

Összefoglaló közlemény

Új nemzetközi konszenzusnyilatkozat a száraz szem definíciójáról, felosztásáról, etiológiájáról, diagnosztikájáról és terápiájáról (Tear Film Ocular Surface – Dry Eye WorkShop II report, TFOS DEWS II)

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 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 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 melyek a definíciótól, a felosztáson, a diagnosztikán át a terápiái a száraz szem vonatkozásában megváltoztak, és amiről a nem szemészként, más szakterületen dolgozó specialistáknak tájékozódni érdemes. A TFOS DEWS II report 11 alfejezetből áll. Teljesen új fejezetek a szólnak az érzékelés/fájdalom szerepéről és a iatrogen száraz szemről.

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)

Összefoglaló közlemény

Ten years have passed since the publication of the DEWS Report that summarized the at that time available in the scientific literature most important pieces of information concerning dry eye disease. Hundreds of papers have been published since then and time has come for a new summerization. Organized by the Tear Film & Ocular Surface Society 12 working groups summerized former and recent data. The DEWS-II Report was created. The authors of the present publication summarize those most important changes, that from the definition, through the classification, diagnostics till therapy concerning dry eye disease have changed, and about which the non-ophthalmologist specialists have to be informed. TFOS DEWS II report 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

BAK = benzalkónium klorid

DED = Dry Eye Disease (száraz szem betegség);

DEQ-5 = Dry Eye Questionnaire-5;

GVHD = Graft Versus Host Disease (graft-versus host-betegség);

FDA = Food and Drug Administration, (az USA Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala);

IASP = International Association for the Study of Pain (Nemzetközi Fájdalom Társaság);

IVCM = In Vivo Confocal Microscopy (in vivo confokális mikroszkópia);

MAPK = mitogén-aktivált protein kinázok;

MGD = (Meibomian Gland Dysfunction) meibom-mirigy diszfunkció;

MMP-9 = matrix metalloproteináz-9;

OSDI = Ocular Surface Disease Index;

SLE = Systemic Lupus Erythematosus (Szisztémás Lupusz Eritematozus)

TFOS DEWS = Tear Film & Ocular Surface Society Dry Eye Workshop

A száraz szem definíciója (Berta András dr.)

A DEWS II Report szerint „A száraz szem a **szemfelszín multifaktoriális betegsége**, amit a **könnyfilm-homeosztázis elvesztése** jellemez, és a **szemfelszín eltéréseivel**, valamint **szemtünetekkel (diszkomfort érzés és átmeneti homályos látás)** jár, melyekben a könnyfilm

Összefoglaló közlemény

hiperozmolaritása, a szemfelszín gyulladása és károsodása, valamint neuroszenzoros eltérések játszanak etiológiai szerepet.” [1]

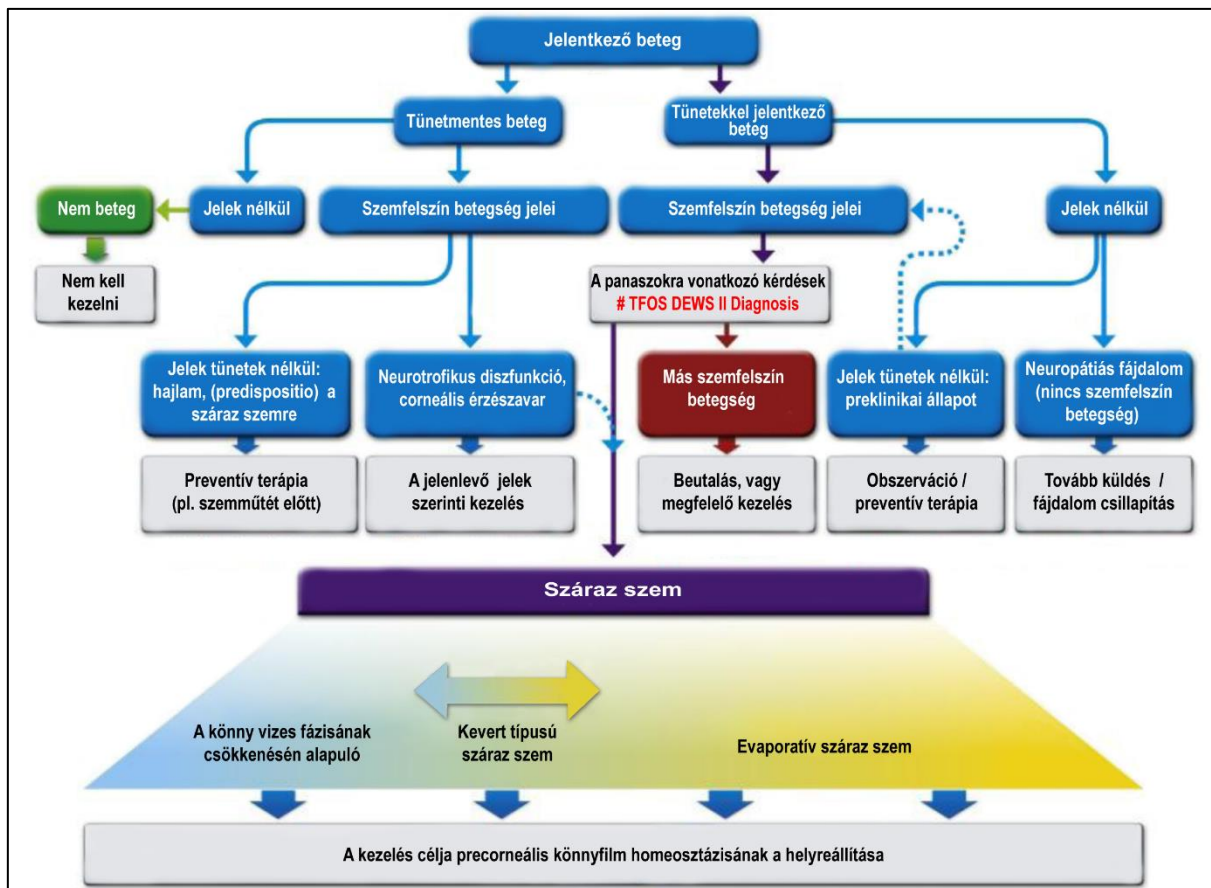
A szárazszem DEWS II-ben szereplő definíciója az elmúlt 22 év alatt a harmadik, nemzetközi konszenzuson, alapuló száraz szem meghatározás. A korábbi kettővel (NEI/Ind. Workshop-1997 [2] és DEWS-2007 [3]) összehasonlítva jelentős különbségeket mutat. A benne szereplő fogalmak érthető szavak, mégis indokolt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

A **multifaktoriális** jelző arra utal, hogy a száraz szem sem egy (minden esetben jelenlévő) tünettől nem jellemezhető, sem egy (minden esetben jelenlévő) okra nem vezethető vissza. A **betegség** megjelölés azt jelzi, hogy nem állapotról (mint azt korábban gondolták), hanem egy patológiás folyamatról van szó, aminek kialakulása, természetes lefolyása és többféle lehetséges kimenetele van. A háttérben álló okok megszüntetése révén teljes gyógyulásról (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, bulbáris 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 alkotói bonyolult rendszert alkotnak, melyeknek egyensúlya (összehangolt működése) a szemgolyót borító precorneális könnyfilm kialakulásának, megfelelő ideig tartó fennmaradásának, és a pislogás révén újra és újra kialakulásának. A **tünetek**, mindenek előtt a **diszkomfort érzés** és az **átmeneti homályos látás** a DEWS II száraz szem definícióban, a szemfelszín szemészeti vizsgálatokkal kimutatható eltéréseivel (jelek) együtt, mind fogalmi, mind diagnosztikus, mind differenciáldiagnosztikai szempontból alapvető jelentőségűek. Az, hogy „tünetekkel együtt járó”, azt fejezi ki, hogy létezik (szubjektív) tünetek nélküli, csak objektív jeleket mutató száraz szem is. A definíció utolsó mondatában a **könny hiperozmolaritása, 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 (Berta András dr.)

Összefoglaló közlemény

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



1. ábra A száraz szem felosztása a DEWS II szerint. (TFOS DEWS II Report-ból átvett és lefordított ábra [3], az Elsevier engedélyével)

A DEWS II Report-ban szereplő, új száraz szem felosztás figyelembe veszi azt, hogy a száraz szem multifaktoriális betegség, ami 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 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.

Összefoglaló közlemény

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, ami 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, amik szintén könnyhiánynak tekinthetők, jellemzően a másik, az evaporatív főcsoportba tartozó száraz szemformákat okoznak. A régebbi felosztások, mindkét főcsoporton belül, intrinsic és extrinsic etiológiai faktorokon alapuló alcsoportokat is elkülönítettek. A DEWS II Report száraz szem felosztása megtartja a két főcsoportot (*1. ábra alsó része*).

Az új klasszifikációt szemléltető *1. ábra felső része*, teljesen új vonásként, bemutat egy, a tünetek és a jelek meglétén, vagy hiányán alapuló, felosztást, ami a száraz szem diagnózis felállítását, és annak a betegség preklinikai állapotától (hajlamosító tényezők megléte) és más eredetű, és patomechanizmusú, szárazszem betegségektől, és neurotrofikus zavaroktól való elkülönítést segíti. Ez az eddigieknél pontosabb differenciál diagnózis mellett, a specifikus terápia megválasztását is elősegítheti. Ez a rész, a konkrét esetek besorolásakor, diagnosztikus algoritmusként, diagnosztikus és terápiás útmutatóként is használható.

A régebbi klasszifikációkat sok kritika érte, amik közül a legfontosabb, hogy éles határt von a száraz szem két fő formája között, figyelmen kívül hagyva, hogy a vízhiányos és az evaporatív száraz szem nem csak 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, legalább is kevert formává alakul, és ez a kategóriákba való besorolást bizonytalanná teszi. A másik probléma, hogy a hagyományos beosztás nem teszi lehetővé a száraz szemnek más szemfelszín betegségektől való elkülönítését. Hibás besorolás esetén pedig romlik az esély a specifikus terápia adására, az esetek jelentős részében elmarad a megfelelő terápiás hatás, ami mind a betegnek, mind a kezelő orvosnak frusztrációt okoz. Erre jó példa lehet a lagophthalmus okozta szemfelszín betegség, amit 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 szemlélteti azok a vizsgálatok, amelyek az egyértelműen vízhiányos besorolású Sjögren-szindrómában szenvedő betegeken az evaporatív komponens

Összefoglaló közlemény

megjelenéséről számolnak be, a szemhéjszéli következményes gyulladás (meibom-mirigy diszfunkció, Meibomian Gland Dysfunction, MGD) kialakulása kapcsán [1].

A DEWS II felosztás, ahogy az ábra első fele mutatja, a tünetek és a jelek megléte, vagy hiánya alapján sorolja fő csoportokba a betegeket. A tünet- és jelel nélküli az egészséges, melyet nem kell kezelni. A tünetekkel és jelekkel is rendelkezők lehetnek száraz szeműek, vagy más szemfelszín betegségben szenvedők. E két kategória közötti elkülönítést, valamint a csak jelekkel rendelkező ugyanakkor tünetmentes predispozíciós állapotok (száraz szemre való hajlam), és a corneális érzészavarral járó neurotrófikus diszfunkciók közötti elkülönítést, épp úgy, 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 betegeken alkalmazandó specifikus terápiát pedig a „Terápia” alfejezet tárgyalja részletesen [1].

A száraz szem epidemiológiája (Berta András dr.)

A száraz szem (Dry Eye Disease, DED) krónikus betegség. Prevalenciája, az új és 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, Epidemiology fejezet) [1].

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

Összefoglaló közlemény

jelek gyakorisága és variabilitása meghaladta a tünetekét. Kevés adattal rendelkezünk a száraz szem prevalenciájára fiatal életkorban és az egyenlítőtől délre élő népcsoportokban. A száraz szem prevalenciájának földrajzi elhelyezkedéstől függő változatossága, a különböző népcsoportokhoz való tartozás mellett, klimatikus és életmódbeli különbségekből is adódhat. Az incidencia, az egy év alatt egy populációban jelentkező új esetek száma a prevalenciához képest alacsony, és az egyes országok és egyes népcsoportok között jelentős különbségeket mutat [1].

Vizsgálták a különböző rizikó faktoroknak a száraz szem prevalenciájára gyakorolt hatását, valamint a betegség okozta terhek, a munkaképesség csökkenés, az életminőség romlása 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 klíma, a környezeti tényezők, az étkezésbeli, életmódbeli és kulturális különbségekkel 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 betegeken a betegség lefolyásában tapasztalható eltérésére vonatkozóan is [1].

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

A száraz szem patomechanizmusa (Tóth-Molnár Edit dr.)

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

Összefoglaló közlemény

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 immun egyensúly megbomlásának következtében létrejövő patológiás folyamatok kóroki jelentőségét [5]. A hiperozmolarissá váló könnyfilm a szemfelszín epitelsejtjeiben ozmotikus stresszt vált ki, ami sejtkárosító folyamatok kaszkád-szerű láncolatát indítja el. A szemfelszín károsodáshoz vezető folyamatok során a mitogén-aktivált protein kinázok (MAPK) aktiválják a NFkB reakcióutakat, a termelődő inflammatorikus citokinek (elsősorban IL-1 α , β , IL-6) és TNF α további enzimek és proteázok (pl. matrix metalloproteináz-9, MMP-9) termelését indukálják [6]. A szaruhártya epitelsejtjei által termelt MMP-9 szintjének emelkedése a szaruhártya epitélium barrier funkció károsodásának egyik indikátora. A fokozódó sejtkárosodás miatt további gyulladásozó sejtek jelennek meg a szemfelszínen, amelyek gyulladásozó mediátorok, kemokinek, sejt adhéziós molekulák forrásaiként szolgálnak. A folyamatosan aktiválódó antigén prezentáló sejtek és természetes ölüsejtek a drenáló nyirokcsomókban elhelyezkedő primer naiv T sejtek differenciálódást eredményeznek (interferon-gamma [IFN- γ] szekretáló CD4+ T sejtek, IL-17-szekretáló CD4+ T sejtek) [7]. A könnyfilmben következményesen megemelkedő IFN- γ és IL-17 a szaruhártya epitelsejtjeinek további károsodásához és a kötőhártya kehelysejtjeinek pusztulásához vezet. A fenti gyulladásozó kaszkád folyamatok a membránhoz kötött (glikokalix) mucin csökkent expressziójához, a – túlnyomóan a kehelysejtek, kis mértékben a könnymirigy által termelt – szolubilis mucin csökkent termeléséhez, a szemfelszín epitelsejtjeinek apoptózisához vezetnek [8]. Ezek a folyamatok tovább instabilizálják a könnyfilmet, ami az ozmolaritás további növekedéséhez vezetve zárja a patológiás folyamatsor által létrehozott *circulus vitiosus*st.

Fájdalom és érzékelés szerepe a száraz szem kialakulásában (Csutak Adrienne dr.)

A Nemzetközi Fájdalom Társaság (International Association for the Study of Pain /IASP/) definíciója szerint a fájdalom, kellemetlen érzékszervi és emocionális érzés, mely valós vagy potenciális szövetsérüléssel társul [IASP]; etiológiai alapon klinikai jellemzői és fennállásának időtartama alapján csoportosítható.

A nociceptív fájdalom tényleges vagy fenyegető szövetsérülésre adott válasz, még a neuropatikus fájdalom a szomatoszenzoros idegrendszeren belüli sérülés következménye. A mechanikai, kémiai és termális hő stimuláció okozta fájdalmat a szemfelszínen a háromosztatú (n. V.) agyideg neuronjai közvetítik, míg a hideg

Összefoglaló közlemény

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 jelenleg ismeretlenek.

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

A fő könnymirigy elsősorban az elektrolitok, a víz és fehérje termelésért felelős a könnyfilmben. Számos fehérjét szintetizál és választ ki, melyek közül több antibakteriális hatású [9]. A víz és az elektrolitok, az ion csatornák és pumpák szervezett aktivációjának köszönhetően választódnak ki. Az acináris sejtek által létrehozott folyadék-ion összetétele módosul a csatornában [10]. A szaruhártya hideg termoreceptorai érzékelik a szemfelszíni szárazságban bekövetkező változásokat és reflexes úton szabályozzák a bazális könnyképződést. A szaruhártya és kötőhártya mechano- és polimodiális 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 fehérje tartalmához. A Meibom-mirigy termeli a meibumot, mely a könny fő lipid komponenseit tartalmazza. A lipid szintézisért acináris sejtjei felelősek, szekréciójuk holokrin típusú [11].

A kötőhártya kehelysejtjei a MUC5AC zselé formáló mucint, elektrolitokat és vizet választanak ki, még többrétegű laphámsejtjei a membrán-ívelő mucinokat termelik. Számos nem neurális folyamat szabályozza továbbá a mucin exkréciót a többrétegű laphámsejtekből. Mucinokat, elektrolitokat és vizet szaruhártya hámsejtjei is kiválasztanak a könnyfilmben, de mindez elenyésző mértékű a kötőhártya termeléséhez képest.

A csökkent könnykiválasztódás, a szemszárazság gyulladással járó folyamatok beindulásához és perifériás idegkárosodáshoz vezethet. A gyulladás következtében a polimodiális és mechano-nociceptoros idegvégződések érzékennyé válnak, a hideg termoreceptorok aktivitása rendellenesen megnő; mindezek következtében alakul ki a

Összefoglaló közlemény

szemszárazság érzet és a fájdalom. A hosszú távú gyulladás és perifériás idegkárosodás az ioncsatornák és receptorok génexpresszióját befolyásolva – a trigeminális ganglion és 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 eredményezte stressz folyamatok 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 gyulladást [13].

A szemszárazság aktiválta sejtes és molekuláris gyulladási, valamint beidegzési mechanizmusok ismerete nem teljes; a mechano-nociceptorok 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 dizesztéziához és neuropatikus fájdalomhoz vezethet. A fájdalom mértékét a klinikai gyakorlatban mérhetjük kérdőívekkel, a szaruhártyát beidegző neuronok állapotát eszteziométerrel és in vivo konfokális mikroszkópiával (in vivo confocal microscopy /IVCM/) vizsgálhatjuk. DED-ben szenvedő betegek szaruhártya felszíni érzékenységét vizsgálva az érzékenység és a tünetek korrelálnak egymással, mely a DED potenciális biomarkere [15].

Nemi és hormonális különbségek a száraz szem vonatkozásában (Csutak Adrienne dr.)

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, légzést, emésztést, veseműködést, az anyagcserét, 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]; melyben szerepet játszhatnak ismert szemészeti kórképek (pl. blepharospasmus, kötőhártyagyulladás, keratitis, glaukóma stb.) nemi különbségei és DED-re gyakorolt hatásai. A nemi különbségekből fakadó hormonális

Összefoglaló közlemény

különbségek hatással vannak a Meibom-mirigy, könnymirigy, kötőhártya, szaruhártya, elülső csarnok, írisz, sugártest, lencse, üvegtest és a retina állapotára/funkciójára; befolyásolják a szöveti struktúrát, génexpressziót, fehérjeszintézist, epiteliális sejtdinamikát, könnytermelést, könnyfilmstabilitást, pislogási sűrűséget, valamint az immunfunkciót [19]. A meibom-mirigy diszfunkció (MGD) kialakulásának többek között az androgén deficiencia is rizikófaktora [20], ilyen hormonhiányos állapot leggyakrabban menopauzában, időskorban – mindkét nemből – és különböző autoimmun betegségekkel (pl.: Sjögren-szindróma, SLE, rheumatoid 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 atrófiázódása, az orbitális lebeny és a preduktális fibrózis csökkentheti a könnytermelés mértékét, mely 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 vastagság, görbület, hidratáció, érzékenység, endoteliális pigmentáció, idegentest érzés, és a látásélesség változását 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 antitest válasz 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, hipotalamusz-hipofízis hormonok, glükokortikoidok, inzulin, inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) és a pajzsmirigyhormonok) játszanak szerepet a könnysekreáció csökkenésével járó, illetve az evaporatív DED kialakulásában és/vagy kezelésében.

Iatrogén eredetű száraz szem (Csutak Adrienne dr.)

Összefoglaló közlemény

Iatrogén betegségnek azon kedvezőtlen klinikai állapotot nevezzük, melyet az egészségügyi szakemberek által végzett orvosi kezelés(ek) eredményez(nek) [26]. Számos iatrogén ártalom okozhat száraz szemet, mint pl.: helyi vagy szisztémásan alkalmazott gyógyszerek, kontaktlencse viselése, valamint szemészeti sebészeti és nem sebészeti beavatkozások. Az iatrogén száraz szemet TFOS DEWS II riport az alábbiak szerint osztályozza:

I. Gyógyszer (szisztémás és topikális)- indukálta DED

A szemfelszín lokális kezelésének eredményeként DED alakulhat ki allergiás, toxikus és immuno-inflamatorikus hatásmechanizmus révén, melyet a tartósítószer alkalmazása (pl. benzalkónium-klorid) tovább fokozhat. A szisztémásan alkalmazott gyógyszerek számos mechanizmuson keresztül vezethetnek másodlagosan a DED kialakulásához.

Az Egyesült Államokban végzett átfogó epidemiológiai elemzés szerint, a 100 leggyakrabban alkalmazott szisztémás gyógyszerek közül 22 okoz potenciálisan száraz szem problémákat; azon 9 esetében, melyekről ismert, hogy a könnyfilmben kiválasztódnak, 8 eredményez bizonyítottan száraz szem panaszokat [27]. A szisztémásan alkalmazott gyógyszerek másodlagosan eredményezik a száraz szem kialakulását; a könnytermelés csökkenése, módosult beidegzés és reflexes szekréció révén, valamint a szekréciós mirigyben bekövetkező inflammatorikus folyamatok vagy közvetlen irritációs hatások eredményeként [28].

A szemfelszínen alkalmazott tartósítószer tartalmú topikális készítmények toxicitása dóziszfüggő [29]. A BAK-tartalmú készítmények helyett alacsony toxicitási tartósítószer vagy tartósítószer-mentes szemcseppek alkalmazása javasolt. Ideális esetben a szisztémás mellékhatások csökkentése jobb gyógyszertervezésből származhat, melynek első lépése a célzott receptor specifikáció és a nem specifikus receptorhoz való kötődés megszüntetése.

II. Kontaktlencse indukálta DED

III. Szemészeti műtét indukálta (pl. refraktív sebészet stb.) DED

A szemészeti műtéteket megelőzően a preoperatív száraz szem szűrése és kezelése fontos [30]. Súlyos száraz szem esetén a preoperatív lubrikálás mellett, orális és lokális gyulladáscsökkentő készítmények, valamint könnypont-dugók alkalmazhatóak, esetenként szükség lehet autológ szérum szemcseppeként történő alkalmazására is. A szemfelszín

Összefoglaló közlemény

károsodását minimalizáló operatív stratégiák fontosak a műtét tervezésekor és kivitelezésekor.

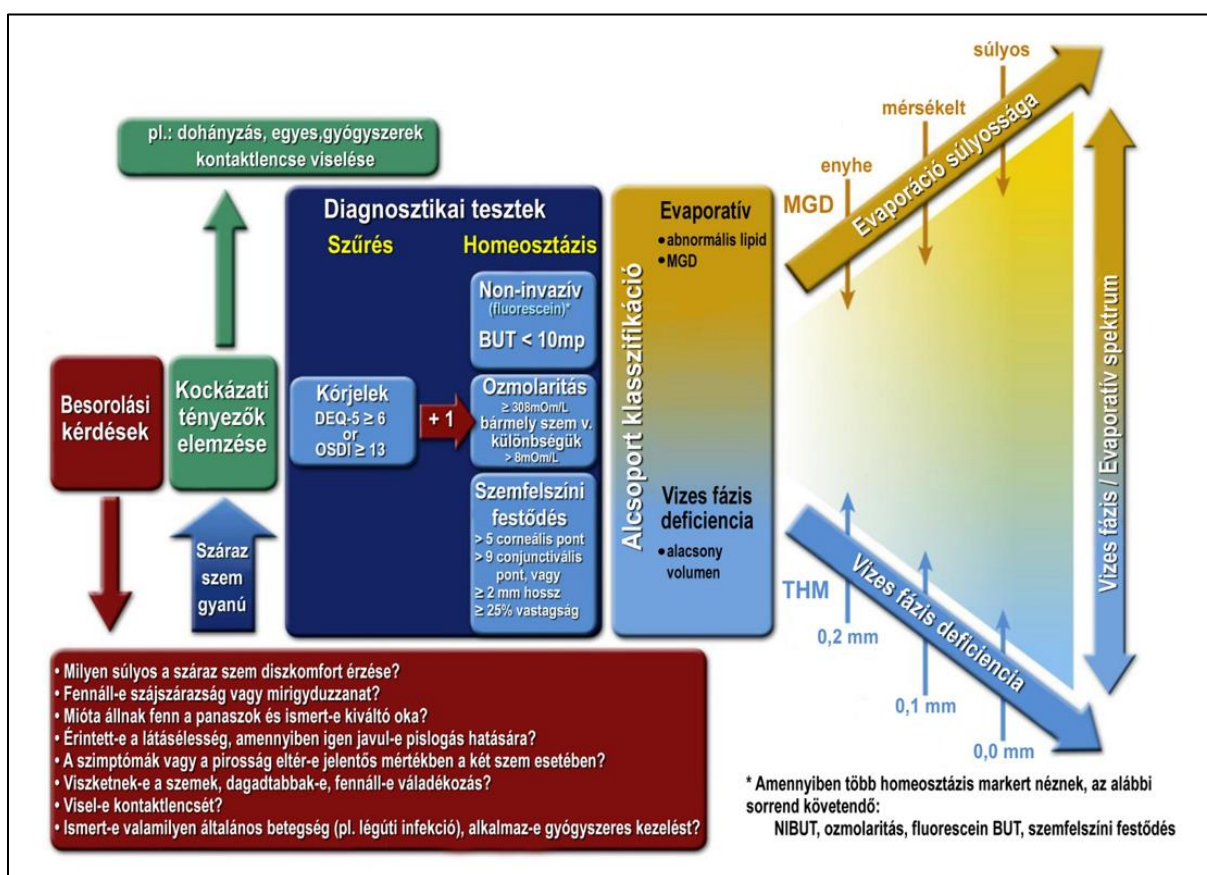
IV. Nem műtéti szemészeti eljárások indukálta (pl. Botulinum toxin stb.) *DED*

V. Nem szemészeti megbetegedések indukálta (pl. graft-versus host-betegség, Graft Versus Host Disease /GVHD/) stb.) eredményeként kialakult *DED*.

A száraz szem diagnosztikája (Tóth-Molnár Edit dr).

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.



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

Mind a 2007-es, mind az új ajánlás kiemeli, hogy a száraz szem egyik fontos jellegzetessége az objektív és szubjektív tünetek rendkívüli sokszínűsége és inkongruenciája: enyhe funkciózavart

Összefoglaló közlemény

súlyos szubjektív tünetek kísérhetnek, míg előrehaladott szemfelszín károsodás is járhat enyhe tünetességgel [32].

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 quantitálására. 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]. TFOS DEWS II ajánlás az OSDI vagy a DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire-5) használatát javasoltja (2. ábra „Szűrés”).

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

Könnyfilm felszakadási idő mérése

A preokuláris könnyfilm instabillá válása a könny homeosztázis 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, non-invazív módon történő vizsgálatot [34]. Ilyenkor a szaruhártya felszínére vetített rács/koncentrikus kör mintázat regularitásának megbomlásáig eltelt idő határozandó meg.

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 [35]. A módszer műszerigényes (digitális ozmométerek) és költséges, Magyarországon rutinszerűen jelenleg még nem alkalmazott. A fiziológiás könnyfilm ozmolaritása 290–300 mOsm/l, ez az érték a száraz szem súlyosságának fokozódásával növekszik, diagnosztikus az interokuláris variabilitás megnövekedése is (8 mOsm/l feletti különbség tekinthető kórosnak).

Szemfelszín festődés

Összefoglaló közlemény

A szemfelszín állapota, károsodásának mértéke különböző festékek használatával vizsgálható [36]. A leggyakrabban alkalmazott Na-fluoreszcein a szaruhártya viabilis epitélisejtjei közötti junkció károsodása vagy defektív glikokalix esetén penetrál a szövetekbe. A károsodás mértéke a megjelenő festődő pontok mennyiségével arányos. A napi rutin vizsgálatok során Magyarországon még ritkábban alkalmazott lissamin zöld vitális festékként a szemfelszín (elsősorban a kötőhártya és a szemhéjszél) károsodott sejtmembránú vagy elpusztult sejtjeit festi meg. A festődő pontok száma különböző standardizált skálák használatával quantitálható.

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 (1. 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”).

Könnytermelés mérés

A TFOS DEWS II. diagnosztikus ajánlása a könny mennyiségének meghatározásához elsősorban a könny meniszkusz non invazív vizsgálatát (meniszkometria) javasolja [31]. Az alsó szemhéjszél-juxtakonjunktivális területen elhelyezkedő könny rezervoár (= könny meniszkusz) szolgáltatja a szemfelszínen szétterülő könny volument, így alkalmas a könny globális mennyiségének mérésére. Vizsgálata sokféleképpen történhet: a könnyfilm fluoreszceinnel való megfestése után réslámpával való megtekintés a legkevésbé eszköz igényes és a legköltséghatékonyabb. Pontosabb mérést tesznek lehetővé a technika-igényesebb módszerek, mint például a réslámpára applikálható digitális meniszkométer, a video-meniszkometria vagy az anterior szegment optikai koherencia tomográfias vizsgálat [37].

A könny mennyiségének mérésére hazánkban 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 ismeretesek [32].

Szemhéjszél patológia és a könny olajos fázisának vizsgálata

A szemhéjszél megtekintése, patológiás elváltozásainak feltárása (hiperémia, teleangiectáziák, meibom mirigy orificiumainak teltsége, szemhéjszéli kruszták, stb.) rendkívül fontos a száraz szem szubtypusának meghatározásában. A meibom mirigyek által termelt meibum mennyisége, minősége és expresszibilitása jelzi a mirigyek működésének ép, vagy

Összefoglaló közlemény

kóros voltát. A mirigy funkciózavarát a meibum egyre nehezebb exprimálhatósága, fokozatosan sűrűbbé és átlátszatlanabbá válása jelzi [38].

A száraz szem kezelése (Tóth-Molnár Edit dr.)

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) Kockázati tényezők elemzése. 3. Diagnosztikai tesztek. 4. Alcsoport klasszifikáció: Az evaporáció súlyossága szerint az evaporatív, a vizes fázis deficiencia mértéke szerint a vizes fázis deficiencia irányába [39].

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

A szemfelszíni folyadék hiány csökkentése

Műkönyvek

A szemcsepp formájában történő mesterséges folyadékpótlás a száraz szem tüneteinek enyhítésére az egyik legrégebben alkalmazott terápiai lehetőség, ami napjainkban is az első vonalbeli kezelési mód [40]. A műkönyvek nem képesek a betegség patofiziológiás eltéréseinek kezelésére, azonban jól enyhíthetik a szubjektív tüneteket és – a könny ozmolaritását csökkentő, a deszikkáló szöveti stresszt redukáló protektív hatásuk révén – javítják a szemfelszíni epitélium állapotát.

Biológiai könnypótlás: autológ szérum alkalmazása

Az utóbbi években ez a terápiai lehetőség ismét az érdeklődés homlokterébe került [41]. A saját szérum előnye, hogy számos biokémiai tulajdonsága hasonló a könnyéhez (pH, vitaminok, fibronektin, epiteliális és ideg növekedési faktor tartalom, stb.). A megfelelő sterilitással előállított, 20–50%-os hígítású autológ szérum elősegíti a szaruhártya epitelsejtek 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.

Összefoglaló közlemény

Saját könny retenciójának növelése

A szemfelszíni folyadék mennyiség növelése a termelődő könny elfolyásának csökkentésével évtizedek óta alkalmazott módszer. Tekintettel azonban arra, hogy szemfelszíni gyulladós mechanizmusok fennállása esetén a könnypontok okklúziója megnövelheti a proinflammatorikus citokinek koncentrációját a könnyben, körültekintő alkalmazása ajánlott. A könnypont elzárására számos könnypont dugó (felszívódó vagy nem abszorbeálódó eszközök, ciklosporin tartalmú, ún. „okos” csövecskék, stb.) alkalmazására van lehetőség. Ezek hiányában a könnypont elzárható sebési úton is (termokoaguláció, fedés saját kötőhártyával vagy amnion membránnal, stb.) [42].

Szekretagóg vegyületek

A TFOS DEWS II terápiás ajánlásban ugyan már szerepelnek, jelenleg azonban Magyarországon még nincsenek forgalomban olyan lokálisan használható készítmények, amelyek a könny különböző komponenseinek termelődését fokozni képesek [39]. A purin receptor (P2Y2) agonista adiquafosol-tetrasodium (Diquas, Santen, Osaka, Japán); a folyadék és mucin szekréciót stimulálja, így növeli a könnyfilm stabilitását. A mucin szekretagóg rebamipide (Mucosta, Otsuka Pharmaceutical; Chiyoda, Japán) a glikoproteinek szekrécióját fokozza, így stabilizálja a könnyfilmet és javítja a szemfelszín állapotát.

Nyálmirigy autotranszplantáció

A ritkán alkalmazott nyálmirigy autotranszplantációval megkísérelhető a szemfelszín lubrikációja kongenitális alakrímia vagy cikatrizáló szemfelszíni folyamatokban kialakuló extrém folyadék hiány esetén [43].

A szemhéj patológiás eltéréseinek kezelése

Anterior és poszterior blepharitis terápiája

A szemhéjszél kóros eltéréseinek kezelése alapvetően fontos a meibom mirigy működésének optimalizálására. A szemhéjszéli pörköket, lemezes vagy grízes felrakódásokat rendszeres 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 szemhéj szöveteinek melegítése, a szemhéjszél rendszeres megtisztítása, lipid tartalmú műkönyvek használata javasolt [44].

Szemhéj működészavarának kezelése

Összefoglaló közlemény

Az esetlegesen fennálló szemhéj malpozíciót korrigálni szükséges (entropium, ectropium, nervus faciális bénulás esetén kialakult lagophthalmus) [45]. A szemfelszín párásan tartásához óraüveg kötés, speciális páraszemüvegek éjszakai használata mellett szükséges lehet az alsó és felső szemhéjak különböző mértékű műtéti összezárására (blepharorrhaphia), a szemrés szűkítése a felső szemhéjba implantált súlyok segítségével is lehetséges.

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 glukokortikoidok lokális alkalmazása jelentősen csökkenti a száraz szem szubjektív tüneteit és javítja a szemfelszín állapotát [46]. A szteroidok hosszabb távú alkalmazásának azonban súlyos szemészeti mellékhatásai ismeretesek (szemnyomás emelkedése, kataraktogén hatás, fertőzések kialakulására való fogékonyság), így – amennyiben egyéb terápiás lehetőségekkel nem kellő hatásosság érhető el – kizárólag rövid ideig tartó kezelés jöhet szóba közép- és súlyos száraz szem esetén.

Ciklosporin-A

A lokális ciklosporin A hatékonyan alkalmazható a deszikkáló stressz okozta szemfelszín gyulladás csökkentésére, a könnytermelés fokozására. Az Egyesült Államokban 2003-ban kapott FDA (Food and Drug Administration) engedélyt a Restasis (ciklosporin A 0,05% anionos emulzió, Allergan), míg Magyarországon 2017 januárja óta érhető el az Ikervis (ciklosporin A 1 mg/ml kationos nanoemulzió, Santen) a száraz szemhez társult keratitis kezelésére [47].

Lifitegrast

A TFOS DEWS II. terápiás ajánlásban már szerepel az első kis molekulású integrin antagonistá szemcsepp, a lifitegrast (Xiidra, Shire, MA, USA), amely az Egyesült Államokban 2016 júliusában kapott FDA engedélyt a száraz szem objektív és szubjektív tüneteinek csökkentésére [48]. Magyarországon a készítmény jelenleg még nem elérhető.

Összefoglaló közlemény

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 rozáceához társuló MGD, inkurábilis krónikus blepharitis kezelésében javasolt [44].

Táplálék kiegészítők, diéta: az esszenciális zsírsavak szerepe

A szervezetben belül az $\omega 3$ és $\omega 6$ esszenciális zsírsavak kompetícióban vannak a metabolizmusukat végző enzimek kötőhelyeiért. Az $\omega 3$ zsírsavak lebomlása során anti-inflammatorikus eikosanoidok keletkeznek, az $\omega 6$ metabolizmusa proinflammatorikus mediátorok termelődését eredményezi. Az $\omega 3$ zsírsavak bevitelének növelése a szervezet gyulladásos balanszát javítja és így gyulladásos 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].

Kérjük az alábbiak ellenőrzését és kiegészítését.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B.A. a Definíció, a Felosztás és az Epidemiológia alfejezeteket; T-M E. a Patogenezis, a Diagnosztika és a Terápia alfejezeteket; Cs. A. a Fájdalom, a Nemi különbségek és a Iatrogén Száraz Szem alfejezeteket írta.

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek a cikkben szereplő gyógyszerekkel és módszerekkel nincsenek érdekeltségeik.

Összefoglaló közlemény

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 Association of Ophthalmologists J. 1995; 21: 221-232.
- [3] TFOS DEWS Report. 2007 Report of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). Ocul Surf. Special Issue 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; 2007: 75-92.
- [5] Bron AJ, dePavia 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: 3203-9.
- [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: 271-85.
- [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: 1004-11.
- [9] Morrison M, Allen PZ. Lactoperoxidase: identification and isolation from Harderian and lacrimal glands. Science 1966; 152(3729): 1626-8.
- [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(4): 453-66.
- [11] Chung CW, Tigges M, Stone RA. Peptidergic innervation of the primate meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996; 37(1): 238-45.
- [12] Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. Am J Ophthalmol. 2004; 137(2): 337-42.
- [13] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. Am J Ophthalmol. 2009; 147(2): 198-205.
- [14] Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J et al. What causes eye pain? Curr Ophthalmol Rep. 2015; 3(2): 111-21.
- [15] Sullivan B. Challenges in using signs and symptoms to evaluate new bio- markers of dry eye disease. Ocul Surf. 2014; 12(1): 2-9.

Összefoglaló közlemény

- [16] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136: 318-26.
- [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: 763-8.
- [18] Schein OD, Munoz B, Tielsch JM et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124: 723-8.
- [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: 253-62.
- [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: 1261-5.
- [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: 678-86.
- [24] Leach NE, Wallis NE, Lothringer LL et al. Corneal hydration changes during the normal menstrual cycle: a preliminary study. *J Reprod Med.* 1971; 6:201-4.
- [25] Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 737-44.
- [26] Vachon G. Iatrogenic disease. In: Mullner RM, editor. *Encyclopedia of Health Services Research.* Thousand Oaks, CA: SAGE Publications Inc. 2009; 623-5.
- [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.* Philadelphia: Elsevier Saunders. 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(3): 341-9.
- [30] Benito A, Pe'rez 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(8): 1481-7.

Összefoglaló közlemény

- [31] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 39-574.
- [32] Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye Work-Shop. *Ocul Surf.* 2007; 5: 108-52.
- [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: 5722-7.
- [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: 456-61.
- [35] Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 2039-47.
- [36] Bron AJ, Argueso P, Irkec M, et al. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 44: 36-61.
- [37] 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: 112-8.
- [38] 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.
- [39] Jones L, Downie LE, Korb D et al. TFOS DEWS II. Management and therapy report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 575-628.
- [40] Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2009; 29: 573-83.
- [41] 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: 683-7.
- [42] Hamano T. Lacrimal duct occlusion in the treatment of dry eye. *Semin Ophthalmol.* 2005; 20: 71-54.
- [43] Qin J, Zhang L, Cai ZG, et al. Microvascular autologous transplantation of partial submandibular gland for severe keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97: 1123-8.
- [44] 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: 2050-64.
- [45] Geerling G, Borrelli M. Adnexal surgery for severe ocular surface disease. *Semin Ophthalmol.* 2005; 20: 101-12.

Összefoglaló közlemény

[46] 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: 444-57.

[47] 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: 287-96.

[48] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul Surf.* 2016; 14: 207-15.

1.számú függelék (TFOS DEWS II report. *Ocular Surface.* 2017. 16:1-196)

- Introduction
- Definition and Classification
- Sex, Gender, Hormone
- Epidemiology Report
- Tear Film
- Pain and Sensation
- Pathophysiology
- Iatrogenic Dry Eye
- Diagnostic Methodology
- Management and Therapy
- Clinical Trial Design

2. számú függelék (A témához kapcsolódó magyar nyelvű publikációk)

Csutak A., Tóth N.: Gyulladt száraz szem. 4-11 old., In: Berta A./Szerk./: A száraz szem és kezelése. Baush & Lomb, Budapest, 2017.

Kolozsvári B.: Allergiás száraz szem. 12-16 old. In: Berta A./Szerk./: A száraz szem és kezelése. Baush & Lomb, Budapest, 2017.

Módis L.: Műtét utáni száraz szem. 18-22 old. In: Berta A./Szerk./: A száraz szem és kezelése. Baush & Lomb, Budapest, 2017.

Berta A.: Evaporatív száraz szem. 23-35 old., In: Berta A./Szerk./: A száraz szem és kezelése. Baush & Lomb, Budapest, 2017.

Tóth-Molnár E.: A dukális rendszer szerepe a könnymirigy folyadék szekréciójában. Összefoglaló közlemény. *Szemészet*, 2017. 154:

Kovács I., Németh J.: A száraz szem gyógyításának lehetőségei. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 17: 128-131, 2012.

Németh J.: A száraz szem és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle.* 2011, 16:15-18.

Összefoglaló közlemény

Németh J.: Szemfelszín-betegségek, száraz szem. Orvostudományok 86: 315-316, 2011.

Kovács I., Németh J.: A vörös szem okai és kezelési lehetőségei, a száraz szem. Medicus Anonymus 16: 16-18, 2008.

Nagy Z.Zs., Resch M., Sohajda Z., Németh J.: Az Oftagel (carbomer) szemcseppkészítmény hatásosságának, tolerálhatóságának és a száraz szem szindrómás betegek együttműködésének értékelése. Szemészet 143:106-108, 2006.

Erdélyi B., Csákány B., Rödönyi G., Soumelidis A., Lang Zs., Németh J.: A könnyfilm-dinamika vizsgálata nagy sebességű videotopográfiával. Szemészet 143:83-87, 2006.

Erdélyi B., Csákány B., Németh J.: Videokeratográfia a száraz szem terápiájában. Szemészet 143:183-185, 2006.

Erdélyi B., Kraak R., Guthoff R., Németh J.: Konfokális korneamikroszkópos vizsgálatok száraz szem betegségben. Szemészet 142: 135-138, 2005.

Berta A.: A praecorneális könnyfilm, a száraz szem felosztása és korszerű diagnosztikája. In: A száraz szem. Újabb eredmények a szemészetben. Tudomány Kiadó, Budapest, 1999/1:5-36, 1999.

Berta A., Balázs K., Vámosi P.: A száraz szem kezelése műkönnyekkel. In: A száraz szem. Újabb eredmények a szemészetben. Tudomány Kiadó, Budapest, 1999/1:37-54, 1999.

Berta A., Kerényi Á.: Enyhén és közepesen súlyos száraz szem kezelése A-vitamin tartalmú géllal. In: A száraz szem. Újabb eredmények a szemészetben. Tudomány Kiadó, Budapest, 1999/1:55-64, 1999.

Berta A.: A száraz szem diagnosztikája. Újabb Eredmények a Szemészetben. Az Országos Szemészeti Intézet kiadványai 1991/1:7-37 1991.

Berta A.: A száraz szem therapiája. Újabb Eredmények a Szemészetben. Az Országos Szemészeti Intézet kiadványai 1991/1:38-79 1991.

Berta A.: A Sjögren szindróma kopenhágai kritériumai. Szemészet, 1991. 128:76-78.

Németh J., Végh M.: Száraz szem kezelése Vidisic géllal. Szemészet, 1986. 123:233-236.

Németh J., Pokony Gy.: A Sjögren syndroma klasszikus szemészeti tesztjei. Szemészet, 1985. 122:70-75.

Németh J., Pokorny Gy. és mtsai.: A bromhexin hidroklorid hatásosságának vizsgálata Sjögren-szindrómában. Szemészet, 1981. 118:174-179.

A magyar nyelvű közlemények szerzőinek elérhetősége:

aberta@med.unideb.hu

bkolozsvari@homail.com

Összefoglaló közlemény

acsutak@yahoo.com

modis.laszlo@med.unideb.hu

nemeth.janos@med.semmelweis-univ.hu

tme@tmedit.hu

vamosipeter@freemail.hu

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