

Új nemzetközi konszenzusnyilatkozat a száraz szem definíciójáról, felosztásáról, etiológiájáról, diagnosztikájáról és terápiájáról

Berta András dr.¹ ■ Tóth-Molnár Edit dr.² ■ Csutak Adrienne dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Szemészeti Tanszék, Szemészeti Klinika, Debrecen

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Szeged

Tíz év telt el azóta, hogy 2007-ben megjelent a Dry Eye WorkShop (DEWS) Report, mely összefoglalta a száraz szemről a szakirodalomban akkor elérhető legfontosabb információkat. Azóta közlemények százai jelentek meg ebben a témakörben, és eljött az idő az újabb összegzésre. A Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) szervezésében 12 munkacsoport összegezte a száraz szemmel kapcsolatos régi és új adatokat: megszületett a DEWS II Report. Ebben a közleményben a szerzők összefoglalják azokat a legfontosabb változásokat, amelyek a definíciótól a felosztáson és a diagnosztikán át a terápiáig a száraz szem vonatkozásában megváltoztak, és amelyekről a nem szemészként, más szakterületen dolgozó specialistáknak tájékozódni érdemes. A TFOS által közzétett DEWS II Report 11 alfejezetből áll. Teljesen új fejezetek szólnak az érzékelés/fájdalom szerepéről és a iatrogén száraz szemről. Orv Hetil. 2018; 159(20): 775–785.

Kulcsszavak: száraz szem, keratoconjunctivitis sicca, műkönnyek, diagnózis, terápia

New international consensus statement about the definition, classification, ethiology, diagnostics and therapy of dry eye (TFOS DEWS II)

Ten years have passed since the publication of the DEWS Report that summarized the information based on scientific literature concerning dry eye disease. Hundreds of papers have been published since then and time has come for a new summary. Organized by the Tear Film & Ocular Surface Society, 12 working groups summarized former and recent data. The DEWS II Report was created. The authors of the present publication summarize the most important changes in definition, classification, diagnostics, and therapy concerning dry eye disease. They also disclose the relevant changes on which the non-ophthalmologist specialists have to be informed. The DEWS II Report published by TFOS consists of 11 chapters. Completely new chapters deal with the role of sensation/pain and iatrogenic dry eyes.

Keywords: dry eyes, keratoconjunctivitis sicca, artificial tears, diagnosis, therapy

Berta A, Tóth-Molnár E, Csutak A. [New international consensus statement about the definition, classification, ethiology, diagnostics and therapy of dry eye (TFOS DEWS II)]. Orv Hetil. 2018; 159(20): 775–785.

(Beérkezett: 2018. február 2.; elfogadva: 2018. március 2.)

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

BAK = benzalkónium-klorid; DED = (dry eye disease) szárazszem-betegség; DEQ-5 = (Dry Eye Questionnaire-5) szárazszem-kérdőív-5; FDA = (Food and Drug Administration) az USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; GVHD = (graft versus host disease) graft versus host betegség; IASP = (International Association for the Study of Pain) Nemzetközi Fájdalom Társaság; IFN = interferon; IL = interleukin; IVCN = (*in vivo* confocal microscopy) *in vivo* konfokális mikroszkópia; MAPK = mitogénaktivált proteinkinázok; MGD = (meibomian gland dysfunction) Meibom-mirigy-diszfunkció; MMP9 = mátrixmetalloproteináz-9; NF- κ B = nukleárisfaktor-kappa-B; OSDI = Ocular Surface Disease Index) a szemfelszíni betegséget jellemző index; SLE = (systemic lupus erythematosus) szisztémás lupus erythematosus; TFOS DEWS = Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop; TNF = tumornekrózis-faktor

A száraz szem definíciója

A DEWS II Report szerint „A száraz szem a szemfelszín multifaktoriális betegsége, amelyet a könnyfilm-homeosztázis elvesztése jellemez, és a szemfelszín eltéréseivel, valamint szemtünetekkel (diszkomfortérzés és átmeneti homályos látás) jár, melyekben a könnyfilm hiperoszmolaritása, a szemfelszín gyulladása és károsodása, valamint neuroszenzoros eltérések játszanak etiológiai szerepet” [1].

A száraz szem DEWS II szerinti definíciója az elmúlt 22 év alatt a harmadik, nemzetközi konszenzuson alapuló szárazszem-meghatározás. A korábbi kettővel (NEI/Ind. Workshop-1997 [2] és DEWS-2007 [3]) összehasonlítva jelentős különbségeket mutat. A benne szereplő fogalmak érthető szavak, mégis indokolt minden benne szereplő szóról egy-egy magyarázó mondatot írni. Ennek indoka nem elsősorban az értelmezés (bár van a jelentésüknek csak a száraz szemre vonatkozó specifikuma), hanem inkább annak indoklása, hogy miért kerültek épp ezek a szavak a DEWS II szárazszem-definíciójába [1].

A multifaktoriális jelző arra utal, hogy a száraz szem sem egy (minden esetben jelen lévő) tünettől nem jellemezhető, sem egy (minden esetben jelen lévő) okra nem vezethető vissza. A betegség megjelölés azt jelzi, hogy nem állapotról (mint azt korábban gondolták), hanem patológiás folyamatról van szó, amelynek kialakulása, természetes lefolyása és többféle lehetséges kimenetele van. A háttérben álló okok megszüntetése révén teljes gyógyulárról (oki kezelés), és nem csak a tünetek enyhítéséről (tüneti kezelés) beszélhetünk, mint azt korábban gondolták. A szemfelszín eltérései-n a szemgolyó nyitott szemrés mellett szabadon lévő részeinek (cornea, bulbaris conjunctiva) elváltozásain kívül a szemhéjak szélének, elülső felszínének, a pillaszőröknek és a szemhéjszélre nyíló mirigyeknek a strukturális és funkcionális eltéréseit is értjük. Ennek a szélesebb értelmezésnek mind etiológiai, mind tünettani, mind terápiás szempontból jelentősége van. A könnyfilm-homeosztázis fogalom arra utal, hogy a szemfelszín kialakításában részt vevő tényezők

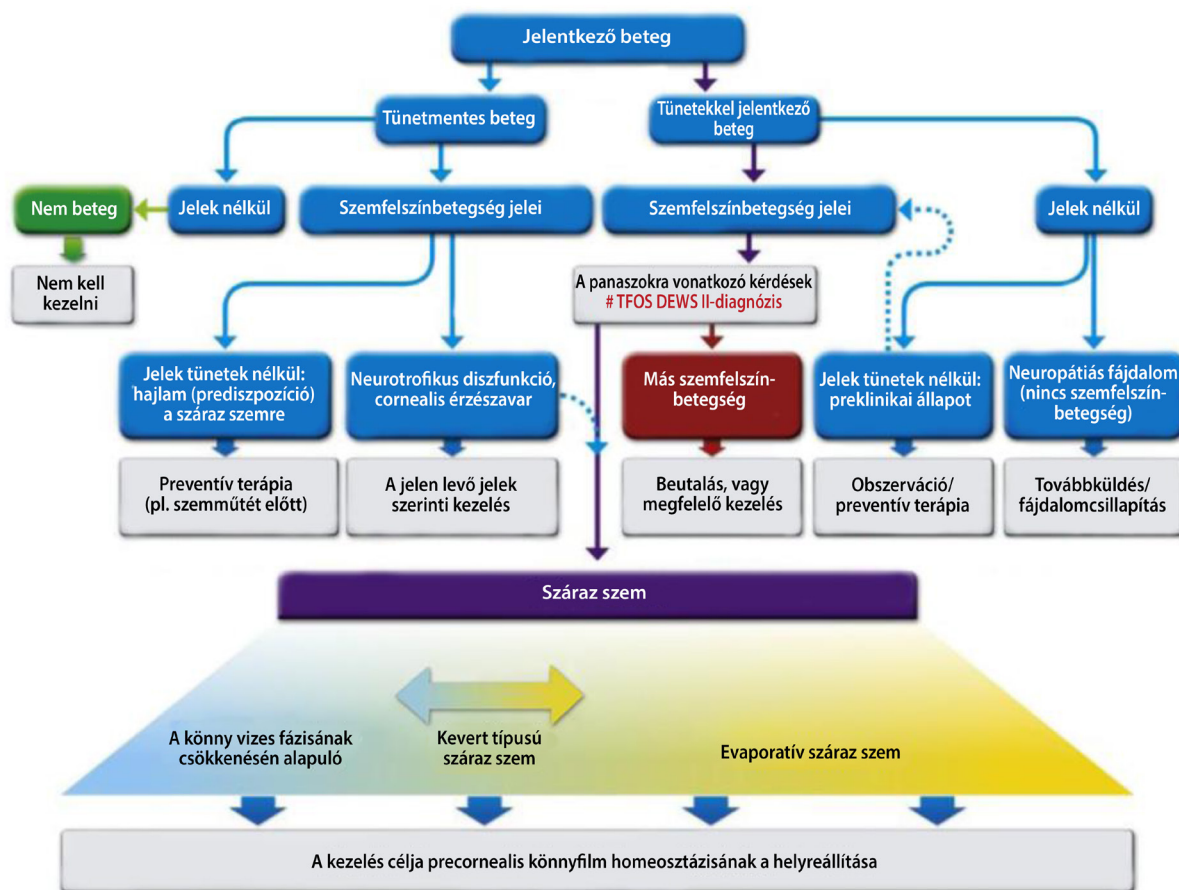
bonyolult rendszert alkotnak, melynek egyensúlya (összehangolt működése) a szemgolyót borító precornealis könnyfilm kialakulásához, megfelelő ideig tartó fennmaradásához és a pislogás révén újra és újra történő kialakulásához elengedhetetlenül szükséges. A tünetek, mindekenélőtt a diszkomfortérzés és az átmeneti homályos látás a DEWS II szerinti szárazszem-definícióban, a szemfelszín szemészeti vizsgálatokkal kimutatható eltéréseivel (jelek) együtt, mind fogalmi, mind diagnosztikus, mind differenciáldiagnosztikai szempontból alapvető jelentőségűek. Az, hogy „tünetekkel együtt jár”, azt fejezi ki, hogy létezik (szubjektív) tünetek nélküli, csak objektív jeleket mutató száraz szem is. A definíció utolsó mondatában a könny hiperoszmolaritása, a szemfelszín gyulladása, a szemfelszín károsodása és a neuroszenzoros eltérések mint a négy legfontosabb lehetséges etiológiai tényező van felsorolva (a definíció szintjén kiemelve), jelezve a betegség többarcúságát.

A száraz szem felosztása

Míg a száraz szem definíciója a száraz szem diagnózisának felállítását segíti, addig a klasszifikáció a száraz szem különböző formáinak (alcsoportjainak) elkülönítéséhez szükséges. Mivel az egyes alcsoportok kezelése eltérően történhet, a felosztás és a konkrét esetek alcsoportokba való besorolása a megfelelő terápia megválasztását is segíti (1. ábra).

A DEWS II Reportban szereplő új szárazszem-felosztás figyelembe veszi azt, hogy a száraz szem multifaktoriális betegség, amely a könnyfilm homeosztázisának megbomlásán és/vagy a szemfelszín gyulladásán/károsodásán alapul. Ugyanakkor benne a száraz szemre utaló „tünetek” és „jelek” megléte vagy hiánya is fontos szerepet játszik. Ez teszi lehetővé az etiológiának megfelelő terápia kiválasztását. A terápia célja a könnyfilm homeosztázisának és a szemfelszín integritásának a helyreállítása. A terápia eredményességét a „tünetek” és a „jelek” mérséklődésén, esetleg teljes megszűnésén lehet lemérni. A felosztás egyben a további klinikai vizsgálatok megtervezésének alapját is képezheti.

1997-ben a NEI/Indust. Workshop felosztása a száraz szemet könnyhiányos (tear deficient) és evaporatív (evaporative) főcsoportokra osztotta. Már a DEWS I Reportban felbukkan, de a DEWS II-ben kerül részletes és következetes kifejtésre a vízhiányos (aqueous deficient) elnevezés, amely a könnyhiányos megfogalmazásnál specifikusabb, és jobban kifejezi azt, hogy az ebbe a főcsoportba tartozó száraz szemek a könnyfilm vizes fázisának csökkenésén alapulnak, míg a lipid fázis csökkenésén alapuló, amelyek szintén könnyhiánynak tekinthetők, jellemzően a másik, az evaporatív főcsoportba tartozó szárazszem-formákat okoznak. A régebbi felosztások, mindkét főcsoporton belül, intrinszik és extrinszik etiológiai faktorokon alapuló alcsoportokat is elkülönítettek. A DEWS II Report szárazszem-felosztása megtartja a két főcsoportot (1. ábra alsó része).



1. ábra | A száraz szem DEWS II szerinti új felosztása (A TFOS DEWS II Reportból átvett és lefordított ábra [3], az Elsevier engedélyével)

Az új klasszifikációt szemléltető 1. ábra felső része, teljesen új vonásként, bemutat egy, a tünetek és a jelek meglétének vagy hiányának alapuló felosztást, amely a száraz szem diagnózisának felállítását, valamint annak a betegség preklinikai állapotától (hajlamosító tényezők megléte), illetve a más eredetű és patomechanizmusú száraz szem-betegségektől és neurotrofikus zavaroktól való elkülönítését segíti. Ez az eddigieknél pontosabb differenciáldiagnózis mellett a specifikus terápia megválasztását is elősegítheti. Ez a rész a konkrét esetek besoroláskor diagnosztikus algoritmusként, diagnosztikus és terápiás útmutatóként is használható.

A régebbi klasszifikációkat sok kritika érte, amelyek közül a legfontosabb, hogy éles határt vonnak a száraz szem két fő formája között, figyelmen kívül hagyva, hogy a vízhiányos és az evaporatív száraz szem nemcsak hogy együtt is előfordulhat, hanem az esetek többségében az eredetileg vízhiányos száraz szem krónikussá válik, és előbb kevert formává, majd döntő mértékben evaporatív válik. A két forma átfedi egymást, az egyik forma a betegség folyamán a másikká, legalábbis kevert formává alakul, és ez a kategóriákba való besorolást bizonytalanná teszi. A másik probléma, hogy a hagyományos besorolás nem teszi lehetővé a száraz szemnek más szemfelszín-betegségektől való elkülönítését. Hibás besorolás esetén pedig romlik az esély a specifikus terápia adására, az ese-

tek jelentős részében elmarad a megfelelő terápiás hatás, ami mind a betegnek, mind a kezelőorvosnak frusztrációt okoz. Erre jó példa lehet a lagophthalmus okozta szemfelszínbetegség, amelyet tévesen száraz szemként diagnosztizálva, az ennek megfelelően alkalmazott könnypótlás önmagában nem, míg a lagophthalmus megszüntetése hatásos terápiának bizonyul. További hátránya a régi klasszifikáció használatának, hogy bizonytalanná teszi a különböző klinikai vizsgálatok eredményeinek kiértékelését. A fenti megállapítások igaz voltát jól szemléltetik azok a vizsgálatok, amelyek az egyértelműen vízhiányos besorolású Sjögren-szindrómában szenvedő betegeken az evaporatív komponens megjelenéséről számolnak be, a szemhéjszéli következményes gyulladás (Meibom-mirigy-diszfunkció, meibomian gland dysfunction, MGD) kialakulása kapcsán [1].

A DEWS II szerinti felosztás, ahogy az ábra első fele mutatja, a tünetek és a jelek megléte vagy hiánya alapján sorolja főcsoportokba a betegeket. A tünet és jel nélküli az egészséges, melyet nem kell kezelni. A tünetekkel és jelekkel is rendelkezők lehetnek száraz szeműek vagy más szemfelszínbetegségben szenvedők. Az e két kategória közötti elkülönítést, valamint a csak jelekkel rendelkező, ugyanakkor tünetmentes prediszpozíciós állapotok (száraz szemre való hajlam) és a cornealis érzésvizeléssel járó neurotrofikus diszfunkciók közötti el-

különítést, éppúgy, mint a jelek nélküli preklinikai állapotok és a szintén csak tünetekkel jelentkező neuropátiás fájdalom közötti elkülönítést, megfelelő sorrendben feltett kérdésekkel és megfelelő sorrendben elvégzett klinikai vizsgálatokkal kell megtenni. Mindez a valóságot sokkal jobban megközelítő alcsoport-besorolást tesz lehetővé, mint az eddigi felosztások alapján folytatott gyakorlat. Az így létrehozott alcsoportokat a „Patofiziológia” alfejezet, a panaszokra vonatkozó kérdéseket és a jelekre irányuló klinikai vizsgálatokat a „Diagnosztika” alfejezet, az egyes alcsoportokba sorolt betegeknek alkalmazandó specifikus terápiát pedig a „Terápia” alfejezet tárgyalja részletesen [1].

A száraz szem epidemiológiája

A száraz szem (dry eye disease, DED) krónikus betegség. Prevalenciája, az új és a régi esetek együttes aránya (előfordulási gyakorisága) egy időpontban, a teljes népességre vonatkozóan, különböző felmérésekben 5% és 50% közé esik. A több mint száz felmérés közül 5 olyan volt, mely a tünetek és a jelek prevalenciáját együtt vizsgálta. Ezekben a száraz szem prevalenciája 8,7% és 30,1% közötti értékeknek adódott (TFOS DEWS II Report, „Epidemiológia” fejezet) [1].

Az MGD-re vonatkozó epidemiológiai felmérések közül 7 bizonyult értékelhetőnek. Ezekben a jelek prevalenciája 40 éven felüli lakosok körében 38% és 68% között változott (TFOS DEWS II Report, „Epidemiológia” fejezet) [1].

A felmérések szerint a száraz szem előfordulása függ az életkortól és a nemtől. Metaanalízissel kimutatták, hogy a prevalencia az életkor előrehaladtával növekszik. A „jelek”-nek az évtizedekkel való gyakoribbá válása nagyobb volt, mint a „tünetek”-é. A nőknél a száraz szem gyakoribb, bár a nemek közötti különbség csak az életkor előrehaladtával válik kifejezetté. A jelek gyakorisága és variabilitása meghaladta a tünetekét. Kevés adattal rendelkezünk a száraz szem prevalenciájára fiatal életkorban és az Egyenlítő-től délre élő népcsoportokban. A száraz szem prevalenciájának földrajzi elhelyezkedéstől függő változatossága, a különböző népcsoportokhoz való tartozás mellett, klimatikus és életmódbeli különbségekből is adódhat. Az incidenciát, az egy év alatt egy populációban jelentkező új esetek száma a prevalenciához képest alacsony, és az egyes országok és az egyes népcsoportok között jelentős különbségeket mutat [1].

Vizsgálták a különböző rizikófaktoroknak a száraz szem prevalenciájára gyakorolt hatását, valamint a betegség okozta terheknek, a munkaképesség-csökkenésnek, az életminőség-romlásnak és a kezelés költségeinek alakulását. Nincsenek megbízható epidemiológiai adatok a fiatal embereken való előfordulásra, az elektronikus eszközök használatára, a betegség különböző súlyosságú formáinak előfordulására és a földrajzi eltérésekre vonatkozóan. Ez utóbbiak a klímával, a környezeti tényezőkkel, az étkezéssel, életmódbeli és kulturális különbsé-

gekkel kapcsolatos eltérésekre és ezen tényezőknek a betegség kialakulásában játszott szerepére vonatkozóan lennének informatívak. Az ilyen felmérések még a jövőben kerülhetnek sorra. Hasonlóképpen keveset tudunk a kezelt és kezeletlen betegekben a betegség lefolyásában tapasztalható eltérésről is [1].

A DEWS II Report, az elemzett epidemiológiai felmérések alapján, a korábban is ismert rizikófaktorokat (50 évnél magasabb életkor, női nem, menopauza okozta hormonális változások, Meibom-mirigy-diszfunkció, ázsiai népcsoportba való tartozás, kontaktlencse-viselés, graft versus host reakció csontvelő-transzplantáció után, Sjögren-szindróma, szennyezett vagy száraz vagy magaslati levegő, digitális eszköz és monitor használata, táplálkozási vagy felszívódási zavar okozta A-vitamin-hiány, refraktív sebészeti beavatkozás, diabetes mellitus, genetikai hajlamosító tényezők) új szempontok szerint csoportosítja. Megkülönböztet megváltoztatható (modifiable) és nem megváltoztatható (non-modifiable), valamint következetes/konzisztens (consistent), valószínű (probable) és nem reprodukálható/nem következetes/nem konkluzív (non-conclusive) rizikófaktorokat. A rizikófaktorok prevalenciára gyakorolt hatását a DEWS II Report „Epidemiológia” című fejezete tárgyalja [1].

A száraz szem patomechanizmusa

A 2007-ben publikált TFOS DEWS I Pathophysiology Report egyik legjelentősebb megállapítása az volt, hogy akár a csökkent könnytermelés, akár a fokozott párolgás áll a szemszárazság hátterében, a patológiás folyamatok kialakulásának középpontjában a könnyfilm ozmolaritásának megnövekedése áll [4]. Az új vezérfonal (TFOS DEWS II Pathophysiology Report) megerősíti a könnyfilm hiperozmolaritásának a sejtkárosító folyamatok iniciálásában betöltött kulcsszerepét, valamint kiemeli a lokális immunegyensúly megbomlásának következtében létrejövő patológiás folyamatok kóroki jelentőségét [5]. A hiperozmolarissá váló könnyfilm a szemfelszín epithelsejtjeiben ozmotikus stresszt vált ki, ami sejtkárosító folyamatok kaszkádszerű láncolatát indítja el. A szemfelszín-károsodáshoz vezető folyamatok során a mitogénaktivált proteinkinázok (MAPK) aktiválják a NF- κ B-reakcióutakat, a termelőző inflammatorikus citokinek (elsősorban IL1 α / β , IL6) és a TNF α további enzimek és proteázok (például mátrixmetalloproteináz-9, MMP9) produkcióját indukálják [6]. A szaruhártya epithelsejtjei által termelt MMP9 szintjének emelkedése a szaruhártya-epitheliumi barrierfunkció károsodásának egyik indikátora. A fokozódó sejtkárosodás miatt további gyulladáshoz vezető sejtek jelennek meg a szemfelszínen, amelyek gyulladáshoz vezető mediátorok, kemokinek, sejtadhéziós molekulák forrásaiként szolgálnak. A folyamatosan aktiválódó antigénprezentáló sejtek és természetes ölüsejtek a drenáló nyirokcsomókban elhelyezkedő primer naiv T-sejtek differenciálódását okozzák (interferon-gamma [IFN γ]-szekretáló CD4+ T-sejtek, IL17-szekretáló

CD4+ T-sejtek) [7]. A könnyfilmben következményesen megemelkedő IFN γ és IL17 a szaruhártya epithelsejtjeinek további károsodásához és a kötőhártya kehelysejtjeinek pusztulásához vezet. A fenti gyulladásoskaskád-folyamatok a membránhoz kötött (glycocalix) mucin csökkent expressziójához, a – túlnyomóan a kehelysejtek, kismértékben a könnymirigy által termelt – szolubilis mucin csökkent termeléséhez, a szemfelszín epithelsejtjeinek apoptózisához vezetnek [8]. Ezek a folyamatok tovább instabilizálják a könnyfilmet, ami az ozmolaritás további növekedéséhez vezetve zárja a patológias folyamatok által létrehozott *circulus vitiosus*.

A fájdalom és az érzékelés szerepe a száraz szem kialakulásában

A Nemzetközi Fájdalom Társaság (International Association for the Study of Pain, IASP) definíciója szerint a fájdalom kellemetlen érzékszervi észlelés és emocionális hatás, melyek rögtön jelentkező, vagy potenciálisan létrejövő szövetsérüléssel társulhatnak és etiológiai alapon klinikai jellemzők és a fennállás időtartama alapján csoportosíthatóak.

A nociceptív fájdalom tényleges vagy fenyegető szövetsérülésre adott válasz, míg a neuropatikus fájdalom a szomatosenzoros idegrendszeren belüli sérülés következménye. A mechanikai, kémiai és termális hő általi stimuláció okozta fájdalmat a szemfelszínen a háromszatú (n. V.) agyideg neuronjai közvetítik, míg a hideg termoreceptorok érzékelik a nedvességet és tartják fenn reflexesen a bazális könnytermelést, valamint a pislogási rátát.

A fő könnymirigy kiválasztását elsősorban autonóm paraszimpatikus idegek szabályozzák és a szemfelszíni szenzoros idegek aktiválják reflexszerűen. A kehelysejtek és a Meibom-mirigy kiválasztását szabályozó idegpályák pontosan nem ismertek.

A könnyfilm alkotóelemeit a fő és járulékos könnymirigyek, a Meibom-mirigyek, a kehelysejtek, a többretegű laphámsejtek és a szaruhártya hámszövetei termelik, mely mirigyek kiválasztását eltérő neurális szabályozás jellemzi.

A fő könnymirigy elsősorban az elektrolitok, a víz és a fehérje termeléséért felelős a könnyfilmben. Számos fehérjét szintetizál és választ ki, melyek közül több antibakteriális hatású [9]. A víz és az elektrolitok az ioncsatornák és -pumpák szervezett aktivációjának köszönhetően választódnak ki. Az acinaris sejtek által létrehozott folyadék ionösszetétele módosul a csatornában [10]. A szaruhártya hideg termoreceptorai érzékelik a szemfelszíni szárazságban bekövetkező változásokat, és reflexes úton szabályozzák a bazális könnyképződést. A szaruhártya és a kötőhártya mechano- és polimodális nociceptorainak aktiválása váltja ki a potenciálisan káros ingerkönyvezést. A könnymirigy mind szimpatikus, mind paraszimpatikus (jelentősebb) beidegzésű.

A fő könnymirigyhez hasonlóan a járulékos mirigyek is hozzájárulnak a könny elektrolit-, víz- és fehérjetartal-

mához. A Meibom-mirigy termeli a meibumot, mely a könny fő lipidkomponenseit tartalmazza. A lipidszintézisért acinaris sejtei felelősek, szekréciójuk holokrin típusú [11].

A kötőhártya kehelysejtjei a MUC5AC zseléformáló mucint, elektrolitokat és vizet választanak ki, míg többretegű laphámsejtjei a membránívélő mucinokat termelik. Számos nem neurális folyamat szabályozza továbbá a mucinexkréciót a többretegű laphámsejtekből. Mucinokat, elektrolitokat és vizet a szaruhártya hámsejtjei is kiválasztanak a könnyfilmben, de mindez elenyésző mértékű a kötőhártya termeléséhez képest.

A csökkent könnykiválasztódás, a szemszárazság gyulladásos folyamatok beindulásához és perifériás idegkárosodáshoz vezethet. A gyulladás következtében a polimodális és mechanonociceptoros idegvégződés érzékenyebbé válnak, a hideg termoreceptorok aktivitása rendszeresen megnő; mindezek következtében alakul ki a szemszárazságérzet és a fájdalom. A hosszú távú gyulladás és perifériás idegkárosodás az ioncsatornák és -receptorok génexpresszióját befolyásolva – a trigeminális ganglion és az agytörzsi neuronok végződéseiben és sejttestjeiben – eredményezi ingerelhetőségük változását. A gyulladás kulcsszerepet játszik a DED patogenezisében, továbbá a kórfolyamat krónikussá válásában is [12]. A szaruhártya felszíni száradása okozta stresszfolyamatok stimulálják a kémiai mediátorok lokális expresszióját. A DED következményeként a könnymirigy begyulladhat, így a kémiai mediátorok felszabadulásának egy újabb lehetséges forrása alakul ki, így is növelve a szemfelszíni gyulladásos környezetet [13].

A szemszárazság aktiválta sejtes és molekuláris gyulladásos, valamint beidegzési mechanizmusok ismerete nem teljes; a mechanonociceptorok és a polimodális nociceptorok interakciója a szárazságot előidéző gyulladás során szekretált gyulladáskeltő anyagokkal idézheti elő az idegtevékenység fokozódását és az érzékszervi ingerekre fokozott szenzitivitást [14]. A molekuláris, strukturális és funkcionális zavarok állandósulása szemfelszíni dysaesthesiához és neuropatikus fájdalomhoz vezethet. A fájdalom mértékét a klinikai gyakorlatban mérhetjük kérdőívekkel, a szaruhártyát beidegző neuronok állapotát eszeteziométerrel és *in vivo* konfokális mikroszkópiával (*in vivo* confocal microscopy, IVCN); ezen módszerek eredményeiből indirekt módon következtethetünk a neuronok állapotára. A DED-ben szenvedő betegek szaruhártyafelszíni érzékenységét vizsgálva az érzékenység és a tünetek korrelálnak egymással, ami a DED potenciális biomarkere [15].

Nemi és hormonális különbségek a száraz szem vonatkozásában

A DED előfordulási gyakorisága a nők körében magasabb; a női nem a betegség kialakulásában jelentős kockázati tényező. A nemi különbségek a szervezet szinte minden sejt-, szövet- és szervrendszerében jelen vannak,

beleértve a vérkeringést, a légzést, az emésztést, a veseműködést, az anyagcserét, az idegi és endokrin működést is.

Az Egyesült Államokban végzett [16, 17] párhuzamos összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján a DED kialakulásának kockázata a nők körében szignifikánsan magasabb. Fiatalabb korú egyének bevonása esetén a nemi különbség prevalenciája csökken a kor előrehaladtával [18], amiben szerepet játszhatnak ismert szemészeti kórképek (például blepharospasmus, kötőhártya-gyulladás, keratitis, glaukóma stb.) nemi különbségei és DED-re gyakorolt hatásai. A nemi különbségek-ből fakadó hormonális különbségek hatással vannak a Meibom-mirigy, a könnymirigy, a kötőhártya, a szaruhártya, az elülső csarnok, az írisz, a sugártest, a lencse, az üvegtest és a retina állapotára/funkciójára; befolyásolják a szöveti struktúrát, a génexpressziót, a fehérjeszintézist, az epithelialis sejtdinamikát, a könnytermelést, a könnyfilmstabilitást, a pislogási sűrűséget, valamint az immunfunkciót [19]. Az MGD kialakulásának többek között az androgén deficiencia is rizikófaktora [20], ilyen hormonihiányos állapot a leggyakrabban menopauzában, idős korban – mindkét nemben – és különböző autoimmun betegségekkel (például Sjögren-szindróma, SLE, reumatoid arthritis) együtt fordul elő [21]. A szervezet faggyúmirigyének nemek közötti különbségei széles körben ismertek, a Meibom-mirigy ugyancsak faggyúmirigyként funkcionál, hasonló nemek közti különbségekkel [22].

Szignifikáns nemi különbségek ismertek a könnymirigy anatómiájában, fiziológiájában és patofiziológiájában. Idős nők könnymirigyének fokozott diffúz atrofiázódása, az orbitalis lebeny és a praeductalis fibrosis csökkentheti a könnytermelés mértékét, ami a DED prevalenciájának nemi különbségeihez járulhat hozzá [23].

A hormonális hatás a szaruhártyán is megfigyelhető a menstruációs ciklus, a terhesség és a menopauza idején, magukban foglalva a szaruhártya vastagságának, görbületének, hidratációjának, érzékenységének, az endothelialis pigmentációnak, az idegentest-érzésnek és a látásélességnek a változásában is [24].

A nemi különbségek mind a veleszületett, mind az adaptív immunválaszokat befolyásolják, melyek a fertőzés prevalenciájában és súlyosságában, valamint az autoimmun betegségek kialakulásának kockázatában mutatkoznak meg [25]. Az általános infekciók a férfiak esetében gyakoribbak és súlyosabb lefolyásúak, míg a nők esetében az antitestválasz nagyobb mértékű, épp ezért számos autoimmun betegség női túlsúlyú.

Az endokrin rendszer jelentős szerepet játszik a nemi különbségek és a DED közötti összefüggésben. Különböző hormonok (androgének, ösztrogének, progeszteronok, hypothalamus-hypophysis hormonok, glükokortikoidok, inzulin, inzulinszerű növekedési faktor (IGF1) és a pajzsmirigyhormonok) játszanak szerepet a könnysekreáció csökkenésével járó, illetve az evaporatív DED kialakulásában és/vagy kezelésében.

Iatrogén eredetű száraz szem

Számos iatrogén ártalom okozhat száraz szemet, mint például helyi vagy szisztémásan alkalmazott gyógyszerek, kontaktlencse viselése, valamint szemészeti sebészeti és nem sebészeti beavatkozások [26].

A szemfelszín lokális kezelésének eredményeként DED alakulhat ki allergiás, toxikus és immunoinflammatorikus hatásmechanizmus révén, melyet a tartósítószer alkalmazása (például benzalkónium-klorid, BAK) dóziszfüggően fokozhat tovább [27]. A szemészeti műtéteket megelőzően a preoperatív száraz szem szűrése és kezelése fontos [28].

A szisztémásan alkalmazott gyógyszerek számos mechanizmuson keresztül vezethetnek másodlagosan a DED kialakulásához, a 100 leggyakrabban alkalmazott szisztémás gyógyszer közül 22 – mint például analgetikumok, diuretikumok, antihipertenzív szerek, vitaminok stb. – okoz potenciálisan szárazszem-problémákat [29]. A szisztémásan alkalmazott gyógyszerek másodlagosan okozzák a száraz szem kialakulását a könnytermelés csökkenése, módosult beidegzés és reflexes szekréció révén, valamint a szekréciós mirigyben bekövetkező inflammatorikus folyamatok vagy közvetlen irritációs hatások következményeként [30].

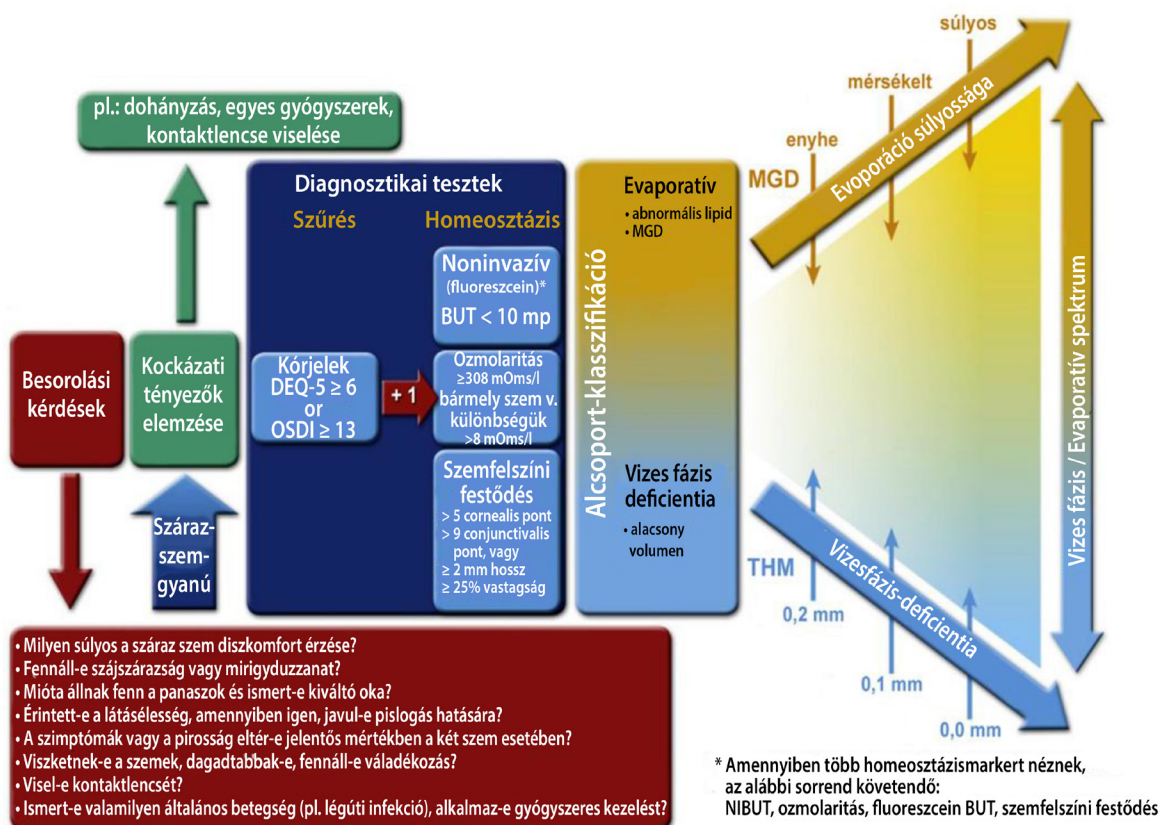
A száraz szem diagnosztikája

A TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Reportban megfogalmazott ajánlás új szemléletet tükröző vezérfonal a diagnózis felállításához, a száraz szem típusának meghatározásához [31]. Az új ajánlás leglényegesebb elemeit a 2. ábra foglalja össze.

Mind a 2007-es, mind az új ajánlás kiemeli, hogy a száraz szem egyik fontos jellegzetessége az objektív és a szubjektív tünetek rendkívüli sokszínűsége és inkongruenciája: enyhe funkciózavart súlyos szubjektív tünetek kísérhetnek, míg előrehaladott szemfelszín-károsodás is járhat enyhe tünetességgel [32].

A szubjektív tünetek vizsgálata, kérdőívek

Már az anamnézis felvétele során felvetődhet a száraz szem fennállásának gyanúja: a beteg szubjektív panaszainak jellege, erőssége, fennállásának ideje és fluktuációja, esetleges kontaktlencse-használat, látáspanaszok, társbetegségek, szisztémás gyógyszerek, szemcseppek krónikus használata, az élet- és munkakörülmények fontos adatok a betegség diagnózisának felállításához (2. ábra: „Besorolási kérdések” és „Kockázati tényezők elemzése”). Számos standardizált, a beteg által kitöltendő kérdőív áll rendelkezésre ezen információk kategorizálására és kvantitálására. A leggyakrabban az OSDI (Ocular Surface Disease Index) használatos, amely a beteg panaszainak felmérése mellett a környezeti trigger faktorokat és a panaszok életminőséget befolyásoló hatását is vizsgálja [33]. A TFOS



2. ábra | A száraz szem diagnosztikája a DEWS II szerint (A TFOS DEWS II Reportból átvett és lefordított ábra [1] az Elsevier engedélyével)

DEWS II ajánlása az OSDI vagy a DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire-5) használatát javasolja (2. ábra: „Szűrés”).

A preokuláris könnyfilm homeosztázisának vizsgálatára az új ajánlás a könnyfilm-felszakadási idő mérését, a könny ozmolaritásának meghatározását, valamint a corneafestődés értékelését javasolja (2. ábra: Diagnosztikai tesztek/homeosztázis).

A könnyfilm-felszakadási idő mérése

A preokuláris könnyfilm instabillá válása a könnyhomeosztázis megbomlásának fontos indikátora. A napi gyakorlatban a méréshez a könnyfilmet Na-fluoreszceinnel festjük meg, és réslámpával, kobaltkék szűrő használata mellett vizsgáljuk a szaruhártya felszínét. A TFOS DEWS II ajánlása előtérbe helyezi a festék használata nélkül, noninvazív módon történő vizsgálatot [34]. Ilyenkor a szaruhártya felszínére vetített rács/koncentrikus kör mintázat regularitásának megbomlásáig eltelt idő határozandó meg. Korábban Németh és mtsai nagy sebességű videotopográfias módszerrel vizsgálták a könnyfilm két pislogás közötti stabilitásának változását [35].

Könnyfilm-ozmolaritás

Száraz szem fennállása esetén a sejtkárosító patológiás folyamatok alkotta *circulus vitiosus* iniciáló tényezője a könnyfilm ozmolaritásának megnövekedése, így ennek

mérése fontos szerepet játszik a diagnózis felállításában [36]. A módszer műszerigényes (digitális ozmométerek) és költséges, Magyarországon rutinszerűen jelenleg még nem alkalmazott, korábban azonban magyar szerzők is beszámoltak ezzel kapcsolatos első eredményeikről [37]. A fiziológiás könnyfilm ozmolaritása 290–300 mOsm/l; ez az érték a száraz szem súlyosságának fokozódásával növekszik, diagnosztikus az interokuláris variabilitás megnövekedése is (a 8 mOsm/l feletti különbség tekinthető kórosnak).

Szemfelszínfestődés

A szemfelszín állapota, károsodásának mértéke különböző festékek használatával vizsgálható [38]. A leggyakrabban alkalmazott Na-fluoreszcein a szaruhártya viabilis epithelsejtjei közötti junkció károsodása vagy defektív glyocalix esetén penetrál a szövetekbe. A károsodás mértéke a megjelenő festődő pontok mennyiségével arányos. A napi rutinvizsgálatok során Magyarországon még ritkábban alkalmazott lisszamin zöld vitális festéként a szemfelszín (elsősorban a kötőhártya és a szemhéjszél) károsodott sejtmembránú vagy elpusztult sejtjeit festi meg. A festődő pontok száma különböző standardizált skálák használatával kvantitálható.

A könnyfilm homeosztázisának megbomlásában mind a csökkent könnytermelés, mind a fokozott párolgás szerepet játszhat. Ezen folyamatok különböző mértékben és a

betegség lefolyása során egy adott beteg esetében is változó arányban lehetnek jelen (lásd még „A száraz szem felosztása” fejezetet). A DEWS II a szubtypus meghatározásához a termelődött könny mennyiségének mérését és a Meibom-mirigy-funkció vizsgálatát javasolja (2. ábra: „Alcsoport-klasszifikáció”).

A könnytermelés mérése

A TFOS DEWS II diagnosztikus ajánlása a könny mennyiségének meghatározásához elsősorban a könnymeniscus noninvasív vizsgálatát (meniszkometria) javasolja [31]. Az alsó szemhéjszéli juxtaconjunctivalis területen elhelyezkedő könnyrezervoár (= könnymeniscus) szolgáltatja a szemfelszínen szétterülő könnyvolument, így alkalmas a könny globális mennyiségének mérésére. Vizsgálata sokféleképpen történhet: a könnyfilm fluoreszcinnel való megfestése után réslámpával való megtekintés a legkevésbé eszközigenyes és a legköltséghatékonyabb. Pontosabb mérést tesznek lehetővé a technikaigényesebb módszerek, mint például a réslámpára applikálható digitális meniszkométer, a videomeniszkometria vagy az elülső szegmens optikaikoherencia-tomográfias vizsgálata [39].

A könny mennyiségének mérésére hazánkban a leggyakrabban a Schirmer-teszt használatos. A kóros értékhatár nem egységesen elfogadott, 5 mm/5 perc, illetve 10 mm/5 perc alatti „cut off” érték ajánlások ismeretesei [32].

Szemhéjszél-patológia és a könny olajos fázisának vizsgálata

A szemhéjszél megtekintése, patológiás elváltozásainak feltárása (hyperaemia, teleangiectasiák, a Meibom-mirigy orificiumainak teltsége, szemhéjszéli crusták stb.) rendkívül fontos a száraz szem szubtypusának meghatározásában. A Meibom-mirigyek által termelt meibum mennyisége, minősége és expresszibilitása jelzi a mirigyek működésének ép vagy kóros voltát. A mirigy funkciózavarát a meibum egyre nehezebb exprimálhatósága, fokozatosan sűrűbbé és átlátszatlanabbá válása jelzi [40]. A Meibom-mirigyek morfológiája és a mirigyek sűrűsége meibográfiával vizsgálható [32].

A száraz szem kezelése

A száraz szem kezelése komplex folyamat. Az alkalmazott terápia mindig egyénileg mérlegelendő, és a betegség fennállása során a szemfelszín aktuális állapotától, valamint a beteg szubjektív panaszaitól függően módosítandó. A TFOS DEWS II Management and Therapy Reportban megfogalmazott ajánlás algoritmusát az alábbiakban foglaljuk össze: 1) Besorolási kérdések. 2) A kockázati tényezők elemzése. 3. Diagnosztikai tesztek. 4. Alcsoport-klasszifikáció: Az evaporáció súlyossága

szerint az evaporatív, a vizesfázis-deficientia mértéke szerint a vizesfázis-deficientia irányába [41].

Az új vezérfonal a vizes fázis mennyiségének, az evaporatív veszteség mértékének, valamint a szemfelszín-gyulladás súlyosságának függvényében az alábbi terápiás lehetőségek bevezetésének mérlegelését javasolja.

A szemfelszíni folyadékhiány csökkentése

Műkönyvek

A szemcsepp formájában történő mesterséges folyadék-pótlás a száraz szem tüneteinek enyhítésére az egyik legregebben alkalmazott terápiás lehetőség, amely napjainkban is az első vonalbeli kezelési mód [42]. A műkönyvek nem képesek a betegség patofiziológiás eltéréseinek kezelésére, azonban jól enyhíthetik a szubjektív tüneteket és – a könny ozmolaritását csökkentő, a deszkváló szöveti stresszt redukáló protektív hatásuk révén – javítják a szemfelszíni epithelium állapotát. A piacon lévő készítmények mennyisége – a növekvő igények miatti folyamatos fejlesztésnek köszönhetően – folyamatosan nő. A műkönyvek a szemfelszíni lubricatiós hatás javítása céljából különböző, viszkozitást növelő vegyületeket tartalmazhatnak: karboximetil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, hialuronsav, hidroxipropil-guar, karboximetil-cellulóz és hialuronsav kombinációja stb. A különböző típusú, lipidet is tartalmazó, „olaj a vízben” emulziós műkönyvek fontos szerepet játszanak az evaporatív szemszárazság–Meibom-mirigy-diszfunkció kezelésében. Van olyan műkönyv, mely poláros foszfolipidet tartalmaz, és olyan is, mely az apoláros ásványi olajat nanopartikulum formában juttatja a szemfelszínre. Kiemelt fontosságú a konzerválószer-mentes műkönyvek alkalmazásának előnyben részesítése, különösen azon betegeknek, akik egyéb szemészeti kórképek miatt már állandó szemcsepphasználók (például glaukómás betegek).

Biológiai könnypótlás: autológ szérum alkalmazása

Az utóbbi években ez a terápiás lehetőség ismét az érdeklődés homlokterébe került [43]. A saját szérum előnye, hogy számos biokémiai tulajdonsága hasonló a könnyéhez (pH, vitaminok, fibronektin, epithelialis és idegnövekedésifaktor-tartalom stb.). A megfelelő sterilítással előállított, 20–50%-os hígítású autológ szérum elősegíti a szaruhártya-epithelsejtek regenerálódását, a kehelysejtek számának növekedését, és gátolja több proinflammatorikus citokin felszabadulását. Széles körű alkalmazásának azonban jelenleg gátat szab a törvényi szabályozás hiányossága, a standardizált előállítási protokoll hiánya, az előállítás költsége, valamint a sterilen és stabilan tartás nehézségei.

A saját könny retenciójának növelése

A szemfelszíni folyadékmennyiség növelése a termelődő könny elfolyásának csökkentésével évtizedek óta alkalmazott módszer. Tekintettel azonban arra, hogy szemfelszíni gyulladásos mechanizmusok fennállása esetén a könnypontok okklúziója megnövelheti a proinflammatorikus citokinek koncentrációját a könnyben, körültekintő alkalmazása ajánlott. A könnypont elzárására számos könnypontdugó (felszívódó vagy nem abszorbeálódó eszközök, ciklosporintartalmú, úgynevezett „okos” csövecskék stb.) alkalmazására van lehetőség. Ezek hiányában a könnypont elzárható sebészi úton is (termokoaguláció, fedés saját kötőhártyával vagy amnionmembránnal stb.) [44].

Secretagog vegyületek

A TFOS DEWS II terápiás ajánlásában ugyan már szerepelnek, jelenleg azonban Magyarországon még nincsenek forgalomban olyan lokálisan használható készítmények, amelyek a könny különböző komponenseinek termelődését fokozni képesek [41]. A purinreceptor (P2Y2)-agonista diquafosol-tetrasodium a folyadék- és mucinszekréciót stimulálja, így növeli a könnyfilm stabilitását. A mucin secretagog rebamipid a glikoproteinek szekrécióját fokozza, így stabilizálja a könnyfilmet, és javítja a szemfelszín állapotát.

Nyálmirigy-autotranszplantáció

A ritkán alkalmazott nyálmirigy-autotranszplantációval megkísérrelhető a szemfelszín lubricációja kongenitális alacrimia vagy cicatrizáló szemfelszíni folyamatokban kialakuló extrém folyadékhiány esetén [45].

A szemhøj patológiás eltéréseinek kezelése

Az anterior és posterior blepharitis terápiája

A szemhéjszél kóros eltéréseinek kezelése alapvetően fontos a Meibom-mirigy működésének optimalizálására. A szemhéjszéli pörköket, lemezes vagy grízes felrakódásokat rendszeresen el kell távolítani, a bakteriális felülfertőzések kezelése céljából időszakosan lokális antibiotikus kezelésre is szükség lehet. MGD esetén a kivezető járatokat eltömítő sűrű meibum eltávolítása, a szemhøj szöveteinek melegítése, a szemhéjszél rendszeres megtisztítása, lipidtartalmú műkönnyek használata javasolt [46].

A szemhøj működészavarának kezelése

Az esetlegesen fennálló szemhøj-malpozíciót korrigálni szükséges (entropium, ectropium, nervus facialis bénulás esetén kialakult lagophthalmus) [47]. A szemfelszín párasításához óraüvegkötés, speciális páraszemüvegek éjszakai használata mellett szükséges lehet az alsó és felső

szemhøjek különböző mértékű műtéti összezárására (blepharorrhaphia); a szemrés szűkítése a felső szemhøjbe implantált súlyok segítségével is lehetséges.

A gyulladás csökkentése

Mivel a gyulladás alapvető szerepet játszik a száraz szem okozta szövetkárosodás kialakulásában, csökkentése a kórkép kezelésének fontos részét képezi.

Kortikoszteroidok

Az erőteljes gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív hatással rendelkező glükokortikoidok lokális alkalmazása jelentősen csökkenti a száraz szem szubjektív tüneteit, és javítja a szemfelszín állapotát [48]. A szteroidok hosszabb távú alkalmazásának azonban súlyos szemészeti mellékhatásai ismeretesek (a szemnyomás emelkedése, cataractogen hatás, fertőzések kialakulására való fogékonyság), így – amennyiben egyéb terápiás lehetőségekkel nem kellő hatásosság érhető el – kizárólag rövid ideig tartó kezelés jöhet szóba közepesúlyos és súlyos száraz szem esetén.

Ciklosporin-A

A lokális ciklosporin-A hatékonyan alkalmazható a deszikkáló stressz okozta szemfelszínyulladás csökkentésére, a könnytermelés fokozására. Az Egyesült Államokban 2003-ban kapott FDA- (Food and Drug Administration) engedélyt egy ciklosporin-A 0,05% tartalmú anionos emulzió, míg Magyarországon 2017 januárja óta érhető el egy ciklosporin-A hatóanyagot 1 mg/ml koncentrációban, kationos nanoemulzió formájában tartalmazó szemcsepp, a száraz szemhez társult súlyos keratitis kezelésére [49].

Lifitegrast

A TFOS DEWS II terápiás ajánlásban már szerepel az első kis molekulásúlyú integrin antagonisták szemcsepp, a lifitegrast (Xiidra, Shire, Lexington, MA, USA), amely az Egyesült Államokban 2016 júliusában kapott FDA-engedélyt a száraz szem objektív és szubjektív tüneteinek csökkentésére [50]. Magyarországon a készítmény jelenleg még nem érhető el.

A gyulladás csökkentése lokális vagy szisztémás antibiotikummal

A tetraciklin és származékai csökkentik a baktériumok által termelt lipolitikus enzimek mennyiségét, így csökkentik a meibum kóros bomlása során felszabaduló toxikus termékeket, javítják a Meibom-mirigy-diszfunkció és az anterior blepharitis tüneteit. Alkalmazásuk elsősorban rosaceához társuló MGD, inkurábilis krónikus blepharitis kezelésében javasolt [44].

Táplálékkiegészítők, diéta: az esszenciális zsírsavak szerepe

A szervezeten belül az $\omega 3$ és $\omega 6$ esszenciális zsírsavak kompetícióban vannak a metabolizmusukat végző enzimek kötőhelyeiért. Az $\omega 3$ -zsírsavak lebomlása során antiinflammatorikus eikozanoidok keletkeznek, az $\omega 6$ metabolizmusa proinflammatorikus mediátorok termelődését okozza. Az $\omega 3$ -zsírsavak bevitelének növelése a szervezet gyulladással balanszát javítja, és így gyulladással patomechanizmusú kórképekben potenciális szupportív terápiaként szolgálhat. Az $\omega 3$ -zsírsav pótlásának a száraz szem terápiájában betöltött szerepe egyelőre még nem teljesen tisztázott, számos vizsgálat támasztja azonban alá a kezelés hatékonyságát [39].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. A. a definícióról, a felosztásról és az epidemiológiáról szóló alfejezeteket; T.-M. E. a patogenezisről, a diagnosztikáról és a terápiáról szóló alfejezeteket; Cs. A. a fájdalomról, a nemi különbségekről és a iatrogén száraz szemről szóló alfejezeteket írta. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek a cikkben szereplő gyógyszerekkel és módszerekkel kapcsolatban nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] TFOS DEWS II Report. Tear Film & Ocular Surface Work Shop II. Report. Ocul Surf. 2017; 15: 269–649.
- [2] Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. Contact Lens Assoc Ophthalmol J. 1995; 21: 221–232.
- [3] TFOS DEWS Report. 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). Ocul Surf. 2007; 5: 65–204.
- [4] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf. 2007; 5: 75–92.
- [5] Bron AJ, de Pavia CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf. 2017; 15: 438–510.
- [6] Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50: 3203–3209.
- [7] Barabino S, Chen Y, Chauhan S, et al. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 271–285.
- [8] Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43: 1004–1011.
- [9] Morrison M, Allen PZ. Lactoperoxidase: identification and isolation from Harderian and lacrimal glands. Science 1966; 152: 1626–1628.
- [10] Alexander JH, Young JA, van Lennep EW. The ultrastructure of the duct system in the rat extraorbital lacrimal gland. Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1973; 144: 453–466.
- [11] Chung CW, Tigges M, Stone RA. Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996; 37: 238–245.
- [12] Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. Am J Ophthalmol. 2004; 137: 337–342.
- [13] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. Am J Ophthalmol. 2009; 147: 198–205.
- [14] Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, et al. What causes eye pain? Curr Ophthalmol Rep. 2015; 3: 111–121.
- [15] Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new bio-markers of dry eye disease. Ocul Surf. 2014; 12: 2–9.
- [16] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. Am J Ophthalmol. 2003; 136: 318–326.
- [17] Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. Arch Ophthalmol. 2009; 127: 763–768.
- [18] Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol. 1997; 124: 723–728.
- [19] Sullivan DA, Hann LE. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: endocrine impact on the lacrimal gland accumulation and secretion of IgA and IgG. J Steroid Biochem. 1989; 34: 253–262.
- [20] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 1994–2005.
- [21] Sullivan DA, Krenzer KL, Sullivan BD, et al. Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999; 40: 1261–1265.
- [22] Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. Physiol Rev. 1989; 69: 383–416.
- [23] Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, et al. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. Ophthalmology 1995; 102: 678–686.
- [24] Leach NE, Wallis NE, Lothringer LL, et al. Corneal hydration changes during the normal menstrual cycle – a preliminary study. J Reprod Med. 1971; 6: 201–204.
- [25] Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. Nat Rev Immunol. 2008; 8: 737–744.
- [26] Vachon G. Iatrogenic disease. In: Mullner RM (ed.) Encyclopedia of Health Services Research. SAGE Publications Inc., Thousand Oaks, CA, 2009; pp. 623–625.
- [27] Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. J Ophthalmol. 2012; 2012: 285851.
- [28] Franunfelder F, Fraunfelder FW, Chambers WA. Clinical ocular toxicology. Drugs, Chemicals and Herbs. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2008.
- [29] Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol. 2007; 17: 341–349.
- [30] Benito A, Pérez GM, Mirabet S, et al. Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in normal and mildly symptomatic dry eyes. J Cataract Refrac Surg. 2011; 37: 1481–1487.
- [31] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report. Ocul Surf. 2017; 15: 539–574.
- [32] Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf. 2007; 5: 108–152.
- [33] Li M, Gong L, Chapin WJ, et al. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 5722–5727.

- [34] Gumus K, Crockett CH, Rao K, et al. Noninvasive assessment of tear stability with the tear stability analysis system in tear dysfunction patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 456–461.
- [35] Németh J, Erdélyi B, Csákány B, et al. High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: 1783–1790.
- [36] Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 2039–2047.
- [37] Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, et al. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012; 31: 867–871.
- [38] Bron AJ, Argüeso P, Irkec M, et al. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 44: 36–61.
- [39] Bandlitz S, Purslow C, Murphy PJ, et al. Comparison of a new portable digital meniscometer and optical coherence tomography in tear meniscus radius measurement. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92: 112–118.
- [40] Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 1938–1978.
- [41] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 575–628.
- [42] Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2009; 29: 573–583.
- [43] Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 38: 683–687.
- [44] Hamano T. Lacrimal duct occlusion in the treatment of dry eye. *Semin Ophthalmol.* 2005; 20: 71–74.
- [45] Qin J, Zhang L, Cai ZG, et al. Microvascular autologous transplantation of partial submandibular gland for severe keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97: 1123–1128.
- [46] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 2050–2064.
- [47] Geerling G, Borrelli M. Adnexal surgery for severe ocular surface disease. *Semin Ophthalmol.* 2005; 20: 101–112.
- [48] Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 444–457.
- [49] Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol.* 2016; 26: 287–296.
- [50] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul Surf.* 2016; 14: 207–215.

(Berta András dr.,
Debreccen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: aberta@med.unideb.hu)

NOTA

Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

Mi a NOTA?

Napivizit Orvosi Tudástár Alkalmazás

Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéné és Pszichoszomatika.

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. *Lege Artis Medicinæ*, *Hypertonia* és *Nephrologia*, *Ideggyógyászati Szemle*.

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

nota.hu

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken:
journals@akademiai.hu / hirdetes@akademiai.hu

Akadémiai Kiadó

A Wolters Kluwer Csoport tagja

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246
www.akademiai.hu / www.akademiai.com



AKADÉMIAI KIADÓ