijevaju povećanu koncentraciju kao npr. rad na mikroskopu), ali i kod ekstrapiramidalnih bolesti kao npr. Parkinsonova bolest (19).

4. Suho oko uzrokovano vanjskim faktorima

4.1. Poremećaji očne površine

Poremećaji očne površine mogu dovesti do nedovoljne lubrikacije površine, ranog pucanja suznog filma, hiperosmolarnosti suze te suhog oka (20). Najčešći uzroci su deficit vitamina A (21) te topikalna primjena lijekova (najčešća pojava kod pacijenata sa anti glaukomsom terapijom) (22).

Valja naglasiti kako kronična upotreba topikalne anestezije može dovesti do neurotrofičkog keratitisa te posljedično do perforacije rožnice (23,24).

4.2. Kontaktne leće

Istraživanje provedeno u Americi, na 35 mil. Pacijenata koji nose kontaktne leće je pokazalo da je primarni razlog ne nošenja kontaktnih leća suhoća očiju te osjećaj nelagode (stranog tijela) (25). Kroz godine dolazi do razvoja anketnih upitnika u svrhu prepoznavanja bolesti suhog oka kod pacijenata koji nose kontaktne leće. To je dovelo do rezultata da ih je čak 50% osjetilo simptome suhog oka, 12x češće nego u emetrova te čak 5x nego u pacijenata koji korekciju ispravljaju naočalama (26).

4.3. Alergijski konjunktivitis

Pojava upale spojnice u ovom slučaju se pojavljuje najčešće u obliku alergijskog, vernalnog i atopijskog konjunktivitisa. Mehanizam nastanka ovog oblika je izloženost antigenu koji dovođi do degranulacije IgE mastocita te posljedično do otpuštanja upalnih citokina (27). Pojavom oštećenja epitelnih stanica rožnice, spojnice i otpuštanja upalnih medijatora dolazi do alergijskih simptoma te refleksne stimulacije suzne žlijezde. Neregularnost površine (kao kod točkastog epitelnog keratitisa) može dovesti do nestabilnosti suznog filma, što za posljedicu ima alergijski suho oko (28). Otok vjeđa (kod vernalnog i atopijskog konjunktivitisa) može dovesti do promjene apozicije vjeđe te na taj način uzrokovati nepravilnost suznog filma- suho oko. Stoga možemo zaključiti da alergijske bolesti mogu biti uzrokom suhog oka, a dugotrajna sistemska terapija antihistaminicima je otkrivena kao potencijalni uzročnik prema Beaver Dam studiji (29).

5. Dijagnostička metoda u procjeni funkcije suznog filma

5.1. Test pucanja suznog filma (Tear break- up test/ TBUT)

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 suznom filmu nakon bojanja suznog filma fluoresceinom (30). Ako ne treptamo, do pukotina u suznom filmu dolazi između 15 do 40 sekundi. Test se izvodi tako što se navlažena fluoresceinska traka postavi na spojnicu i nakon dva do tri treptaja što ravnomjerno rasporedi fluorescein, moguće je pregledati suzni film uz pomoć procjepne svjetiljke i „kobalt plavo“ filtera. Unatoč tome što se široko koristi, TBUT se kritizira jer je često neprecizan i daje različite rezultate. Problem u navedenom pregledu je što ne postoji dogovorena i standardizirana metoda obavljanja pregleda, te je stoga često neponovljiv i nekonzistentan u svojim rezultatima. Nagada se da je volumen fluoresceina koji se instalira 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 (31). 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 (32).

6. Optička koherentna tomografija (OCT)

Optička koherencijska tomografija (OCT) je tehnika snimanja koja koristi svjetlost niske koherencije za snimanje dvodimenzionalne slike rezolucije mikrometra unutar tkiva (33). Koristi se za medicinsko snimanje i industrijska nerazorna ispitivanja. Optička koherencijska tomografija temelji se na interferometriji s niskom koherencijom, koja obično koristi blisko infracrveno svjetlo. Uporaba svjetla razmjerno velike valne duljine omogućuje mu prodiranje u tkivo (34).

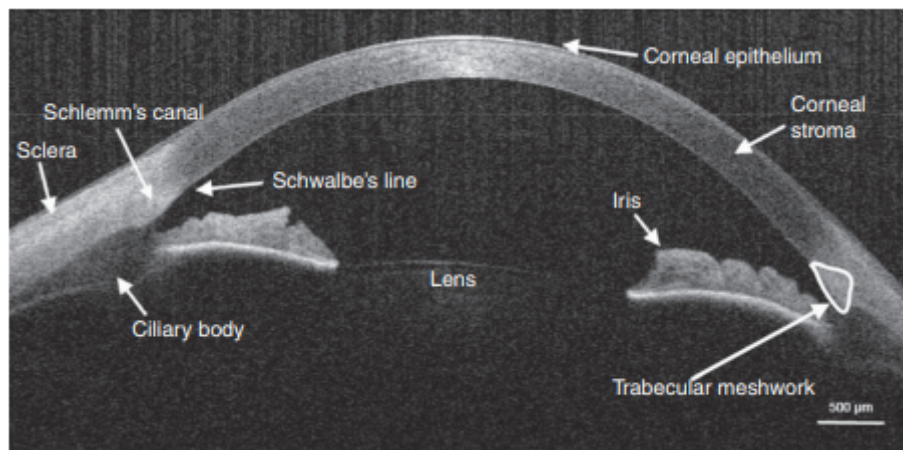
Ovisno o svojstvima izvora svjetlosti (korištene su superluminiscentne diode, ultrasvjetlosni impulsni laseri i superkontinualni laseri), optička koherencijska tomografija postigla je rezoluciju subkrometra (s vrlo širokim spektrom izvora koji emitiraju u rasponu valnih duljina ~ 100 nm) (35).

Optička koherencijska tomografija jedna je od klasa optičkih tomografskih tehnika. Komercijalno dostupni optički koherencijski tomografski sustavi koriste se u različitim granama medicine, a najčešće u oftalmologiji i optometriji gdje se mogu koristiti za dobivanje detaljnih slika iz prednjeg i stražnjeg očnog segmenta (36). Porastom kliničkih istraživanja i pokusa zajedno za razvojem tehnologije dovode do povećanja upotrebe OCT-a u kliničkoj praksi. Jedan od važnijih faktora bio je razvoj anti- VEGF terapije u liječenju eksudativne forme makulopatije (37). OCT ima važnu ulogu u praćenju odgovora na terapiju zbog mogućnosti objektivnog mjerenja markera prilikom evaluacije odgovora na terapiju. Koncept povezivanja dijagnoze i terapije još uvijek ostaje ključna stavka u poslovnom razvoju OCT-a. Godišnje izvede više od 20 milijuna pretraga, što ujedno označava OCT kao standardom zdravstvene njege u grani oftalmologije (38).

Iz svega navedenog možemo zaključiti da otkriće, razvoj, komercijalizacija rast upotrebe OCT-a u proteklih 25 godina je ostavio vrlo velik trag u smislu znanstveno, klinički i ekonomski čimbenika. Postoje brojne tehnološke i aplikacijske granice OCT-a koje još trebaju biti razvijene. Sa tehnološke strane očekuju se inovacije u hardveru, optičkim sustavima, sistemima, uređajima, multi modalnostima slike, medicinskih uređaja te naprednih tehnika prikaza i obrade slika. Sa aplikacijske strane samo nekoliko od mnogo medicinskih indikacija su komercijalizirane, a ostatak aplikacija doseže cijenu od 1 milijarde \$ te se odražava na zdravlje i dobrobit više milijuna ljudi diljem svijeta (34).

6.1. OCT prednjeg segmenta oka

Kao što smo već spomenuli, OCT omogućuje beskontaktno, brzo i jeftino snimanje struktura oka. Iako je tijekom razvoja fokus bio stražnji segment oka, napretkom tehnologije dolazi do povećanja brzine snimanja, razlučivosti slika što dovodi do sve većeg utjecaja snimanja prednjeg segmenta oka te upotrebe u kliničkoj praksi (33). U kliničkoj praksi ovom metodom moguće je prikazati strukture očne površine, rožnice, prednje očne sobice, sustav protoka očne vodice (39). Dodatnim istraživanjima dolazi do mogućnosti procjene suznog filma u dijagnostici suhog oka, intraoperativna analiza prednjeg segmenta prilikom operacija katarakte ili glaukoma (40). Isto tako napretkom obrade slike i softverskih analiza uvelike se olakšala upotreba OCT-a svakodnevnoj kliničkoj praksi. Daljnjim istraživanjima želimo dobiti prikaz krvožilnog sustava prednjeg segmenta, UHD prikaz- poput histološkog materijala te 3D prikaz. (41)



Slika 1: OCT prednjeg segmenta oka (42)

6.2. OCT suznog meniska

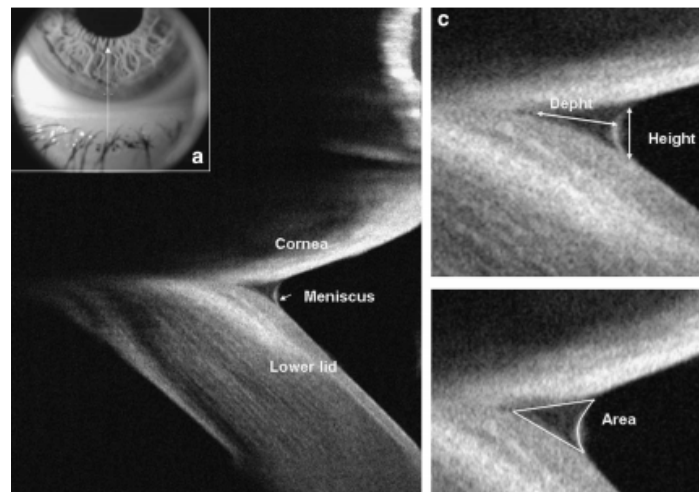
Rani razvoj navedenog snimanja bili su usmjereni neizravnim mjerenjima pomoću OCT-a. Primjenjujući Zeissov sistem Wang i suradnici (43) izvršili su mjerenja na pacijentima sa i bez kontaktnih leća te izračunali debljinu suznog filma nakon mjerenja debljine kontaktne leće „in vitro“. To je rezultiralo izmjerenom debljinom suznog filma od $3.3 \pm 1.5 \mu\text{m}$. Daljnjim istraživanjima i razvojem tehnologije dolazi do mjerenja suznog meniska indirektnim izračunom razlike između nultog- „baseline“ mjerenja debljine rožnice (uključujući suzni menisk) te debljine rožnice nakon upotrebe umjetnih suza. To je rezultiralo debljinom od $3.3 \pm 2.6 \mu\text{m}$. U toj fazi istraživanja rezolucija od $5 \mu\text{m}$ nije bila dovoljna za otkrivanje promjena unutar suznog filma koja se događaju prilikom treptanja ili kod pacijenata sa bolesti suhog oka. Daljnji razvoj novih izvora svjetlosti dovodi do znatnog poboljšanja aksijalne rezolucije do $1 \mu\text{m}$ i omogućuje praćenje klinički značajnih promjena suznog meniska. (44)

Koristeći SD OCT sustav Chen et al. (35) su izmjerili debljinu suznog filma između $1.7 \mu\text{m}$ - $2 \mu\text{m}$ in vivo, no interpretirajući rezultate dolaze do ograničenja obzirom da je OCT bio aksijalne rezolucije od samo $3 \mu\text{m}$. Novi, prilagođeni OCT sa luminiscentnom diodom je pružao snop od 840 nm te 100 nm centralne vale duljine omogućio je mjerenje suznog meniska u pacijenata sa bolesti suhog oka, no rezultati nisu bili reprezentativni obzirom da su u istraživanju sudjelovali isključivo pacijenti sa tanjim suznim meniskom (45). U studiji sa mladim, zdravim pacijentima koristeći Ti: Sapphire laser aksijalne rezolucije od $1.2 \mu\text{m}$ autori dolaze do rezultata debljine suznog meniska od $4.79 \pm 0.88 \mu\text{m}$. (46).

Jedan od glavnih izazova u bolesti suhog oka je povezanost standardnih kliničkih znakova kao T- BUT sa subjektivnim simptomima te su ti rezultati uglavnom slabi (47). Kako bi se dobio detaljniji uvid u navedenu problematiku dolazi do novog istraživanja od strane Sch-

midl et al., 2015. (48). Cilj je bio istražiti povezanost između subjektivnih simptoma, kliničkih znakova te debljine suznog meniska u pacijentima sa bolesti suhog oka srednje i teške razine. Studija je otkrila kako postoji klinički značajna povezanost između debljine suznog meniska mjerene OCT-om i subjektivnih simptoma, čime se potvrđuje potencijal uloge OCT-a u kliničkoj praksi bolesti suhog oka.

Značajna prednost mjerenja suznog filma bazirane na OCT- u je u tome što omogućuje pružanje informacije u stvarnom vremenu kao što je dinamika suznog filma. Time možemo kvantificirati suzni menisk nakon treptaja što može pružiti vrijedne informacije o važnom aspektu bolesti suhog oka- evaporaciji suza (46).



Slika 2: OCT suznog meniska (49)

7. Ocular Surface Disease Index

OSDI predstavlja anketni upitnik razvijen od tvrtke Allergan Inc. (Irvine, Calif). Inicijalni upitnik bio je sastavljen od 40 pitanja, što je kasnije smanjeno na 12 pitanja baziranih na validaciji i pouzdanosti podataka od triju grupa istraživanja. Zadatak tih istraživanja bio je objektivizirati, evaluirati i utvrditi pouzdanosti OSDI upitnika prilikom korištenja novih vrsta liječenja bolesti suhog oka.

U tom istraživanju sudjelovalo je 109 pacijenata sa bolesti suhog oka te njih 30 koji su činili kontrolnu skupinu. Istraživanjem je dokazano kako je OSDI upitnik validan i pouzdan instrument za mjerenje jačine smetnji bolesti suhog oka te isto tako zadovoljava potrebna psihometrijska svojstva korištena kao krajnje točke u kliničkim istraživanjima (50).

U ovom istraživanju koristili smo „Inventar bolesti očne površine“- preveden i validan OSDI upitnik na Hrvatski jezik sa pouzdanosti na hrvatskom uzorku Cronbach $\alpha=.86$ (51)

Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®])²

Ask your patients the following 12 questions, and circle the number in the box that best represents each answer. Then, fill in boxes A, B, C, D, and E according to the instructions beside each.

| Have you experienced any of the following <i>during the last week</i> ? | All of the time | Most of the time | Half of the time | Some of the time | None of the time |
|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1. Eyes that are sensitive to light? .. | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 2. Eyes that feel gritty? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 3. Painful or sore eyes? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 4. Blurred vision? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 5. Poor vision? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

Subtotal score for answers 1 to 5

| Have problems with your eyes limited you in performing any of the following <i>during the last week</i> ? | All of the time | Most of the time | Half of the time | Some of the time | None of the time | N/A |
|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----|
| 6. Reading? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | N/A |
| 7. Driving at night? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | N/A |
| 8. Working with a computer or bank machine (ATM)? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | N/A |
| 9. Watching TV? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | N/A |

Subtotal score for answers 6 to 9

| Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations <i>during the last week</i> ? | All of the time | Most of the time | Half of the time | Some of the time | None of the time | N/A |
|--|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----|
| 10. Windy conditions? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | N/A |
| 11. Places or areas with low humidity (very dry)? | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | N/A |
| 12. Areas that are air conditioned? .. | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | N/A |

Subtotal score for answers 10 to 12

Add subtotals A, B, and C to obtain D
(D = sum of scores for all questions answered)

Total number of questions answered
(do not include questions answered N/A)

Please turn over the questionnaire to calculate the patient's final OSDI[®] score.

Slika 3: OSDI anketni upitnik (www.dryeyezone.com/osdi)

Inventar bolesti očne površine

Ocular Surface Disease Inventory © (OSDI ©, Allergan Inc., 1995)

Prijevod: Marko Toth, mag. psych., 2017.

Opća uputa: U sljedećim tablicama zaokružite broj koji najbolje predstavlja vaš odgovor.

1. Koliko često tijekom prošlog tjedna ste doživjeli sljedeće:

| | nikad | rijetko | ponekad | većinu vremena | cijelo vrijeme |
|--|-------|---------|---------|----------------|----------------|
| Osjetljivost na svijetlost | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Osjećaj žarenja, peckanja ili bockanja u očima (npr. kao da imate zrnca pijeska u očima) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Bolne ili umorne oči | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Zamućeni vid | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Loš (slab) vid | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

2. Jesu li vas tijekom prošlog tjedna problemi s vašim očima ograničavali u nekoj od navedenih aktivnosti?

| | nikad | rijetko | ponekad | većinu vremena | cijelo vrijeme |
|--|-------|---------|---------|----------------|----------------|
| Čitanje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Noćna vožnja | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Rad na računalu, mobitelu ili upotreba bankomata | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Gledanje televizije | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

3. Jeste li osjetili neugodu u nekoj od navedenih situacija tijekom prošlog tjedna?

| | nikad | rijetko | ponekad | većinu vremena | cijelo vrijeme |
|---|-------|---------|---------|----------------|----------------|
| U vjetrovitim vremenskim uvjetima | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Na mjestima ili područjima niske vlažnosti (vrlo suhog zraka) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Na klimatiziranim mjestima | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Slika 4: Inventar bolesti očne površine (51)

8. Istraživanje

8.1. Hipoteza

Rezultati mjerenja suznog meniska su u korelaciji sa kliničkim znakovima i rezultatom OSDI upitnika.

8.2. Cilj istraživanja

Obzirom da je suho oko bolest koja rezultira simptomima nelagode, poremećajima vida te mogućim oštećenjem površine oka ovim istraživanjem želimo utvrditi povezanost suznog meniska i suhog oka te samim time omogućiti daljnje praćenje pacijenata prilikom dolaska na oftalmološki pregled. Predmet istraživanja je snimanje visine, širine i površine suznog meniska (dio suze iznad ruba donje vjeđe) putem optičke koherentne tomografije (neinvazivno snimanje prednjeg i stražnjeg segmenta oka) te usporedba sa kliničkim znakovima i rezultatom OSDI upitnika.

8.3. Materijal i metode

Pri provedbi istraživanja koristila se standardna oprema oftalmološke ordinacije:

1. Snellenovi optotipi za provjeru vidne oštrine.
2. procjepna svjetiljka za pregled prednjeg očnog segmenta, uz korištenje fluoresceinskih kapi za bojanje suznoga filma i defekata površine oka.
3. Uređaj za snimanje optičke koherentne tomografije (Optovue Angiovue). Prilikom snimanja korišten je „cross line scan” sa jednim horizontalnim i vertikalnim presjekom na rubu donje vjeđe u centralnoj liniji ispod zjenice pri ravnom pogledu.

Iz gore navedenog vidljivo je da pri provedbi ovog istraživanja nije bila korištena nikakva dodatna oprema koja ne stoji na raspolaganju oftalmološkoj djelatnosti.

8.4. Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 18 ispitanika.

Uzorak ispitanika bio je 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 bez takvih smetnji, te 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 ne oftalmoloških razloga (loša suradnja) nisu bili uključeni u istraživanje.

8.5. Etička načela

Metoda mjerenja suznog meniska optičkom koherentnom tomografijom. Pritom se u oko ne kapaju nikakve kapi niti se oko uopće dotiče tijekom pretrage.

Sve ostale pretrage koje su se koristile u istraživanju standardne su oftalmološke pretrage i dokazano posve neškodljive po ispitanike te osim moguće diskretne nelagode nisu opasne po zdravlje.

Bez obzira na to, svaki ispitanik je prije provedbe ispitivanja bio detaljno upoznat sa svrhom i sadržajem samog ispitivanja, te je bio zamoljen da da svoju pismenu suglasnost za provedbu ispitivanja (za svakog ispitanika postoji potpisana izjava o suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju).

9. Statističke metode korištene u sklopu istraživanja

9.1. Mann-Whitney U test

Kako bismo ustanovili utječu li promatrani parametri analize na vrijednost promatranih kategorija provest ćemo Mann-Whitney U test. Mann-Whitney U test spada u skupinu neparametrijskih testova za dvije varijable (neparametrijski t-test). Budući da su pojedine promatrane skupine značajno različitih veličina, te je u određenim skupinama broj ispitanika manji od 20 ($n < 20$), odlučili smo se za neparametrijska testiranja

Tablica 1: Dob

| | | |
|-----------|-----------|--------|
| N | Valjanih | 18 |
| | Nedostaje | 0 |
| \bar{x} | | 57,00 |
| Sd | | 14,025 |
| Min | | 21 |
| Max | | 75 |

Pogledaju li se podatci za dob ispitanika može se uočiti kako prosječna dob iznosi 57,00 godina, uz standardnu devijaciju 14,025 godina, minimalna vrijednost dobi je 21 godinu, dok je maksimalna vrijednost dobi 75 godina.

Tablica 2: Dob kategorije

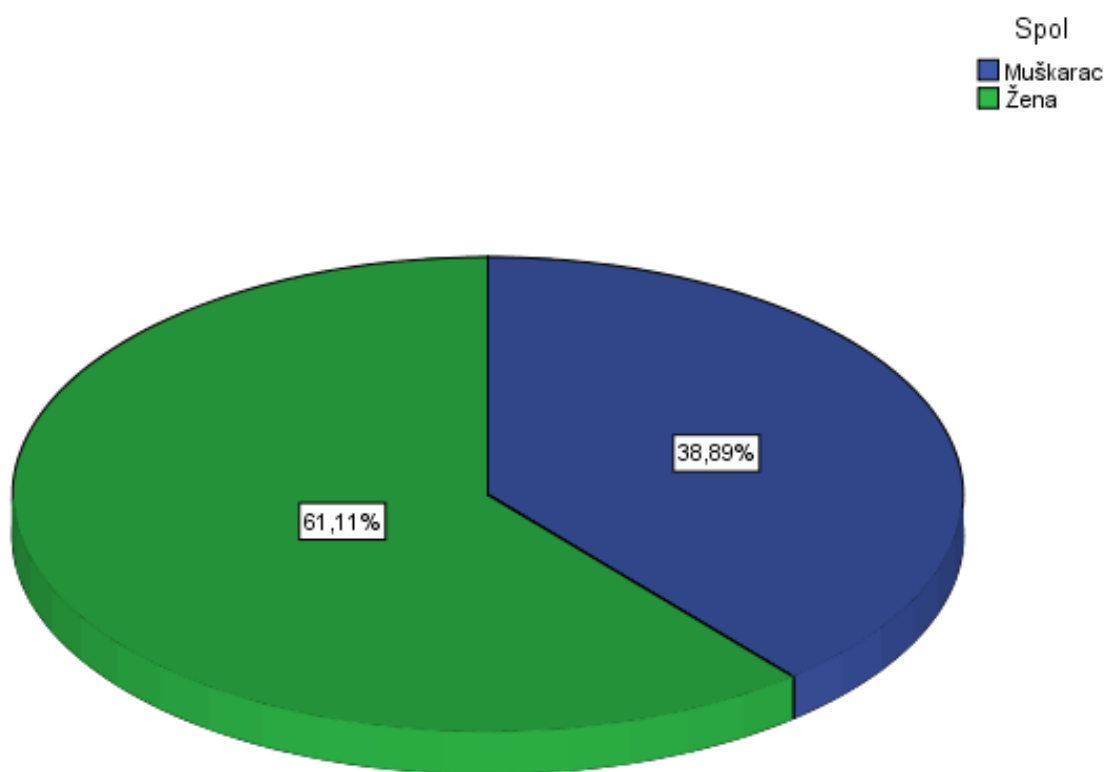
| | | N | % |
|----------------|------------------|----|--------|
| Dob kategorije | do 59 | 8 | 44,4% |
| | 60 i više godina | 10 | 55,6% |
| | Ukupno | 18 | 100,0% |

Kod dobnih kategorija 44,4% ispitanika ima do 59, dok 55,6% ima 60 i više godina.

Tablica 3: Spol

| | | N | % |
|------|----------|----|--------|
| Spol | Muškarac | 7 | 38,9% |
| | Žena | 11 | 61,1% |
| | Ukupno | 18 | 100,0% |

Pogledaju li se podatci za spol ispitanika može se uočiti kako je 38,9% ispitanika muškog spola, dok je 61,1% ispitanika ženskog spola.



Tablica 4: OSDI ukupno

| | | |
|-----------|-----------|-------|
| N | Valjanih | 18 |
| | Nedostaje | 0 |
| \bar{x} | | 15,78 |
| Sd | | 7,425 |
| Min | | 1 |
| Max | | 25 |

Nadalje, kod OSDI ukupno može se uočiti kako aritmetička sredina iznosi 15,78, uz prosječno odstupanje 7,425, minimalna vrijednost skale iznosi 1 dok je maksimalna vrijednost skale 25.

Tablica 5: Statistika pokazatelja

| | | TM visina | TM širina | TM površina |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| N | Valjanih | 17 | 17 | 17 |
| | Nedostaje | 1 | 1 | 1 |
| \bar{x} | | 279,18 | 180,12 | ,02418 |
| Sd | | 112,032 | 55,955 | ,016633 |
| Min | | 118 | 59 | ,003 |
| Max | | 511 | 260 | ,063 |

Kod *TM visina* može se uočiti kako aritmetička sredina iznosi 279,18, uz prosječno odstupanje 112,032, minimalna vrijednost skale iznosi 118 dok je maksimalna vrijednost skale 511.

Nadalje, kod *TM širina* može se uočiti kako aritmetička sredina iznosi 180,12, uz prosječno odstupanje 55,955, minimalna vrijednost skale iznosi 59 dok je maksimalna vrijednost skale 260.

Kod *TM površina* može se uočiti kako aritmetička sredina iznosi 0,02418, uz prosječno odstupanje 0,016633, minimalna vrijednost skale iznosi 0,003 dok je maksimalna vrijednost skale 0,063.

Tablica 6: TBUT- nativno i TBUT- ekspresija

| | | N | % | \bar{x} | Sd |
|------------------|--------|----|-------|-----------|------|
| TBUT- nativno | 1 | 1 | 5,6% | | |
| | 2 | 4 | 22,2% | | |
| | 3 | 6 | 33,3% | | |
| | 4 | 1 | 5,6% | | |
| | 5+ | 6 | 33,3% | | |
| | Ukupno | 18 | | 3,39 | 1,33 |
| TBUT- ekspresija | 1 | 1 | 5,6% | | |
| | 2 | 1 | 5,6% | | |
| | 3 | 7 | 38,9% | | |
| | 4 | 3 | 16,7% | | |
| | 5+ | 6 | 33,3% | | |
| | Ukupno | 18 | | 3,67 | 1,19 |

Kod *TBUT- nativno* može se uočiti kako aritmetička sredina iznosi 3,39, uz prosječno odstupanje 1,33, kod *TBUT- ekspresija* može se uočiti kako aritmetička sredina iznosi 3,67, uz prosječno odstupanje 1,19.

9.2. Testiranje razlike između promatranih skupina

Na sljedećim će tablicama biti testirane razlike između promatranih sociodemografskih varijabli i *ukupne vrijednosti varijabli*, testiranje će biti provedeno putem Mann-Whitney U testa.

Tablica 7: Grupna statistika

| | Dob kategorije | N | \bar{x} | Sd |
|-------------|------------------|----|-----------|-------|
| OSDI ukupno | do 59 | 8 | 14,25 | 6,364 |
| | 60 i više godina | 10 | 17,00 | 8,300 |

Na tablici 7 prikazani su deskriptivni pokazatelji za promatrane dobne kategorije, iz navedene se tablice može uočiti kako je prosječna vrijednost OSDI ukupno kod dobne skupine do 59 14,25, dok je kod skupine 60 i više godina prosječna vrijednost OSDI ukupno 17,00.

Tablica 8: Rangovi

| | Dob kategorije | N | Aritmetička sredina rangova | Suma rangova |
|-------------|------------------|----|-----------------------------|--------------|
| OSDI ukupno | do 59 | 8 | 7,94 | 63,50 |
| | 60 i više godina | 10 | 10,75 | 107,50 |
| | Ukupno | 18 | | |

Tablica 9: Testna statistika ^a

| | OSDI ukupno |
|------------------------|-------------|
| Mann-Whitney U | 27,500 |
| Wilcoxon W | 63,500 |
| Z | -1,115 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,265 |

a. Grouping Variable: Dob kategorije

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti s obzirom na *dob ispitanika* može se uočiti kako signifikantnost testa iznosi više od 5%, $p=0,265$, te se stoga može konstatirati kako *dob ispitanika* nema značajnu ulogu kod skale OSDI ukupno.

Tablica 10: Grupna statistika

| | Spol | N | \bar{x} | Sd |
|-------------|----------|----|-----------|-------|
| OSDI ukupno | Muškarac | 7 | 13,43 | 7,547 |
| | Žena | 11 | 17,27 | 7,295 |

Tablica 11: Rangovi

| | Spol | N | Aritmetička sredina rangova | Suma rangova |
|-------------|----------|----|-----------------------------|--------------|
| OSDI ukupno | Muškarac | 7 | 7,93 | 55,50 |
| | Žena | 11 | 10,50 | 115,50 |
| | Ukupno | 18 | | |

Tablica 12: Testna statistika

| | OSDI ukupno |
|------------------------|-------------|
| Mann-Whitney U | 27,500 |
| Wilcoxon W | 55,500 |
| Z | -1,000 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,317 |

a. Grouping Variable: Spol

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti s obzirom na *spol ispitanika* može se uočiti kako signifikantnost testa iznosi više od 5%, $p=0,317$, te se stoga može konstatirati kako *dob ispitanika* nema značajnu ulogu kod skale OSDI ukupno.

9.3. Spearmanov koeficijent korelacije

Kako bismo bolje ispitali odnose između promatranih varijabli provest ćemo Spearmanov koeficijent korelacije.

Spearmanovom korelacijom izražavamo međusobnu povezanost dvije varijable. Vrijednost ovog testa kreće se u intervalu $-1 \leq r \leq +1$ pri čemu – predznak korelacije označava negativnu (obrnutu) korelaciju, dok + predznak označava pozitivnu korelaciju. Što je vrijednost Spearmanovog koeficijenta korelacije veća kažemo da je korelacija između varijabli jača (značajnija).

također se obično uzima u obzir i ovo:

$r > 0,80$ radi se o jakoj pozitivnoj korelaciji

$0,5 < r \leq 0,80$, radi se o srednje jakoj pozitivnoj korelaciji

$0 < r \leq 0,5$, radi se o slaboj pozitivnoj korelaciji

Za potrebe istraživanja komentirati ćemo koeficijente korelacije veće od 0,5, $r > 0,5$

Tablica 13: Spearmanov koeficijent korelacije

| | | OSDI- ukupno | TM- visina | TM- širina | TM- površina | TBUT- nativno | TBUT- ekspresija |
|-----------------|---|--------------|------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
| OSDI- ukupno | r | 1,000 | -,310 | ,050 | -,233 | -,360 | -,379 |
| | p | . | ,226 | ,847 | ,367 | ,142 | ,121 |
| | N | 18 | 17 | 17 | 17 | 18 | 18 |
| TM- visina | r | -,310 | 1,000 | ,784** | ,952** | ,493* | ,419 |
| | p | ,226 | . | ,000 | ,000 | ,044 | ,094 |
| | N | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| TM- širina | r | ,050 | ,784** | 1,000 | ,891** | ,390 | ,406 |
| | p | ,847 | ,000 | . | ,000 | ,122 | ,106 |
| | N | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| TM- površina | r | -,233 | ,952** | ,891** | 1,000 | ,468 | ,401 |
| | p | ,367 | ,000 | ,000 | . | ,058 | ,110 |
| | N | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| TBUT- nativno | r | -,360 | ,493* | ,390 | ,468 | 1,000 | ,819** |
| | p | ,142 | ,044 | ,122 | ,058 | . | ,000 |
| | N | 18 | 17 | 17 | 17 | 18 | 18 |
| TBUT-ekspresija | r | -,379 | ,419 | ,406 | ,401 | ,819** | 1,000 |
| | p | ,121 | ,094 | ,106 | ,110 | ,000 | . |
| | N | 18 | 17 | 17 | 17 | 18 | 18 |

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Iz navedene tablice 13 može se uočiti kako je zabilježena pozitivna korelacija između promatranih varijabli, najveća pozitivna korelacija uočena je između varijabli: *TM_visina* i *TM_površina* ($r=0,952$; $p<0,01$), *TM_širina* i *TM_površina* ($r=0,891$; $p<0,01$), zatim *TBUT_nativno* i *TBUT_ekspresija* ($r=0,819$; $p<0,01$), dalje *TM_visina* i *TM_širina* ($r=0,784$; $p<0,01$), s razinom pouzdanosti od 99%, radi o pozitivnim korelacijama srednjeg do jakog intenziteta.

Tablica 14: Grupna statistika

| | Dob kategorije | N | \bar{x} | Sd |
|-----------------|------------------|----|-----------|---------|
| TM visina | do 59 | 8 | 262,88 | 84,379 |
| | 60 i više godina | 9 | 293,67 | 135,538 |
| TM širina | do 59 | 8 | 168,50 | 70,383 |
| | 60 i više godina | 9 | 190,44 | 40,897 |
| TM površina | do 59 | 8 | ,02088 | ,012586 |
| | 60 i više godina | 9 | ,02711 | ,019852 |
| TBUT nativno | do 59 | 8 | 3,75 | 1,389 |
| | 60 i više godina | 10 | 3,10 | 1,287 |
| TBUT ekspresija | do 59 | 8 | 4,13 | ,991 |
| | 60 i više godina | 10 | 3,30 | 1,252 |

Tablica 15: Rangovi

| | Dob kategorije | N | Aritmetička sredina rangova | Suma rangova |
|-----------------|------------------|----|-----------------------------|--------------|
| TM visina | do 59 | 8 | 8,38 | 67,00 |
| | 60 i više godina | 9 | 9,56 | 86,00 |
| | Ukupno | 17 | | |
| TM širina | do 59 | 8 | 8,56 | 68,50 |
| | 60 i više godina | 9 | 9,39 | 84,50 |
| | Ukupno | 17 | | |
| TM površina | do 59 | 8 | 8,56 | 68,50 |
| | 60 i više godina | 9 | 9,39 | 84,50 |
| | Ukupno | 17 | | |
| TBUT nativno | do 59 | 8 | 10,75 | 86,00 |
| | 60 i više godina | 10 | 8,50 | 85,00 |
| | Ukupno | 18 | | |
| TBUT ekspresija | do 59 | 8 | 11,38 | 91,00 |
| | 60 i više godina | 10 | 8,00 | 80,00 |
| | Ukupno | 18 | | |

Tablica 16: Testna statistika ^a

| | TM visina | TM širina | TM površina | TBUT nativno | TBUT ekspresija |
|------------------------|-----------|-----------|-------------|--------------|-----------------|
| Mann-Whitney U | 31,000 | 32,500 | 32,500 | 30,000 | 25,000 |
| Wilcoxon W | 67,000 | 68,500 | 68,500 | 85,000 | 80,000 |
| Z | -,481 | -,337 | -,337 | -,928 | -1,403 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,630 | ,736 | ,736 | ,354 | ,161 |

a. Grouping Variable: Dob kategorije

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti s obzirom na promatrane *dobne kategorije* može se uočiti kako signifikantnost testa iznosi više od 5%, $p > 0,05$ u svim promatranim slučajevima, te se stoga može konstatirati kako *dob ispitanika* nema značajnu ulogu kod vrijednosti promatranih pokazatelja.

Tablica 17: Grupna statistika

| | Spol | N | \bar{x} | Sd |
|-----------------|----------|----|-----------|---------|
| TM visina | Muškarac | 7 | 342,00 | 88,972 |
| | Žena | 10 | 235,20 | 108,707 |
| TM širina | Muškarac | 7 | 207,14 | 17,762 |
| | Žena | 10 | 161,20 | 66,258 |
| TM površina | Muškarac | 7 | ,03243 | ,015021 |
| | Žena | 10 | ,01840 | ,015855 |
| TBUT nativno | Muškarac | 7 | 4,29 | 1,254 |
| | Žena | 11 | 2,82 | 1,079 |
| TBUT ekspresija | Muškarac | 7 | 4,43 | ,976 |
| | Žena | 11 | 3,18 | 1,079 |

Tablica 18: Rangovi

| | Spol | N | Aritmetička sredina rangova | Suma rangova |
|-----------------|----------|----|-----------------------------|--------------|
| TM visina | Muškarac | 7 | 11,86 | 83,00 |
| | Žena | 10 | 7,00 | 70,00 |
| | Ukupno | 17 | | |
| TM širina | Muškarac | 7 | 11,29 | 79,00 |
| | Žena | 10 | 7,40 | 74,00 |
| | Ukupno | 17 | | |
| TM površina | Muškarac | 7 | 12,07 | 84,50 |
| | Žena | 10 | 6,85 | 68,50 |
| | Ukupno | 17 | | |
| TBUT nativno | Muškarac | 7 | 12,79 | 89,50 |
| | Žena | 11 | 7,41 | 81,50 |
| | Ukupno | 18 | | |
| TBUT ekspresija | Muškarac | 7 | 12,79 | 89,50 |
| | Žena | 11 | 7,41 | 81,50 |
| | Ukupno | 18 | | |

Tablica 19: Testna statistika ^a

| | TM- visina | TM- širina | TM- površina | TBUT- nativno | TBUT-ekspresija |
|------------------------|------------|------------|--------------|---------------|-----------------|
| Mann-Whitney U | 15,000 | 19,000 | 13,500 | 15,500 | 15,500 |
| Wilcoxon W | 70,000 | 74,000 | 68,500 | 81,500 | 81,500 |
| Z | -1,952 | -1,562 | -2,099 | -2,175 | -2,193 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,051 | ,118 | ,036 | ,030 | ,028 |

a. Grouping Variable: Spol

Vrijednost signifikantnosti za *TM- površina*, *TBUT nativno*, *TBUT ekspresija* iznosi manje od 5%, odnosno $p < 0,005$, dakle može se reći, s razinom pouzdanosti od 95%, kako postoji statistički značajna razlika za *TM površina*, *TBUT nativno*, *TBUT ekspresija* s obzirom na spol ispitanika. Pri tome se na tablici 18 može uočiti kako su rangovi značajno viši (vrijednost pokazatelja je viša) kod muških ispitanika.

10. Rasprava

10.1. Dob

Prosječna dob sudionika je 57 godina (SD= 14,025) te su kategorizirani u 2 skupine: do 59 godina (8 ispitanika= 44, 4%) te 60 i više godina (10 ispitanika= 55, 6%)

Kako je uzorak ispitanika bio prigodni, istraživanjem su pristupili pacijenti koji su došli na redoviti oftalmološki pregled te potpisali informirani pristanak za sudjelovanje

Istraživanjem smo utvrdili da dob ne korelira sa rezultatima OSDI upitnika ($p= 0,265$), ali isto tako ni sa varijablama OCT-a suznog meniska ($p> 0,05$)

S jedne strane Schein ne pronalazi korelaciju između sindroma suhog oka i dobi (52), s druge strane većina istraživanja uključuje samo pacijente srednje (starije od 45 godina) ili, još češće, starije životne dobi- iznad 55 godina (52–54).

S druge strane Madridska klasifikacija suhog oka navodi suho oko ovisno o dobi kao najčešće i kao poseban klinički entitet u sklopu sindroma suhog oka (54). Iako s jedne strane Schein ne pronalazi korelaciju između sindroma suhog oka i dobi (52), s druge strane većina istraživanja uključuje samo pacijente srednje (starije od 45 godina) ili, još češće, starije životne dobi- iznad 55 godina(52–54).

Arita i suradnici u novijem istraživanju smatraju kako je disfunkcija Meibomovih žlijezda glavni uzrok sindroma suhog oka, što potvrđuje činjenicu da su Liu i suradnici meta analizom istražili pozitivan odgovor terapije estrogenima na sindrom suhog oka.

10.2. Spol

Istraživanju je pristupilo 7 muškaraca (38,9%) i 11 žena (61,1%)

Za prevalenciju bolesti suhog oka prema simptomima i znakovima, također je utvrđeno da je ženski spol jedan od faktora uslijed promjena u hormonskom statusu te ulaskom u menopauzu (55). Postojeća razlika u spolu za sve starosne dobi također je zabilježena u nekim prethodnim studijama (56), što bi moglo biti kombinirani rezultat različitih hormonskih učinaka na očnu površinu, suznu žlijezdu itd.

Song i sur. (57) u svojoj meta analizi dokazuju razliku u spolu za prevalenciju bolesti suhog oka. Kao što je i slučaj u našem istraživanju bolest suhog oka je prisutnija kod žena.

Pogleda li se vrijednost signifikantnosti OSDI upitnika s obzirom na *spol ispitanika* može se uočiti kako signifikantnost testa iznosi više od 5%, $p=0,317$, te se stoga može konstatirati kako *dob ispitanika* nema značajnu ulogu kod skale OSDI.

Kao što smo već naveli, Schiffman (50) za OSDI upitnik navodi da je pouzdan instrument za mjerenje smetnji bolesti suhog oka, ali u ovom istraživanju nema klinički značajne povezanosti. To zasigurno možemo pripisati malom uzorku u istraživanju te isto tako posljedično malom broju ženskih osoba (N=11)

10.3. TBUT

TBUT test, je trenutno test izbora prilikom izbora dijagnostike suhog oka (58) U ovome istraživanju prosječna vrijednost TBUT-a nativno iznosi 3,39s, dok nakon ekspresije Meibomovih žlijezda iznosi 3.67s. . Sullivan u svojem istraživanju dobiva prosječne vrijednosti TBUT testa za osobe sa disfunkcijom suza od 3,2 sekunde, te 7,1 sekundu kod osoba bez disfunkcije suza (59). Lemp 1970. kao graničnu vrijednost TBUT testa prema patološkim određuje 10 sekundi, Sullivan 5 sekundi, sa prosjekom patoloških vrijednosti od 3,2 sekunde(60). Zanimljivo je primijetiti da je autor ovog istraživanja u njemu kao i u svom prethodnom istraživanju u skupini bez simptoma disfunkcije suza dobio prosječne vrijednosti TBUT niže od granične vrijednosti od 10 sekundi (8,24 i 9,2 sekundi), koju mnogi autori, kao što je Lemp, zagovaraju, dok su obje prosječne vrijednosti TBUT u skupini bez simptoma bile niže od 5 sekundi (4,3 i 2,4 sekundi), što je granična vrijednost koju zagovaraju autori kao što je Sullivan. Na osnovu navedenog možemo pretpostaviti da je granična vrijednost od 5 sekundi ipak realnija od one od 10 sekundi.

10.4. OCT suznog meniska

OCT suznog meniska je jedna od mogućih, neinvazivnih procjena suznog volumena.

Aritmetička sredina dobivenih vrijednosti iznosi u našem istraživanju iznosi: TMH (279,18 μm), TMD (180,12 μm) TMA (0,02418 μm^2)

Istraživanje provedeno od strane Stegmann i sur. (61) prikazuje vrlo slične prosječne vrijednosti: TMH (309 μm), TMD (191 μm), TMA (0.017 μm^2) kao i ostala istraživanja (46,62,63) što bi značilo da je tehnički dio istraživanja uspješno odrađen.

Singh i sur. (64) provode istraživanje kod pacijenata sa epiforom gdje dolazi do povećanja visine suznog meniska, ali ona ne diferencira razliku između 3. i 4. stupnja po Munku.

Kod pacijenata 3. dobi dolazi do hipotoniciteta vjeđa te posljedično do promjena u suznom menisku, ali je moguće predoperativno i postoperativno praćenje i evaluacija OCT-om (16).

U današnje vrijeme refraktivna kirurgija je na visokoj razini te su praćene promjene suznog filma nakon korektivnih zahvata. Dolazi do statistički značajnih razlika u visini suznog meniska, no nema korelacije sa površinom suznog meniska (40).

Možemo li otkriti zašto je to tako ? Pretpostavka je da bi način izvođenja „flapa“ mogao bi imati različit učinak na pojavu ožiljka kod nekih pacijenata, a postupak ablacije u obje tehnike mogao bi biti faktor suhoće oka. Te potencijalne varijacije mogu rezultirati takvim razlikama u rezultatima. (65)

U našem istraživanju vrijednost signifikantnosti za *TM- površina*, *TBUT- nativno*, *TBUT- ekspresija* iznosi manje od 5%, odnosno $p < 0,005$, dakle može se reći, s razinom pouzdanosti od 95%, kako postoji statistički značajna razlika za *TM- površina*, *TBUT- nativno*, *TBUT- eks-*

presija s obzirom na spol ispitanika. Pri tome se na tablici 18 može uočiti kako su rangovi značajno viši (vrijednost pokazatelja je viša) kod muških ispitanika.

Za razliku od nas u istraživanju od Tung i sur. (66) nije bilo značajne povezanosti između TBUT-a i površine suznog meniska. Isto tako, nije bilo klinički značajne povezanosti između OSDI upitnika sa TBUT om, kao ni suznim meniskom.

11. Zaključak

Cilj ovog rada bio je evaluirati statističke povezanosti između OSDI anketnog upitnika, kliničkog parametra očne površine- testa pucanja suznog filma te OCT- om definiranog suznog meniska između ispitanika. Nije iznenađujuće pronaći niži suzni menisk kod pacijenata sa teškom disfunkcijom suznog filma kao što je Sjogrenov sindrom, no htjeli smo ispitati varijable između ljudi zdrave populacije.

Osjetljivost i specifičnost dimenzije suznog meniska za određivanje razvoja bolesti rožnice trebalo bi provesti kroz multicentrična istraživanja kojima bi se procjenila veća skupina bolesnika sa disfunkcijom suza.

Iz istraživanja je zanimljivo vidjeti da smo dobili statistički značajnu povezanost površine suznog meniska i testa pucanja suznog filma.

Ovo istraživanje je bilo jedinstveno u tome što je tražilo povezanost između više varijabli suznog meniska (visina, širina i površine), kliničkim pregledom (testom pucanja suznog filma) i subjektivnim osjećajem suhog oka- OSDI anketni upitnik.

Snižena vrijednost suznog meniska može dovesti do oštećenja površine oka različitim mehanizmima kao što su povećanje trenja između kapka i bjeloočnice, povećana osmolarnost suza, povećani medijatori upale te veća nestabilnost suze.

Objektivne, neinvazivne metode mjerenja suznog volumena su ključne za preciznu klasifikaciju suzne disfunkcije. Standardni klinički test kao Schirmer je najčešće korišten u praksi zbog njegove praktičnosti i niske cijene usluge. Valja pritom spomenuti kako je test izrazito

invazivan- izaziva refleksnu sekreciju suza te ima nisku ponovljivost, ali isto tako ne mjeri direktno volumen suze.

Rezultat dobiven u našem istraživanju sugerira da je OCT praktičan za mjerenje suznog volumena zbog neinvazivnosti, ponovljivosti, ugodnosti i direktnog mjerenja suznog meniska. Istina je da je pretraga na neki način ograničena time što je moguće snimiti isključivo presjek meniska te time „pretpostavlja” konstantnu dimenziju cijelom duljinom kapka.

Pouzdanost i ponovljivost OCT- a je proučavana te validirana kao objektivna i potpuno neinvazivna. Zhou i sur. (63) u svojem istraživanju su dokazali da je snižena visina suznog meniska korelira sa testom pucanja suznog filma. Ono čime se ovo istraživanje razlikuje jest da smo mjerili još dvije varijable: širinu i površinu te dokazali statističku povezanost površine suznog meniska sa TBUT- om.

Ostali objektivni, neinvazivni testovi kojima možemo evaluirati suzni menisk su:

Interferometrija (67)

reflektivna meniskometrija (68)

neinvazivna interferencijska meniskometrija (69)

video procjena visine suznog meniska (70)

Nedostatak navedenih pretraga je da nisu našli široku primjenu u oftalmologiji i dijagnostici suhog oka. Na kraju možemo zaključiti da se OCT dijagnostika suznog meniska u dijagnostici suhog oka može koristiti kao objektivni, neinvazivni modalitet evaluacije suznog meniska, ali metodološki nije standardizirana u oftalmologiji što otvara vrata daljnjim istraživanjima u tom području.. U daljnjem radu nastojat ćemo napraviti dodatna istraživanja teme-

ljena na OCT- u te sa različitim skupinama disfunkcija suznog filma (hiperevaporativno i hiposekrecijsko suho oko) .

12. Zahvala

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru doc. dr. sc. Igor Petričeku koji mi je bio od velike pomoći u istraživanju, savjetima pri izradi diplomskog rada te odvojenom vremenu i strpljenju kako bi zajedno ostvarili ovaj cilj.

Zahvalu također upućujem i članovima komisije prof. dr. sc. Nenadu Vukojeviću i doc. dr. sc. Miri Kalauzu.

Posebna zahvala mojoj obitelji koja me je uvijek podržavala i upućivala na pravi put te mi omogućila da se zajedno veselimo ovom radu.

Također zahvaljujem se svojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene i samim time mi olakšali ovaj studij.

Veliko vam HVALA svima !

13. Literatura

1. Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Jpn J Ophthalmol*. 2019 Mar;63(2):127–36.
2. Thulasi P, Djalilian AR. Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2017 Nov;124(11):S27–33.
3. Czajkowski G, Kaluzny BJ, Laudenska A, Malukiewicz G, Kaluzny JJ. Tear Meniscus Measurement by Spectral Optical Coherence Tomography: *Optom Vis Sci*. 2012 Mar;89(3):336–42.
4. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007 Apr;5(2):75–92.
5. Lemp MA. The Definition & Classification of Dry Eye Disease. :6.
6. Shinozaki K, Takamura E, Yukari J, Hori S. Silicon Punctal Plug Insertion in the Treatment of Severe Dry Eye. In: Sullivan DA, Stern ME, Tsubota K, Dartt DA, Sullivan RM, Bromberg BB, editors. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2002 [cited 2019 Aug 31]. p. 1273–6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-0717-8_184
7. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian Gland Dysfunction: A Clinical Scheme for Description, Diagnosis, Classification, and Grading. *Ocul Surf*. 2003 Jul;1(3):107–26.
8. Bron AJ, Tiffany JM. The Contribution of Meibomian Disease to Dry Eye. *Ocul Surf*. 2004 Apr;2(2):149–64.
9. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):347–60.
10. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye*. 1991 Jul;5(4):395–411.
11. Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Tear Evaporation Dynamics in Normal Subjects and Subjects with Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Feb 1;44(2):533.
12. Gilbard JP, Farris RL. OCULAR SURFACE DRYING AND TEAR FILM OSMOLARITY IN THYROID EYE DISEASE. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2009 May 27;61(1):108–16.
13. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Tear Water Evaporation and Eye Surface Diseases. *Ophthalmologica*. 1985;190(3):147–9.
14. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial Upases and Chronic Blepharitis. 27(4):6.

15. Tsubota K. Effects of Ocular Surface Area and Blink Rate on Tear Dynamics. *Arch Ophthalmol*. 1995 Feb 1;113(2):155.
16. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the Dry Eye Syndrome: Guidelines for Surgery? *Plast Reconstr Surg*. 1981 Aug;68(2):249–52.
17. Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, Allen QB, Awdeh RM, Berdahl J, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders – new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Jan;28:3–47.
18. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, Foster NL, Newman RP. Blink rates and disorders of movement. *Neurology*. 1984 May 1;34(5):677–677.
19. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):177–80.
20. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, Arguëso P, Gipson IK. Differential Regulation of Membrane-Associated Mucins in the Human Ocular Surface Epithelium. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2004 Jan 1;45(1):114.
21. Tei M, Spurr SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A Deficiency Alters the Expression of Mucin Genes by the Rat Ocular Surface Epithelium. 2000;41(1):7.
22. Pisella PJ. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002 Apr 1;86(4):418–23.
23. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal Complications following Abuse of Topical Anesthetics. *Eur J Ophthalmol*. 2002 Sep;12(5):373–8.
24. Chen H-T, Chen K-H, Hsu W-M. Toxic Keratopathy Associated With Abuse of Low-Dose Anesthetic: A Case Report. *Cornea*. 2004 Jul;23(5):527–9.
25. Chalmers RL, Young G, Kern J, Napier L, Hunt C. Soft Contact Lens-Related Symptoms in North America and the United Kingdom: *Optom Vis Sci*. 2016 Aug;93(8):836–47.
26. Pisella P-J, Malet F, Lejeune S, Brignole F, Debbasch C, Bara J, et al. Ocular Surface Changes Induced by Contact Lens Wear: *Cornea*. 2001 Nov;20(8):820–5.
27. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Alteration in Goblet Cell Numbers and Mucin Gene Expression in a Mouse Model of Allergic Conjunctivitis. 2001;42(11):7.
28. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol*. 1996 Nov 1;80(11):994–7.
29. Moss SE. Incidence of Dry Eye in an Older Population. *Arch Ophthalmol*. 2004 Mar 1;122(3):369.
30. Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, Martin JC, Lane C, Camilleri JP. A comparative study to assess the clinical use of Fluorescein Meniscus Time (FMT) with Tear Break up Time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye*. 2002 Sep;16(5):594–600.

31. Yokoi N, Georgiev GAs, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al. Classification of Fluorescein Breakup Patterns: A Novel Method of Differential Diagnosis for Dry Eye. *Am J Ophthalmol*. 2017 Aug;180:72–85.
32. Yokoi N, Georgiev GA. Tear Film–Oriented Diagnosis and Tear Film–Oriented Therapy for Dry Eye Based on Tear Film Dynamics. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2018 Nov 1;59(14):DES13.
33. Ramos JLB, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 Jan;37(1):81–9.
34. Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, Zawadzki RJ, Morse LS, Park SS, et al. Phase-Variance Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):180–7.
35. Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F. Ultrahigh-Resolution Measurement by Optical Coherence Tomography of Dynamic Tear Film Changes on Contact Lenses. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2010 Apr 1;51(4):1988.
36. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003 Sep 8;11(18):2183.
37. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):360–70.
38. Swanson EA, Fujimoto JG. The ecosystem that powered the translation of OCT from fundamental research to clinical and commercial impact [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017 Mar 1;8(3):1638.
39. Han SB, Liu Y-C, Noriega KM, Mehta JS. Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Cornea and Ocular Surface Diseases. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1–9.
40. Doors M, Berendschot TTJM, de Brabander J, Webers CAB, Nuijts RMMA. Value of optical coherence tomography for anterior segment surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Jul;36(7):1213–29.
41. Ang M, Baskaran M, Werkmeister RM, Chua J, Schmidl D, Aranha dos Santos V, et al. Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Sep;66:132–56.
42. Wang SB, Cornish EE, Grigg JR, McCluskey PJ. Anterior segment optical coherence tomography and its clinical applications. *Clin Exp Optom*. 2019 May;102(3):195–207.
43. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Precorneal and Pre- and Postlens Tear Film Thickness Measured Indirectly with Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Jun 1;44(6):2524.
44. Ge L, Yuan Y, Shen M, Tao A, Wang J, Lu F. The Role of Axial Resolution of Optical Coherence Tomography on the Measurement of Corneal and Epithelial Thicknesses. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013 Jan 28;54(1):746.

45. Cui L, Shen M, Wang J, Jiang J, Li M, Chen D, et al. Age-Related Changes in Tear Menisci Imaged by Optical Coherence Tomography: *Optom Vis Sci*. 2011 Oct;88(10):1214–9.
46. Werkmeister RM, Alex A, Kaya S, Unterhuber A, Hofer B, Riedl J, et al. Measurement of Tear Film Thickness Using Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013 Aug 15;54(8):5578.
47. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, et al. The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Nov 1;44(11):4753.
48. Schmidl D, Witkowska KJ, Kaya S, Baar C, Faatz H, Nepp J, et al. The Association Between Subjective and Objective Parameters for the Assessment of Dry-Eye Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Mar 3;56(3):1467–72.
49. Eroglu FC, Karalezli A, Dursun R. Is optical coherence tomography an effective device for evaluation of tear film meniscus in patients with acne rosacea? *Eye*. 2016 Apr;30(4):545–52.
50. Schiffman RM. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May 1;118(5):615.
51. Toth M. Povezanost sindroma suhog oka i anksiozne osjetljivosti. 2017 [cited 2019 Aug 29]; Available from: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.32275.78886>
52. Schein OD, MUÑOZ B, Tielsch JM, BANDEEN-Roche K, West S. Prevalence of Dry Eye Among the Elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997 Dec;124(6):723–8.
53. Shahane A, Patel R. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Jul;247.
54. Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, Hamano T, Ri M, Araki K, et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995 Sep;233(9):555–8.
55. Liu C, Liang K, Jiang Z, Tao L. Sex hormone therapy's effect on dry eye syndrome in postmenopausal women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(40):e12572.
56. Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry eye syndrome in menopause and perimenopausal age group. *J -Life Health*. 2017;8(2):51.
57. Song P, Xia W, Wang M, Chang X, Wang J, Jin S, et al. Variations of dry eye disease prevalence by age, sex and geographic characteristics in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):020503.
58. Norn MS. Diagnosis of Dry Eye. In: Lemp MA, Marquardt R, editors. *The Dry Eye* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1992 [cited 2019 Aug 29]. p. 133–82. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-58130-4_6

59. Sullivan DA, editor. Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 3: basic science and clinical relevance. New York: Kluwer Academic/Plenum Pub; 2002. 2 p. (Advances in experimental medicine and biology).
60. Lin H, Yiu SC. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi J Ophthalmol*. 2014 Jul;28(3):173–81.
61. Stegmann H, Aranha dos Santos V, Messner A, Unterhuber A, Schmidl D, Garhöfer G, et al. Automatic assessment of tear film and tear meniscus parameters in healthy subjects using ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2019 Jun 1;10(6):2744.
62. Fukuda R, Usui T, Miyai T, Yamagami S, Amano S. Tear Meniscus Evaluation by Anterior Segment Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013 Apr;155(4):620-624.e2.
63. Zhou S, Li Y, Lu AT-H, Liu P, Tang M, Yiu SC, et al. Reproducibility of Tear Meniscus Measurement by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography: A Pilot Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009 Sep 1;40(5):442–7.
64. Singh S, Rajput A, Mohamed A, Mittal V. Spectral domain optical coherence tomography for measuring tear film meniscus height and its relationship with epiphora. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(11):1592.
65. Hu L, Xie W, Liu J, Zhou Y, Zhou Q, Yu Y, et al. Tear Menisci and Corneal Subbasal Nerve Density in Patients After Laser In Situ Keratomileusis: Eye Contact Lens Sci Clin Pract. 2015 Jan;41(1):51–7.
66. Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC. Tear Meniscus Dimensions in Tear Dysfunction and Their Correlation With Clinical Parameters. *Am J Ophthalmol*. 2014 Feb;157(2):301-310.e1.
67. Goto E. Differentiation of Lipid Tear Deficiency Dry Eye by Kinetic Analysis of Tear Interference Images. *Arch Ophthalmol*. 2003 Feb 1;121(2):173.
68. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):399–407.
69. Uchida A, Uchino M, Goto E, Hosaka E, Kasuya Y, Fukagawa K, et al. Noninvasive Interference Tear Meniscometry in Dry Eye Patients With Sjögren Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug;144(2):232-237.e1.
70. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Button NF. Video-assessment of tear meniscus height in elderly Caucasians and its relationship to the exposed ocular surface. *Curr Eye Res*. 2001 Jan;22(6):420–6.
2. Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Jpn J Ophthalmol*. 2019 Mar;63(2):127–36.

3. Thulasi P, Djalilian AR. Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*. 2017 Nov;124(11):S27–33.
4. Czajkowski G, Kaluzny BJ, Laudenska A, Malukiewicz G, Kaluzny JJ. Tear Meniscus Measurement by Spectral Optical Coherence Tomography: *Optom Vis Sci*. 2012 Mar;89(3):336–42.
5. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf*. 2007 Apr;5(2):75–92.
6. Lemp MA. The Definition & Classification of Dry Eye Disease. :6.
7. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian Gland Dysfunction: A Clinical Scheme for Description, Diagnosis, Classification, and Grading. *Ocul Surf*. 2003 Jul;1(3):107–26.
8. Bron AJ, Tiffany JM. The Contribution of Meibomian Disease to Dry Eye. *Ocul Surf*. 2004 Apr;2(2):149–64.
9. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):347–60.
10. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye*. 1991 Jul;5(4):395–411.
11. Goto E, Endo K, Suzuki A, Fujikura Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Tear Evaporation Dynamics in Normal Subjects and Subjects with Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Feb 1;44(2):533.
12. Gilbard JP, Farris RL. OCULAR SURFACE DRYING AND TEAR FILM OSMOLARITY IN THYROID EYE DISEASE. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2009 May 27;61(1):108–16.
13. Rolando M, Refojo MF, Kenyon KR. Tear Water Evaporation and Eye Surface Diseases. *Ophthalmologica*. 1985;190(3):147–9.
14. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial Upases and Chronic Blepharitis. 27(4):6.
15. Tsubota K. Effects of Ocular Surface Area and Blink Rate on Tear Dynamics. *Arch Ophthalmol*. 1995 Feb 1;113(2):155.
16. Rees TD, Jelks GW. Blepharoplasty and the Dry Eye Syndrome: Guidelines for Surgery? *Plast Reconstr Surg*. 1981 Aug;68(2):249–52.
17. Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, Allen QB, Awdeh RM, Berdahl J, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders – new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 Jan;28:3–47.
18. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, Foster NL, Newman RP. Blink rates and disorders of movement. *Neurology*. 1984 May 1;34(5):677–677.

19. Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):177–80.
20. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, Arguëso P, Gipson IK. Differential Regulation of Membrane-Associated Mucins in the Human Ocular Surface Epithelium. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2004 Jan 1;45(1):114.
21. Tei M, Spurr SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A Deficiency Alters the Expression of Mucin Genes by the Rat Ocular Surface Epithelium. 2000;41(1):7.
22. Pisella PJ. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002 Apr 1;86(4):418–23.
23. Pharmakakis NM, Katsimpris JM, Melachrinou MP, Koliopoulos JX. Corneal Complications following Abuse of Topical Anesthetics. *Eur J Ophthalmol*. 2002 Sep;12(5):373–8.
24. Chen H-T, Chen K-H, Hsu W-M. Toxic Keratopathy Associated With Abuse of Low-Dose Anesthetic: A Case Report. *Cornea*. 2004 Jul;23(5):527–9.
25. Chalmers RL, Young G, Kern J, Napier L, Hunt C. Soft Contact Lens-Related Symptoms in North America and the United Kingdom: *Optom Vis Sci*. 2016 Aug;93(8):836–47.
26. Pisella P-J, Malet F, Lejeune S, Brignole F, Debbasch C, Bara J, et al. Ocular Surface Changes Induced by Contact Lens Wear: *Cornea*. 2001 Nov;20(8):820–5.
27. Kunert KS, Keane-Myers AM, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Alteration in Goblet Cell Numbers and Mucin Gene Expression in a Mouse Model of Allergic Conjunctivitis. 2001;42(11):7.
28. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol*. 1996 Nov 1;80(11):994–7.
29. Moss SE. Incidence of Dry Eye in an Older Population. *Arch Ophthalmol*. 2004 Mar 1;122(3):369.
30. Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, Martin JC, Lane C, Camilleri JP. A comparative study to assess the clinical use of Fluorescein Meniscus Time (FMT) with Tear Break up Time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye*. 2002 Sep;16(5):594–600.
31. Yokoi N, Georgiev GAs, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, et al. Classification of Fluorescein Breakup Patterns: A Novel Method of Differential Diagnosis for Dry Eye. *Am J Ophthalmol*. 2017 Aug;180:72–85.
32. Yokoi N, Georgiev GA. Tear Film–Oriented Diagnosis and Tear Film–Oriented Therapy for Dry Eye Based on Tear Film Dynamics. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2018 Nov 1;59(14):DES13.
33. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):360–70.

34. Swanson EA, Fujimoto JG. The ecosystem that powered the translation of OCT from fundamental research to clinical and commercial impact [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017 Mar 1;8(3):1638.
35. Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, Zawadzki RJ, Morse LS, Park SS, et al. Phase-Variance Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):180–7.
36. Ramos JLB, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 Jan;37(1):81–9.
37. Han SB, Liu Y-C, Noriega KM, Mehta JS. Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Cornea and Ocular Surface Diseases. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1–9.
38. Doors M, Berendschot TTJM, de Brabander J, Webers CAB, Nuijts RMMA. Value of optical coherence tomography for anterior segment surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Jul;36(7):1213–29.
39. Ang M, Baskaran M, Werkmeister RM, Chua J, Schmidl D, Aranha dos Santos V, et al. Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Sep;66:132–56.
40. Wang SB, Cornish EE, Grigg JR, McCluskey PJ. Anterior segment optical coherence tomography and its clinical applications. *Clin Exp Optom*. 2019 May;102(3):195–207.
41. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Precorneal and Pre- and Postlens Tear Film Thickness Measured Indirectly with Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Jun 1;44(6):2524.
42. Ge L, Yuan Y, Shen M, Tao A, Wang J, Lu F. The Role of Axial Resolution of Optical Coherence Tomography on the Measurement of Corneal and Epithelial Thicknesses. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013 Jan 28;54(1):746.
43. Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F. Ultrahigh-Resolution Measurement by Optical Coherence Tomography of Dynamic Tear Film Changes on Contact Lenses. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2010 Apr 1;51(4):1988.
44. Cui L, Shen M, Wang J, Jiang J, Li M, Chen D, et al. Age-Related Changes in Tear Menisci Imaged by Optical Coherence Tomography: *Optom Vis Sci*. 2011 Oct;88(10):1214–9.
45. Werkmeister RM, Alex A, Kaya S, Unterhuber A, Hofer B, Riedl J, et al. Measurement of Tear Film Thickness Using Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013 Aug 15;54(8):5578.
46. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, et al. The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Nov 1;44(11):4753.

47. Schmidl D, Witkowska KJ, Kaya S, Baar C, Faatz H, Nepp J, et al. The Association Between Subjective and Objective Parameters for the Assessment of Dry-Eye Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Mar 3;56(3):1467–72.
48. Eroglu FC, Karalezli A, Dursun R. Is optical coherence tomography an effective device for evaluation of tear film meniscus in patients with acne rosacea? *Eye*. 2016 Apr;30(4):545–52.
49. Schiffman RM. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000 May 1;118(5):615.
50. Toth M. Povezanost sindroma suhog oka i anksiozne osjetljivosti. 2017 [cited 2019 Aug 29]; Available from: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.32275.78886>
51. Schein OD, MUÑOZ B, Tielsch JM, BANDEEN-Roche K, West S. Prevalence of Dry Eye Among the Elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997 Dec;124(6):723–8.
52. Shahane A, Patel R. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Jul;247.
53. Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, Hamano T, Ri M, Araki K, et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995 Sep;233(9):555–8.
54. Liu C, Liang K, Jiang Z, Tao L. Sex hormone therapy's effect on dry eye syndrome in postmenopausal women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(40):e12572.
55. Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry eye syndrome in menopause and perimenopausal age group. *J -Life Health*. 2017;8(2):51.
56. Song P, Xia W, Wang M, Chang X, Wang J, Jin S, et al. Variations of dry eye disease prevalence by age, sex and geographic characteristics in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):020503.
57. Norn MS. Diagnosis of Dry Eye. In: Lemp MA, Marquardt R, editors. *The Dry Eye* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1992 [cited 2019 Aug 29]. p. 133–82. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-58130-4_6
58. Sullivan DA, editor. *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes 3: basic science and clinical relevance*. New York: Kluwer Academic/Plenum Pub; 2002. 2 p. (Advances in experimental medicine and biology).
59. Lin H, Yiu SC. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi J Ophthalmol*. 2014 Jul;28(3):173–81.
60. Stegmann H, Aranha dos Santos V, Messner A, Unterhuber A, Schmidl D, Garhöfer G, et al. Automatic assessment of tear film and tear meniscus parameters in healthy subjects using ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2019 Jun 1;10(6):2744.

61. Fukuda R, Usui T, Miyai T, Yamagami S, Amano S. Tear Meniscus Evaluation by Anterior Segment Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013 Apr;155(4):620-624.e2.
62. Zhou S, Li Y, Lu AT-H, Liu P, Tang M, Yiu SC, et al. Reproducibility of Tear Meniscus Measurement by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography: A Pilot Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009 Sep 1;40(5):442–7.
63. Singh S, Rajput A, Mohamed A, Mittal V. Spectral domain optical coherence tomography for measuring tear film meniscus height and its relationship with epiphora. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(11):1592.
64. Hu L, Xie W, Liu J, Zhou Y, Zhou Q, Yu Y, et al. Tear Menisci and Corneal Subbasal Nerve Density in Patients After Laser In Situ Keratomileusis: Eye Contact Lens Sci Clin Pract. 2015 Jan;41(1):51–7.
65. Tung CI, Perin AF, Gumus K, Pflugfelder SC. Tear Meniscus Dimensions in Tear Dysfunction and Their Correlation With Clinical Parameters. *Am J Ophthalmol*. 2014 Feb;157(2):301-310.e1.
66. Goto E. Differentiation of Lipid Tear Deficiency Dry Eye by Kinetic Analysis of Tear Interference Images. *Arch Ophthalmol*. 2003 Feb 1;121(2):173.
67. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):399–407.
68. Uchida A, Uchino M, Goto E, Hosaka E, Kasuya Y, Fukagawa K, et al. Noninvasive Interference Tear Meniscometry in Dry Eye Patients With Sjögren Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug;144(2):232-237.e1.
69. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Button NF. Video-assessment of tear meniscus height in elderly Caucasians and its relationship to the exposed ocular surface. *Curr Eye Res*. 2001 Jan;22(6):420–6.