

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI

KATEDRA OPTIKY



DYNAMIKA SLZNÉHO FILMU

Diplomová práce

VYPRACOVALA:

Bc. Alena Vodičková

Obor: 5345T008 - OPTOMETRIE

Studijní rok: 2022/2023

VEDOUcí DIPLOMOVÉ PRÁCE:

Mgr. Lenka Musilová, DiS., Ph.D.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením
Mgr. Lenky Musilové, DiS., Ph.D., za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci dne 21. 4. 2023

.....

Bc. Alena Vodičková

Poděkování

Chtěla bych poděkovat vedoucí mé diplomové práce Mgr. Lence Musilové, DiS., Ph.D., za cenné rady a připomínky, které mi při psaní mé diplomové práce poskytla. Dále bych ráda poděkovala doc. RNDr. Františku Pluháčkovi, Ph.D., za rady a doporučení týkající se experimentální části mé práce. Dále děkuji mé rodině a přátelům, kteří mě podporovali nejen při psaní této diplomové práce, ale i po celou dobu mého studia.

Tato práce byla vytvořena za podpory projektů IGA PrF UP v Olomouci č. IGA_PrF_2022_010 a IGA_PrF_2023_004.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	6
ÚVOD	7
1 SLZNÉ ÚSTROJÍ	8
1.1 ÚSTROJÍ SLZOTVORNÉ.....	8
1.2 ÚSTROJÍ SLZOVODNÉ.....	8
2 SLZNÝ FILM	10
2.1 FUNKCE SLZNÉHO FILMU	10
2.2 STRUKTURA SLZNÉHO FILMU.....	11
2.3 DYNAMIKA SLZNÉHO FILMU	12
2.4 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ SLZNÝ FILM	12
3 PATOLOGIE SLZNÉHO FILMU	17
3.1 SYNDROM SUCHÉHO OKA	17
3.1.1 FORMY.....	18
3.1.2 LÉČBA.....	19
4 VYŠETŘENÍ SLZNÉHO FILMU	22
4.1 KVALITATIVNÍ VYŠETŘENÍ SLZNÉHO FILMU.....	23
4.1.1 FBUT.....	23
4.1.2 NIBUT.....	24
4.1.3 ANALÝZA INTERFERENČNÍCH OBRAZCŮ	26
4.1.4 PROTEINOVÁ ANALÝZA	27
4.1.5 TEAR FEARNING TEST	27
4.1.6 MEIBOGRAFIE	28
4.1.7 MĚŘENÍ OSMOLARITY SLZ	29
4.2 KVANTITATIVNÍ MĚŘENÍ SLZNÉHO FILMU.....	30
4.2.1 SCHIRMER TEST.....	30
4.2.2 PHENOL RED THREAD TEST	31
4.2.3 LIPCOF	31
4.2.4 MENISKOMETRIE.....	33
5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
5.1 METODIKA.....	36
5.1.1 PROBANDI.....	36
5.1.2 POSTUP MĚŘENÍ.....	36

5.1.3	KERATOGRAM OCULUS 3	37
5.1.4	ANALÝZA DAT	38
5.1.5	METODIKA VYHODNOCENÍ SLZNÉHO FILMU	39
5.2	VÝSLEDKY	40
5.3	DISKUZE.....	48
ZÁVĚR	51
ZDROJE	52

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ADDE	vodně deficitní forma syndromu suchého oka
BAC	benzalkonium-chlorid
BUT	break up time
CoR	koeficient opakovatelnosti
DED	syndrom suchého oka
DM	diabetes mellitus
EDE	evaporační forma syndromu suchého oka
FBUT	fluorescein break up time
KČ	kontaktní čočka
K5M	Keratograf Oculus 5M
LASIK	laser-assisted in situ keratomileusis
LCD	displej z tekutých krystalů
LIPCOF	lid parallel conjunctival folds
MGD	dysfunkce Meibomských žláz
NIBUT	neinvazivní break up time test
NIK BUT	neinvazivní break up time test pomocí keratografu
OCT	optická koherentní tomografie
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PRT	phenol red thread test
SD	směrodatná odchylka
SF	slzný film
SMILE	small incision lenticule extraction
SS	Sjögrenův syndrom
ŠL	šterbinová lampa
TFOS	Tear film and Ocular Surface society
TMH	výška slzného menisku
UV	ultrafialové světlo

ÚVOD

Hlavní funkcí slzného filmu je chránit naše oko před okolním prostředím, vyživovat rohovkový epitel a v neposlední řadě také lubrikovat oční povrch. Aby se toto mohlo dít, musí být slzného filmu produkováno dostatečné množství a také jeho složení musí být dostatečně kvalitní. Nedostatečná kvantita či kvalita slzného filmu může ovlivňovat strukturu povrchu oka a často vést až k syndromu suchého oka. Tato multifaktoriální nemoc je v dnešní době velmi rozšířená, nejen kvůli častému pobytu v klimatizovaných prostorách, dlouhodobé práci na PC či nedostatečnému pitnému režimu. Není novinkou, že i laserové operace rohovky či nošení kontaktních čoček mohou syndrom suchého oka podpořit. Proto je velmi důležité sledovat kvalitu slzného filmu, aby se případný problém podchytil co možná nejdříve, a zamezilo se tak dlouhodobým potížím.

Tato diplomová práce se věnuje dynamice slzného filmu. Je rozdělena na část teoretickou a část experimentální. Úvodní kapitola teoretické části se zabývá strukturami slzného ústrojí. Druhá kapitola je zaměřena na slzný film, jeho funkci, strukturu a také na faktory, které slzný film mohou ovlivňovat. Třetí kapitola je věnována patologiím slzného filmu se zaměřením na onemocnění syndrom suchého oka. Jsou zde popsány formy této nemoci a také aktuální možnosti léčby. Následující, čtvrtá kapitola pojednává o možnostech vyšetření slzného filmu. Používané metody a testy jsou rozděleny do dvou hlavních skupin – vyšetření zjišťující kvalitu a vyšetření zjišťující kvantitu slzného filmu.

K hodnocení kvality slzného filmu se může používat např. neinvazivní break up time test, známý jako NIBUT. Právě na měření NIBUT je zaměřena experimentální část této práce, konkrétně na stanovení opakovatelnosti měření doby roztržení slzného filmu na přístroji Keratograf OCULUS 3.

1 SLZNÉ ÚSTROJÍ

Slzné ústrojí je složeno ze dvou hlavních částí. Slzotvorná část je zodpovědná za tvorbu slz. Patří sem slzná žláza a přídatné slzné žlázy. Slzovodná část odpovídá za odvod slz ze spojivkového vaku do nosní dutiny. Tato část zahrnuje slzné body, slzné kanálky, slzný vak a slzovod. [1, 2, 6]

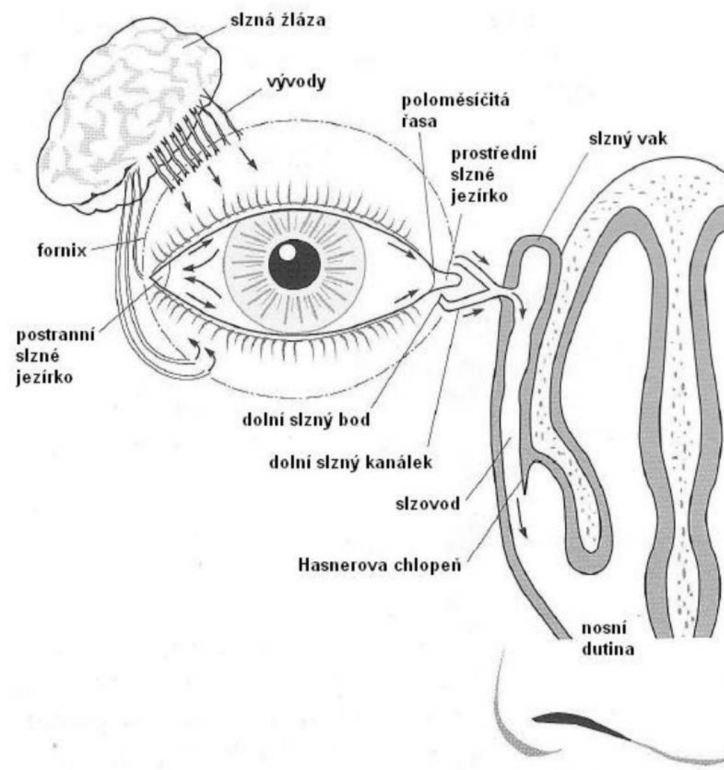
1.1 ÚSTROJÍ SLZOTVORNÉ

Slzná žláza se nachází v horní temporální části orbity a skládá se z orbitálního a palpebrálního laloku, které jsou odděleny šlachou zvedačem horního víčka. Vývody orbitálního laloku procházejí menším palpebrálním lalokem a následně ústí 2–8 vývodů do spojivkového vaku v temporálním fornixu. Žláza produkuje vodnou složku slzného filmu a je zodpovědná za reflexní slzení způsobené podrážděním nebo emocemi. Inervace slzné žlázy je zajištěna parasymptikem i sympatikem. Mezi přídatné žlázy řadíme Krauseho a Wolfringovy žlázy, které jsou ve sliznici spojivky. Odpovídají za bazální sekreci látek, které jsou obsaženy ve vodné složce slzného filmu. Další přídatné žlázy se nacházejí v očních víčkách. V tarzální spojivce víček jsou uloženy rozvětvené mazové žlázy – Meibomské žlázy, které produkují olejový sekret tvořící svrchní vrstvu slzného filmu. V dolním víčku je těchto žlázek přibližně 20, v horním víčku dokonce 25–30. Ve folikulech řas se nachází ústí Zeissových žlázek, které mají na starosti produkci mazu sloužícího k zabránění vysychání a křehnutí řas. V podobných místech vyúsťují i žlázy Molloy, což jsou modifikované potní žlázy. Díky jejich sekreci je zabráněno případné přetékání slz přes okraj víček. [1, 2, 6]

1.2 ÚSTROJÍ SLZOVODNÉ

Neustálé mrkání zajišťuje roztírání slz po povrchu oka, kde dochází ke vzniku tenké vrstvy slz, kterou nazýváme slzný film (SF). Při mrknutí se oční štěrbinu uzavírá nejdříve laterálně, tím je zajištěn odvod slz do nasální části oka, kde vytvářejí slzné jezírko. Díky relativnímu podtlaku, který vzniká sevřením víček, jsou slzy nasávány slzovodnými cestami. První část slzovodného systému představují slzné body, které jsou na nasálním okraji víček. Přes tyto body jsou slzy nasávány do slzných kanálků, jež propojují slzné body se slzným vakem. Kanálky mají průměr asi 0,3–0,5 mm. Horní a dolní kanálek se spojují do jednoho, který vstupuje do slzného vaku pod úhlem cca

60°. Vstup kanálku překrývá Rosenmüllerova chlopeň, která zabraňuje zpětnému toku slz. Slzný vak je trubicový útvar o výšce 12–15 mm a šířce 4–5 mm. V dolní části na něj plynule navazuje 15–18 mm dlouhý slzovod, který propojuje vak s dutinou nosní. [1, 2, 6]



Obrázek č. 1 – Slzné ústrojí [6 – upraveno]

2 SLZNÝ FILM

Slzný film je prvním optickým rozhraním oka. V tenké vrstvě pokrývá bulbární spojivku, palpebrální spojivku a rohovku. Aby byl celý zrakový systém zdravý a plně funkční, je nezbytné, aby byl slzný film v pořádku jak po kvalitativní, tak po kvantitativní stránce. Abnormality týkající se objemu nebo složení SF se mohou projevit dysfunkcí očních víček, spojivky a dokonce mohou mít negativní vliv i na transparentnost rohovky. [1, 2, 6]

2.1 FUNKCE SLZNÉHO FILMU

Přítomnost zdravého slzného filmu je důležitá hned z několika důvodů. Zaprvé, vyplňuje drobné povrchové nerovnosti v epitelu rohovky, čímž vytváří dokonale hladký, pravidelný optický povrch oka. Zadruhé, udržuje spojivky stále vlhké a dobře lubrikované. Díky mrkání dochází k neustálému omývání očního povrchu a tím je zajištěno odplavování odpadních látek a odumřelých buněčných struktur. Zatřetí, jelikož je rohovka avaskulární, je pro její výživu nezbytné čerpat živiny ze slzného filmu. To je zabezpečeno přítomností osmotického tlaku, kvůli kterému může docházet k výměně vody mezi rohovkou a slzami. Kyslík z okolního vzduchu je rozpuštěn do slzné tekutiny, kterou je přenášen do epitelu rohovky. Mimo jiné také glukóza, která se nachází v krevním řečišti, přechází z očních spojivkových cév do slzného filmu a odtud dál do rohovky. Slzný film také tvoří první linii obrany proti infekcím, a to díky přímému kontaktu s vnějším prostředím. Tuto důležitou funkci zastávají proteiny a enzymy obsažené v slzném filmu, například lysozym. [1, 2, 6]

Asi 70–90 % z celkového objemu slzné tekutiny se nachází v okrajových slzných proužcích, kterým říkáme slzný meniskus. Malá část je rozprostřena pod víčky mezi bulbární a palpebrální spojivkou a zbytek pokrývá plochu rohovky. Pro účely klinického vyšetření je právě tato prekorneální část nejvýznamnější. Průměrná tloušťka slzného filmu se pohybuje mezi 4 μm (těsně před mrknutím) až 9 μm (ihned po mrknutí). Zdravý slzný film se do určité míry dokáže přizpůsobit měnícímu se okolnímu prostředí. Je-li zde ale přítomný nějaký rušivý prvek, což může být i kontaktní čočka, dochází k narušení jednotlivých struktur slzného filmu a tím může dojít k funkčním změnám a ohrožení zdraví. Jelikož kontaktní čočky zasahují do struktury, dynamiky

i fyzikálně-chemických vlastností slzného filmu, je nezbytné, aby byl vždy správně zvolen vhodný materiál a adekvátní parametry. [1, 6]

2.2 STRUKTURA SLZNÉHO FILMU

Můžeme říci, že slzy se skládají ze tří vrstev, které se vzájemně prolínají. Povrchová lipidová vrstva je relativně tenká vrstva o tloušťce 40–160 nm, ve které se nacházejí polární a nepolární lipidy, volný cholesterol a mastné kyseliny. Většina lipidů je produkována Meibomskými žlázami, které najdeme v horní a dolní tarzální ploténce očních víček. Sekrece Meibomské žlázy je zajištěna mechanismem, kdy dochází k uvolnění celé buňky s jejím obsahem. Svrchní vrstva SF je úplně první bariérou mezi okem a okolním prostředím. Její hlavní funkcí je zabránění rychlému odpařování vodné složky a zvýšení povrchového napětí slzného filmu. Je-li svrchní vrstva poškozená, dochází k odpařování až čtyřikrát rychleji v porovnání se stavem, kdy je v pořádku. [1, 2, 6]

Převážnou většinu (90 %) objemu slzného filmu tvoří vodná vrstva, která slouží k celkové lubrikaci očního povrchu, omývání oka a odplavování patogenních látek. Její tloušťka se mění v závislosti na mrkání mezi hodnotami 4–9 μm . Skládá se z proteinů, iontů, elektrolytů, enzymů a různých metabolitů, které jsou rozpuštěné ve vodě. Tyto látky tvoří pouze necelá 2 % obsahu vodné vrstvy. Elektrolyty obsažené v slzách jsou velmi důležité pro správnou osmotickou regulaci. Z iontů zde můžeme najít sodík, draslík, hořčík, vápník, chlorid a fosfát. Hladiny draslíkových a chloridových iontů jsou v slzách dokonce vyšší než v krevní plazmě. Nejčteněji zastoupené proteiny jsou albumin, laktoferin, lipokain, lysozym a také jsou zde imunoglobuliny, především sekreční imunoglobulin A. V případě probíhající infekce se zde objeví i imunoglobuliny E, G, M. Celkový obsah bílkovin v bazálních slzách se průměrně pohybuje okolo 0,7g/100 ml. Lysozym dokáže pomocí enzymů rozpouštět bakteriální stěnu, čímž přispívá k boji s infekcemi. [1, 2, 6]

Vnitřní mucinová vrstva se rozprostírá na buňkách rohovkového epitelu. Je tvořena pohárkovými buňkami spojivky a obsahuje komplex mukózního glykoproteinu, proteinových elektrolytů a buněčného materiálu. Její tloušťka je přibližně 0,2 μm . Slouží ke snížení povrchového napětí vody a mění hydrofobní povrch na hydrofilní

a tím zajišťuje snadnou adhezi vodné složky slzného filmu k povrchu oka. Přítomnost mucinové vrstvy je důležitá pro stabilitu vodné vrstvy.

2.3 DYNAMIKA SLZNÉHO FILMU

O malé množství slzné tekutiny přicházíme pasivně kvůli odpařování neboli evaporaci. Evaporace slz mezi mrknutími způsobuje výrazné ochlazení rohovky a navyšuje osmolaritu slz. Tím jsou aktivovány receptory v rohovce citlivé na chlad a následně dochází k navýšení reflexního slzení a mrkání, což pomáhá udržet stabilní SF a zmírňovat bolest očí. Nebyly dosud zjištěny žádné významné rozdíly v rychlosti odpařování mezi pohlavími, ani s rostoucím věkem. Je ale vyzorováno, že nejnižší odpařování slz je ihned po probuzení a následně během dne stagnuje na stabilní hladině. Můžeme předpokládat, že nižší rychlost odpařování souvisí se změnami, které nastávají během noci. Během uzavření oční štěrbin je totiž lipidová vrstva silnější. Také se zjistila výraznější evaporace u osob s patologickými stavy, které byly doprovázeny nedostatečným množstvím hlenu (jako např. pemphigoid nebo Steven-Johnsonův syndrom) či lipidů (např. blefaritida nebo dysfunkce Meibomských žláz) nebo také u osob s nepravidelnostmi na epitelu rohovky (jizvy). Aplikace jakýchkoli kapek do oka může narušovat přirozenou strukturu slzného filmu a paradoxně i vést ke zrychlení odpařování. Stejně tak i kontaktní čočky mohou narušovat svrchní lipidovou vrstvu a tím přispět ke zvýšené evaporaci.

Dalším způsobem ztráty slzné tekutiny je absorpce. K tomu pravděpodobně dochází na sliznicích spojivky a nasolakrimálních vývodech. Za minutu jsou tímto mechanismem absorbovány přibližně 2 μl tekutiny. [6]

2.4 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ SLZNÝ FILM

Existuje celá řada faktorů, které mají na slzný film vliv. Rozlišujeme vnitřní a vnější faktory. Vnitřní faktory zahrnují autoimunitní nemoci, hormonální nerovnováhu, systémová onemocnění, dědičná onemocnění, ale i střevní dysbiózu. Druhá skupina se týká podnětů, které na nás působí zvenku. Patří sem vlivy okolního prostředí, make-up, kontaktní čočky, oční operace, strava. [27]

Vnitřní faktory

Mezi autoimunitní onemocnění, která poškozují SF, patří Sjörgenův syndrom (SS), což je chronické onemocnění postihující především slinné a slzné žlázy. Gravesova oftalmopatie je dalším patologickým stavem, který může vést k poruchám SF. Pacienti s touto nemocí mívají zvýšenou tvorbu hormonů štítné žlázy, které následně indukují zánětlivé reakce v orbitálních tkáních. Často dochází k mechanickému poškození víček. Neúplné mrkání v důsledku poškození víčka má za následek nedostatečnou distribuci slz po povrchu oka. Dalším problémem je cílení vlastních protilátek na hormonální receptory slzné žlázy a tím omezení její funkce, což se projevuje hyposekrecí slzné tekutiny. Systémové onemocnění diabetes mellitus (DM) je jedním z vysoce rizikových faktorů. U diabetiků druhého typu se prevalence výskytu syndromu suchého oka (DED) pohybuje mezi 18 % a 54 %. Nicméně bez ohledu na první či druhý typ diabetu, oba stavy mají negativní dopad na oční struktury. [27]

Je známo, že pohlavní hormony (zejména androgeny) mají vliv na funkci slzné žlázy a také žláz Meibomských. Snížená hladina androgenů koreluje se sníženou tvorbou vodné složky, což by mohlo vysvětlovat vyšší prevalenci DED u žen, jelikož právě ženy mívají častější výkyvy hladin androgenů během různých fází života (laktace, menopauza). Taktéž používání hormonální antikoncepce je považováno za faktor působící změny SF. [27]

Lidské tělo je hostitelem několika bilionů mikroorganismů. Mezi nejvíce osídlené oblasti patří dutina ústní, dýchací cesty, kůže a gastrointestinální trakt. Přítomné mikrobiální struktury dokáží pomoci signálních molekul ovlivňovat metabolismus hostitele a regulovat některé fyziologické procesy. Je známo, že střevní mikroflóra má zásadní vliv na mnoho onemocnění, včetně těch očních. Vliv střevní mikroflóry na oční struktury byl objeven ve studiích prováděných na zvířatech léčených antibiotiky. Ve studii de Paiva et al. [46] bylo zjištěno výrazné snížení hustoty pohárkových buněk a narušení rohovkové bariéry. Střevní dysbióza zvýšila počet zánětlivých buněk v drenážních lymfatických uzlinách a také zesílila zánětlivou odpověď očního povrchu na podávané lipopolysacharidy. Z toho plyne, že střevní nerovnováha způsobená antibiotiky je spojena se zvýšenou reakcí očního povrchu na zánět, což je kritický faktor, který může vyvolat DED, případně zhoršit průběh nemoci.

Studie Moon J. et al. [28] potvrdila souvislost mezi narušením střevního mikrobiomu a onemocněním DED. Ukázalo se, že u osob s DED dochází ke změnám ve složení bakteriálních kmenů Bacteroidetes a Firmicutes, kde Bacteroidetes přibývá, zatímco Firmicutes klesá, což způsobuje pokles poměru Firmicutes/Bacteroidetes ve srovnání se zdravými jedinci. Ve studii Tavakoli A. et al. [41] zkoumali autoři vliv perorálních probiotik a prebiotik na symptomy suchého oka. Jednalo se o dvojité maskovanou randomizovanou klinickou studii. Celkem 41 účastníků s DED dostávalo po dobu čtyř měsíců probiotika a prebiotika (léčebná skupina, n = 23) nebo příslušné placebo (kontrolní skupina, n = 18). K hodnocení příznaků DED se využívaly dotazníky OSDI, DEQ-5 a měřila se osmolarita slz, doba rozpadu SF (NIKBUT), výška slzného menisku, tloušťka lipidové vrstvy a hodnotilo se zarudnutí spojivek. Po čtyřech měsících bylo průměrné OSDI skóre léčebné skupiny výrazně lepší ve srovnání s kontrolní skupinou ($16,8 \pm 5,9$ vs. $23,4 \pm 7,4$). Výsledky studií [28, 41] naznačují, že zařazení probiotik nejen zmírňuje subjektivní symptomy, ale také navyšuje sekreci slz a prodlužuje dobu rozpadu SF. K dalšímu objasnění a rozšíření přínosů probiotik budou nezbytné další klinické studie, každopádně probiotická suplementace by mohla představovat efektivní alternativu ke stávající léčbě DED. [27, 28, 41]

Vnější faktory

Stabilita SF může být ovlivněna i vnějším prostředím. To znamená, že i teplota a vlhkost vzduchu, prach, kouř i klimatizace mají významný vliv. Bylo zjištěno, že v suchém a teplém prostředí dochází k rozpadu SF dříve v porovnání s prostředím chladným a studeným. Kancelářské prostředí, konkrétně tedy vysoká pokojová teplota, nízká vlhkost vzduchu a dlouhodobá práce na počítači spojená se sníženou frekvencí mrkání, má nepříznivý vliv na stabilitu SF. Trend dnešní doby v podobě digitalizace a přechodu do online světa se podepisuje i na slzném filmu. Používání digitálních zařízení enormně vzrostlo nejen ve sféře pracovní, ale také v každodenním životě. Průměrně člověk stráví 6–7 hodin sledováním obrazovky nějakého digitálního zařízení. Právě při těchto aktivitách dochází ke snížení frekvence mrkání a tím k rychlejšímu odpařování slz. Významnou roli hraje i celkový životní styl, konzumace alkoholu, případně kouření cigaret. Požitý alkohol vede ke zvýšení osmolarity slzné tekutiny a také narušuje lipidovou vrstvu, což opět vede k destabilizaci SF a evaporaci. [8, 10, 22, 27]

Odhaduje se, že 140 milionů lidí na světě používá ke korekci refrakčních vad kontaktní čočky. Právě u nositelů KČ je prevalence DED až čtyřikrát častější než u těch, kteří čočky nenosí. Právě pociťovaný dyskomfort během nošení bývá často důvodem pro ukončení nošení KČ. Nasazená měkká kontaktní čočka překrývá celou oblast rohovky a přesahuje cca 2 mm přes bulbární spojivky. V tomto místě může v průběhu času docházet k mechanickému tření a poškození pohárkových buněk epitelu. Snížení hustoty těchto buněk následně vede ke snížení produkce a sekrece mucinu, což má negativní vliv na kvalitu SF. Proto je velmi důležité, aby byly vhodně zvoleny parametry čočky, čímž se předejde příliš strmé nebo ploché aplikaci. Další potíží při dlouhodobém nošení KČ bývá často problém s funkcí Meibomské žlázy, neboť materiál KČ je permanentně v kontaktu s tarzální spojivkou horního víčka, kde se tyto žlázy nacházejí. Veškeré uvedené potíže společně přispívají k rychlému odpařování a tvorbě suchých míst, což nositel pociťuje jako značné nepohodlí. V neposlední řadě i výběr čistících roztoků s ohledem na působení, cytotoxicitu a biokompatibilitu je stejně důležitý jako výběr KČ samotných. [10, 27]

Dalším rizikovým faktorem jsou veškeré oční operace. Refrakční chirurgie rohovky, transplantace rohovky, operace šedého zákalu, operace očních víček i aplikace botulotoxinu mohou způsobit nebo zhoršit suché oko. Při refrakčních zákrocích jako LASIK, PRK, SMILE dochází k nevyhnutelnému poškození nervů rohovky. Vyšší riziko pooperačních obtíží je u osob s refrakční vadou, kde je potřebná hlubší ablace, u osob s poruchami slzného filmu, u osob používajících kontaktní čočky. Během operačních zákroku dochází k poškození pohárkových buněk, které jsou díky produkci mucinu zodpovědné za kvalitu SF. Snížená citlivost rohovky souvisí se snížením bazálního i reflexního slzení. V neposlední řadě i zánětlivé reakce spojené pooperačním hojením přispívají k pooperačnímu suchému oku. Potíže se mohou objevit jak v časném, tak pozdním pooperačním období. [10, 27]

Strava, kterou přijímáme, má značný vliv na celkové zdraví našeho těla, včetně očí a slzného filmu. Nedostatek retinolu (vitamín A) je spojen s mnoha zdravotními problémy včetně šerosleposti, zánětů spojivek i syndromu suchého oka. Vitamín A je zásadní pro udržení diferenciací a proliferace spojivky a rohovkového epitelu. V případě jeho nedostatku dochází k úbytku pohárkových buněk a snížení sekrece spojivkového hlenu. Nejhojněji je retinol zastoupen v játrech, rybách, mléčných

výrobcih a vejcih. Ve formě provitaminu se nachází v ovoci a zelenině, například v mrkvi, meruňkách a špenátu. Dále významnou roli hrají esenciální mastné kyseliny (EMK), konkrétně poměr omega-3 a omega-6. EMK v oku stimulují činnost Meibomské žlázy a brání apoptóze buněk slzné žlázy. Zdrojem omega-3 jsou především ryby, rostlinné oleje, ořechy a semínka. Právě cílená suplementace omega-3 efektivně snižuje potíže spojené s DED. Pozitivní vliv na oči mají i antioxidanty lutein a zeaxantin, které se nacházejí např. ve vejcih, kukuřici, špenátu, kapustě, brokolici. [10, 29]

3 PATOLOGIE SLZNÉHO FILMU

Pokud je integrita slzného filmu narušena, budou následně ovlivněny i jednotlivé struktury očního povrchu. Existují dvě hlavní příčiny abnormální funkce slzného filmu, a to neúčinné znovuoobnovování a nedostatečná kvalita slzného filmu. Aby docházelo ke správné obnově slzného filmu, musí být přítomen normální mrkací reflex a rohovkový epitel nesmí být narušen. Problémy s obnovováním slzného filmu se často vyskytují jako následek neurologických onemocnění, které postihují VII. hlavový nerv, který inervuje i mimické svaly obličeje. Potíže také mohou nastat, pokud správně nefunguje mechanismus zavírání víček. [6]

3.1 SYNDROM SUCHÉHO OKA

Syndrom suchého oka (DED) patří mezi nejčastější oční choroby. Jedná se o multifaktoriální onemocnění očního povrchu způsobené ztrátou homeostázy slzného filmu a je doprovázeno vážnými subjektivními obtížemi, které mohou zhoršovat vidění i celkovou kvalitu života. Ztráta homeostázy znamená, že tělo ztrácí schopnost udržovat potřebnou rovnováhu, což vede k nestabilitě slzného filmu s přidruženými následky, jako například zvýšená osmolarita, zánět a nefunkční lubrikace a hydratace. Stanovení správné diagnózy a nastavení kauzální a substituční léčby je nezbytné pro zvýšení kvality života pacienta. [1,6,16]

Suché oko má velmi variabilní projevy. Často pocíťované symptomy zahrnují pálení, řezání, škrábání až bolest očí, bolest za okem. Při mrkání se může objevovat pocit cizího tělíska nebo písku v očích. Paradoxně může často docházet i k nadměrnému slzení. Někdy bývají příznaky doprovázeny i zhoršením zrakové ostrosti. Některým lidem se potíže během dne stupňují, ale jsou i pacienti, kteří si stěžují na své potíže hlavně ráno, kdy mají pocit, že nedokážou otevřít oči. V poslední době se syndrom suchého oka objevuje stále častěji, a to napříč všemi věkovými skupinami. Prevalence DED je ale obecně vyšší u žen než u mužů a také se lineárně zvyšuje s rostoucím věkem. Taktéž byl zaznamenán vyšší výskyt DED u Asiatů v porovnání s Evropany. [10, 40]

Etiopatogeneze DED je velmi komplexní, příčiny mohou být lokální nebo celkové. Mezi lokální patří abnormality na povrchu rohovky a spojivky, záněty okrajů

víček, abnormální postavení víček, dysfunkce víček, konzervační látky lokální terapie nebo i lokální anestetika. K celkovým příčinám řadíme faktory životního prostředí, nošení kontaktních čoček, psychosomatické aspekty, hormonální změny v těle (kojení, menopauza, antiandrogenní léčba, odstranění pohlavních žláz, stárnutí), diabetes mellitus, autoimunitní onemocnění, práci s počítačem, pobyt v klimatizovaných prostorech, dlouhodobé sledování TV. [1]

3.1.1 FORMY

Onemocnění DED rozlišujeme dle příčiny vzniku na vodně deficitní suché oko (ADDE) a suché oko způsobené nadměrnou evaporací (EDE). V případě kombinace obou faktorů hovoříme o formě smíšené. [1, 20]

Příčinou **ADDE** je hypofunkce slzné žlázy, kdy vzniká nedostatečné množství slzné tekutiny. Často se vyskytuje u osob se Sjögrenovým syndromem (SS), v takovém případě hovoříme o typu SSDE. SS je autoimunitní onemocnění, jež se projevuje jako difúzní chronický zánět exokrinních žláz. Dochází k infiltraci lymfocytárních buněk a postupné destrukci tkáně. Typickým symptomem je suchost sliznic. Problém s funkcí slzné žlázy mohou mít samozřejmě i osoby bez SS. Poškození může být vrozené, způsobené zánětem, virovou infekcí, nošením kontaktních čoček nebo i nevydařenou operací očních víček. Hyposekrece může mít také nervový původ, a to je-li porušená inervace n. ophthalmicus, který je větví ganglium trigeminale. Taktéž některé léky mohou ovlivňovat snížení sekrece slz, např. antihistaminika, antidepressiva, analgetika či hormonální antikoncepce. [1, 20]

Forma **EDE** vzniká, pokud je poškozena lipidová vrstva, která v ideálním případě zabraňuje vypařování vodné složky. Na tom má největší podíl dysfunkce Meibomských žláz (MGD), nedovírání očních víček (lagofthalmus), ale také snížená frekvence mrkání v důsledku vysoké koncentrace při čtení nebo práci na PC. Správnou funkci Meibomských žláz do velké míry ovlivňují i androgeny (pohlavní hormony), které stimulují syntézu a sekreci lipidů. Prevalence MGD se výrazně zvyšuje po páté dekádě života. Používání kyseliny cis-retinové, například pro léčbu acne vulgaris, a některých očních kapek proti glaukomu může MGD vyvolat. [20]

3.1.2 LÉČBA

Cílem každé léčby suchého oka je zabránit strukturálním změnám rohovky, obnovit homeostázi slzného filmu, zmírnit subjektivní potíže pacienta a zlepšit kvalitu jeho života. Aby byla terapie úspěšná, je nutné, aby léčba byla komplexní a zacílena na konkrétní příčiny, které problémy způsobují. Je nezbytné si stanovit reálné cíle. Většinou se totiž podaří pouze zmírnit probíhajících příznaky, málokdy se je podaří zcela eliminovat. Cílem podpůrných postupů je zachovat a udržet zbývající objem slz. Ačkoli prioritou je identifikace a léčba primárního zdroje onemocnění, léčba suchého oka vždy zahrnuje dlouhodobou terapii. Nejčastěji jsou terapeutické účinky pozorovány během jednoho až tří měsíců. [25, 40]

Důležitá je zejména úprava denního režimu se zaměřením na navýšení prospěšných aktivit a omezení aktivit, které průběh onemocnění výrazně zhoršují. Podstatný je zejména kvalitní spánek, pravidelný pobyt v přírodě, pobyt v nepřetopené místnosti doplněný o pravidelné větrání, dostatečný příjem tekutin a kvalitní strava, bohatá na mastné kyseliny, vitamín A, zinek, lutein. Velmi důležitá je i správná hygiena očních víček, hlavně v případě jsou-li Meibomské žlázy ucpané. Zahřátí víček napomáhá ke zkapalnění ztuhlého sekretu. Efektivní je přiložit teplé, vlhké obklady na zavřené oči na 5–7 minut a následně promasírovat víčka. Na druhou stranu by bylo dobré vyhnout se prašnému či zakouřenému prostředí, omezit sledování TV a práci na PC, případně vysadit určité skupiny léčiv. V případě nošení kontaktních čoček by bylo dobré zvážit přechod z měsíčního režimu na jednodenní čočky, které jsou více propustné pro kyslík, případně nosit čočky pouze na pár hodin denně, například na sport, a po zbytek času používat brýlovou korekci. [25, 40]

Medikamentózní léčba DED je založena na principu doplňování umělých slz v podobě kapek, mastí nebo gelů. Cílem umělých slz je vytvořit na povrchu oka rovnoměrnou stabilní vrstvu, která zabrání osychání a dráždění. Při aplikaci očních kapek hraje důležitou roli viskozita daného preparátu. Aplikace méně viskózních přípravků vyžaduje vyšší frekvenci kapání, ale má minimální vliv na kvalitu vidění. Takovéto kapky jsou vhodné pro pacienty s DED I. a II. typu. Naopak silně viskózní preparáty používané pro pacienty s těžkým stádiem nemoci se aplikují pouze jedenkrát za den, nejlépe na noc, neboť výrazně narušují ostrost vidění. Aby kapky vydržely delší

dobu, přidávají se do nich konzervační látky, které ale při dlouhodobém používání mohou být toxické pro rohovkový epitel. Mezi často používané konzervanty patří benzalkonium-chlorid (BAC), kyselina citronová, chlorbutanol nebo thiomersal. Aby se předešlo nechtěným alergickým reakcím, je lepší volit kapky bez těchto konzervačních látek. V takovém případě je třeba hlídat datum expirace daného léčiva. Naopak prospěšným prvkem, který v umělých slzách můžeme najít, je kyselina hyaluronová. Pozitiva přináší díky svým cytoprotektivním účinkům a také podporuje tvorbu hemidesmosomů v epitelu rohovky. Umělé slzy na bázi kapek jsou deriváty celulózy, polyvinylpyrolidonu a polyvinylalkoholu. Tyto složky jsou hydrofilní a navyšují odolnost SF. Přípravky s deriváty celulózy mají velmi dobré lubrikační vlastnosti. Hlavní funkcí očních gelů, což jsou deriváty karbomeru, je působit na očním povrchu co možná nejdéle. Oční masti na bázi minerálních olejů se aplikují na noc přímo do spojivkového vaku. [25]

Další možnost v léčbě těžkých stádií DED představuje autogenní sérum, které je za sterilních podmínek vytvořeno z krve pacienta. Jsou v něm obsaženy vitamíny, růstové faktory, antioxidační látky, imunoglobuliny a další látky, které urychlují hojení. Při použití séra nehrozí žádné alergické reakce, neboť neobsahuje tělu cizorodé látky. Dále je možné použít eledosin nebo pilokarpin působící vazodilataci cév slzné žlázy a tím uměle navýší její produkci. V některých případech bývá indikována obturace slzných bodů, tedy mechanické uzavření slzných cest silikonovými nebo kolagenovými zátkami. Uzávěr se provádí buď dočasně, nebo trvale. Dalším možným řešením je použití terapeutické kontaktní čočky, které slouží jako vodná bandáž. Použít se dají například sklerální kontaktní čočky, které jsou naplněny fyziologickým roztokem, pomáhají udržovat oční povrch stále vlhký a tím mohou pomoci při hojení a zmírnit příznaky. V extrémních případech se volí chirurgický zákrok k podobě parciální laterální tarzografie nebo korekce postavení víček. Nastane-li stádium nehojících se rohovkových lézí, je možno použít krycí amniovou membránu, která zabrání perforaci rohovky a napomáhá epitelizaci. Při perforaci rohovky je již nutno přejít k částečné nebo celkové transplantaci. [1, 25, 40]

Organizace TFOS na základě z poznatků z DEWS II (Dry eye workshop II) uvedla doporučený postup (viz níže) pro léčbu syndromu suchého oka. Jedná se o čtyři návazné kroky, které obsahují doporučení týkající se konkrétních aktivit, doplňků, léčiv

či zákroků. Nejdříve vždy volíme jednoduché neinvazivní možnosti (krok 1), pokud by nebyly dostatečné, zařazujeme další alternativy (krok 2–4). [19]

Doporučený postup pro léčbu syndromu suchého oka dle TFOS DEWS II:

Krok 1

- Edukace o aktuálním stavu a prognóze
- Úprava prostředí (vlhkost, znečištění)
- Vzdělávání ohledně potenciálních dietních úprav (včetně perorálního doplňování esenciálních mastných kyselin)
- Modifikace či eliminace problematických systémových a lokálních léků
- Oční lubrikanty různých typů (při MGD - doplňky obsahující lipidy)
- Hygiena víček a teplé obklady

Krok 2

- Oční lubrikanty bez konzervačních látek
- Punktální okluze
- Zvlhčovací komorové brýle
- Ošetření přes noc (mast, zvlhčovací zařízení nebo páska držící oční víčka zavřená během spánku)
- Zahřívání a exprese Meibomských žláz v ordinaci
- Intenzivní terapie pulzním světlem
- Léky na předpis

Krok 3

- Oční kapky z autogenního séra
- Možnosti terapeutických kontaktních čoček (sklerální čočky)

Krok 4

- Lokální kortikosteroidy
- Štěpy z amniové membrány
- Chirurgické řešení [19]

4 VYŠETŘENÍ SLZNÉHO FILMU

V klinické praxi je slzný film obecně hodnocen z hlediska kvality a kvantity, které představují základní faktory pro stabilitu slzného filmu. Stabilitou se rozumí schopnost udržet hladký povrch na rohovce oka. K udržení dobrého, kvalitního slzného filmu je potřeba optimální množství slz. Kvalita SF je snížena, pokud je slzné tekutiny produkováno nedostatečné množství, ale také v druhém případě, je-li produkce nadměrná. Tento stav nazýváme hyperlakrimace, epifora. Příkladem nedostatečného SF je deficitní suché oko (ADDE), což je jeden z typů syndromu suchého oka. [23]

Před jakýmkoli vyšetřením je nezbytné nejdříve zjistit, zda pacient pociťuje nějaké subjektivní potíže. Mezi nejčastěji zmiňované obtíže patří suchost, iritace, pocit cizího tělíska, pálení, přechodné rozmazané vidění, bodavá bolest, epifora, ale i nesnášenlivost kontaktních čoček. Méně často je popisován halo efekt, hlenovitý výtok, zarudnutí, fotofobie, svědění a nevolnost. Ke zhoršení již probíhajících příznaků mohou výrazně přispět i environmentální faktory, jako chlad, vítr, klimatizace nebo cestování autem či letadlem. Cílem veškerého hodnocení slzného filmu je vybrat nejvhodnější a neúčinnější terapii pro daného klienta. Při jednotlivých vyšetřeních se zaměřujeme na množství a kvalitu slzného filmu. [1,6,7]

Podrobná anamnéza je prvním krokem, který je potřeba udělat, než se začne s jakýmkoliv dalšími vyšetřeními. Pacient dostává otázky týkající se celkového zdravotního i očního stavu, prodělaných nemocí, užívaných léčiv, životního stylu, včetně pracovního prostředí. Přestože pro onemocnění DED jsou typické některé konkrétní příznaky, každý pacient je může vnímat odlišně a v různé intenzitě. Nápomocné mohou být dotazníky, ve kterých pacient zaznamená frekvenci příznaků, vliv prostřední a kvalitu vidění. Normalizovaných dotazníků existuje mnoho, patří mezi ně například OSDI (Ocular Surface Disease Index), DEQ (Dry Eye Questionnaire), DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire-5), IDEEL (Impact of Dry Eye in Everyday Life) a další. Dotazníky se odlišují hlavně typem použitých otázek, ale princip je vždy stejný. [10]

Doporučený postup testování při vyšetření slzného filmu:

1. Zaznamenání komplexní anamnézy se symptomy pacienta, např. pomocí písemného dotazníku
2. Neinvazivní testy, např. NIBUT nebo pozorování povrchové lipidové vrstvy
3. Meibografie
4. Pozorování a zhodnocení víček a spojivek pomocí štěrbinové lampy s využitím grading scales
5. Invazivní testy, např. Schirmer test, PRT
6. Testy využívající barviva, např. FBUT

V běžné praxi ovšem nelze využít všechny testy pro všechny pacienty. Je tedy na osobě, která vyšetření provádí, aby určila, které testy je nutno provést a které nikoli. [6, 7]

4.1 KVALITATIVNÍ VYŠETŘENÍ SLZNÉHO FILMU

Nejvíce používaným testem pro stanovení stability slzného filmu je měření doby rozpadu slzného filmu, tedy break up time test (BUT). Test můžeme provádět invazivně, pomocí obarvení slzného filmu, nebo neinvazivně. [6, 7, 16]

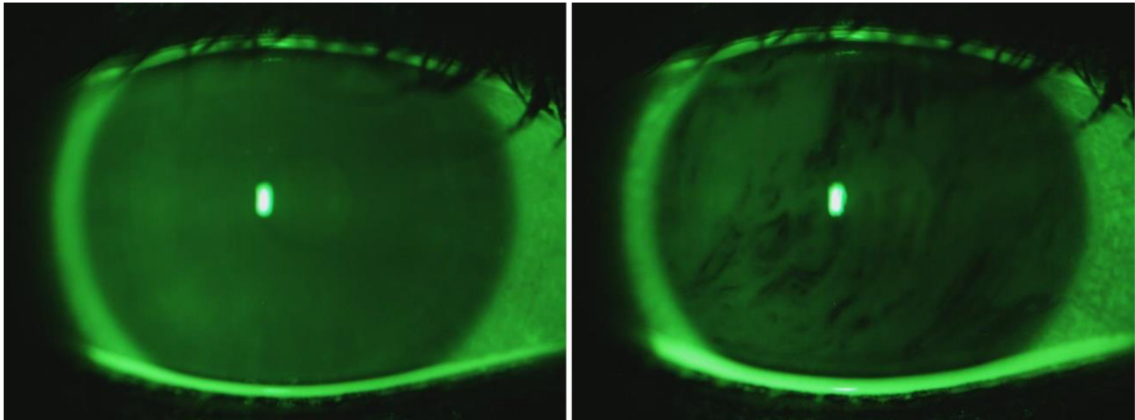
4.1.1 FBUT

K provedení tohoto testu je potřeba pouze biomikroskop (štěrbinová lampa) s kobaltovým a žlutým filtrem a fluorescein sodný. Jedná se o žlutozelené barvivo rozpustné ve vodě, které může být excitováno osvětlením blízkým UV světlu, například tím, jež produkuje modrý kobaltový filtr štěrbinové lampy. V praxi je nejvhodnější kombinace žlutého a modrého filtru. Maximální fluorescence se dosáhne při koncentraci 0,08g/μl. Celková fluorescence závisí na koncentraci a pH roztoku. [6]

Pomocí fyziologického roztoku navlhčíme fluoresceinem (0,5–1%) napuštěný filtrační papírek a opatrně jej přiložíme na spojivku oka nebo do spojivkového vaku. Následně necháme pacienta třikrát zamrkat, aby došlo k rovnoměrnému rozprostření barviva. Potom již pacient nemrká a měříme čas, kdy dojde roztržení povrchu slzného filmu, což se projeví jako tmavé fleky na povrchu slzného filmu. Tloušťku slzného filmu a jeho celistvost lze posoudit dle intenzity zbarvení. Normální slzný film by měl

vykazovat rovnoměrné a jednotné zelené pole. Ztenčení filmu se projeví jako lokalizovaná ztráta fluorescence. Při tomto měření se nepoužívá lokální anestezie, v případě jejího použití by mohlo dojít k falešně negativním hodnotám. Značnou nevýhodou je, že fluorescein snižuje celkovou stabilitu SF a tím mohou být výsledné hodnoty nepřesné. Případné abnormality epitelu rohovky mohou působit suchá místa a tím může být vyhodnocena falešně krátká doba FBUT. Aby se předešlo této chybě, měla by se měření provést opakovaně. Objeví-li se oschlé oblasti na těchže místech, může to značit přítomnost abnormalit na povrchu rohovky oka. Měření FBUT může být limitováno schopností pacienta udržet otevřená víčka a nemrkat. Ačkoli je u normálních jedinců přítomna poměrně široká variabilita měřených hodnot FBUT, nízké hodnoty FBUT mají dostatečnou specifitu pro screening pacientů na průkaznost nestability slzného filmu. [1, 6, 7, 16]

Normální hodnoty pro FBUT jsou v rozmezí 15–45 s. V případě, že pozorujeme hodnoty nižší než 10 s, jedná se o nestabilní slzný film. Hodnoty nižší než 5 s vypovídají o velmi nekvalitním SF a přítomnosti onemocnění DED. Čím jsou hodnoty FBUT vyšší, tím stabilnější SF je. [6,7]



Obrázek č. 2 – Fluoresceinový break up time test [30]

4.1.2 NIBUT

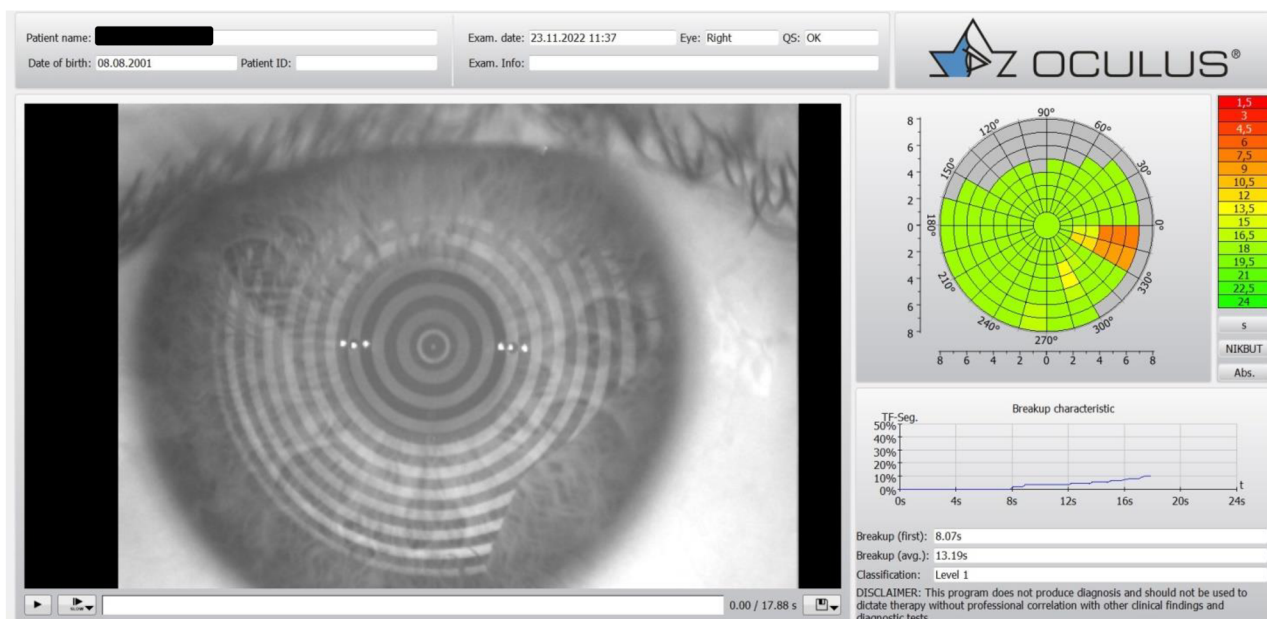
Stabilitu slzného filmu můžeme také hodnotit neinvazivně bez použití barviva a díky tomu předejít možnému ovlivnění výsledných hodnot. Neinvazivní break up time test (NIBUT) se obvykle provádí pomocí sofistikovaných přístrojů, mezi které patří Tearscope nebo Keratograf. Tearscope, který funguje na principu interferometrie, se většinou používá společně se štěrbinovou lampou, je ale možné jej připevnit

i k objektivu tabletu a pořízené snímky ihned ukládat do databáze a vyhodnocovat. Tento přístroj hodnotí množství, funkčnost a stabilitu slzného filmu a umožňuje také měřit i výšku slzného menisku. Veškeré měření probíhá bezkontaktně, neinvazivně a automaticky. Ve studii Markouli M. et al. [45] bylo zjištěno, že hodnoty NIBUT pro čas prvního rozpadu změřené pomocí keratografu OCULUS 5M (8.2 ± 3.5 s) byly signifikantně kratší než při použití přístroje Tearscope-Plus (15.9 ± 10.7 s). [6, 18, 45]



Obrázek č. 3 – Tearscope [18]

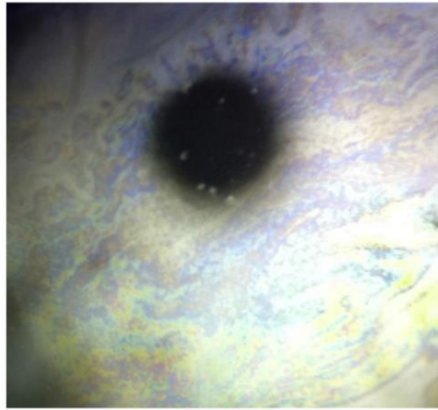
Hovoříme-li o vyšetření NIKBUT, jedná se o neinvazivní break up time test provedený pomocí keratografu. Tato metoda funguje na principu promítání 22 soustředných kruhů (Placidovy prstence) na rohovku oka. Při roztržení SF dochází k narušení promítaného obrazce, což software zaznamená a určí jako dobu prvního rozpadu (NIK BUT-1). Měření se automaticky ukončí, pokud by pacient mrknul nebo se pohnul. Pokud bude SF po celou dobu měření stabilní a k roztržení nedojde, měření se po uplynutí doby 24 sekund samo ukončí. Následně se zobrazí stránka s výsledky v podobě videa, tabulky s hodnotami prvního a průměrného rozpadu, grafu a mapy, ve které jsou zobrazeny postižené oblasti. Pomocí barevné signalizace je vyznačeno, který segment je problematický, tedy kde a kdy došlo k rozpadu nejdříve. Oblasti, kde je SF stabilní, jsou vyznačeny zelenou barvou, v opačném případě je použita červená barva. Video poskytuje záznam celého průběhu měření a jsou v něm vyznačeny segmenty, kde došlo k rozpadu. [26]



Obrázek č. 4 – Zobrazení výsledků NIKBUT

4.1.3 ANALÝZA INTERFERENCEČNÍCH OBRAZCŮ

Analýza interferenčních obrazců je další metodou, kterou je možno použít k posouzení stability slzného filmu neinvazivním způsobem. Funguje na principu pozorování interferenčních obrazců svrchní lipidové vrstvy SF, které se v případě kvalitní lipidové vrstvy podobají olejové skvrně v kaluži (viz obr. č. 5). V opačném případě pozorujeme úbytek barev, někdy dokonce i změny struktury. K provedení této metody je možno využít již výše zmiňovaný ruční přístroj Tearscope nebo LipiView, případně pouze štěrbinovou lampu. V případě hodnocení lipidové vrstvy pomocí ŠL se obvykle pracuje se zvětšením 30–40x a sníženou intenzitou osvětlení, aby nedocházelo k vysychání SF. Největším omezením této techniky je to, že umožňuje pozorovat pouze malou oblast (1 mm x 2 mm).[16, 35]



Obrázek č. 5 – Biomikroskopické zhodnocení lipidové vrstvy SF pomocí interferenčního obrazce [16]

4.1.4 PROTEINOVÁ ANALÝZA

Při tomto vyšetření se využívá malé kolečko filtračního papíru, které je umístěno do spodního spojivkového vaku. Během několika minut dojde k nasátí slzné tekutiny. Nasáklý papírek je následně přemístěn do nádoby s imunoreaktivním gelem, kde během tří dní dojde k vytvoření precipitačního prstence. Velikost prstence je úměrná koncentraci proteinu laktoferinu v odebraném vzorku. [6]



Obrázek č. 6 – Odebírání vzorku pro proteinovou analýzu [6]

4.1.5 TEAR FEARNING TEST

Tento velmi jednoduchý test se primárně využívá k zjištění nedostatku mucinu v SF. Pacientovi pomocí pipety odebereme z dolního slzného menisku vzorek tekutiny,

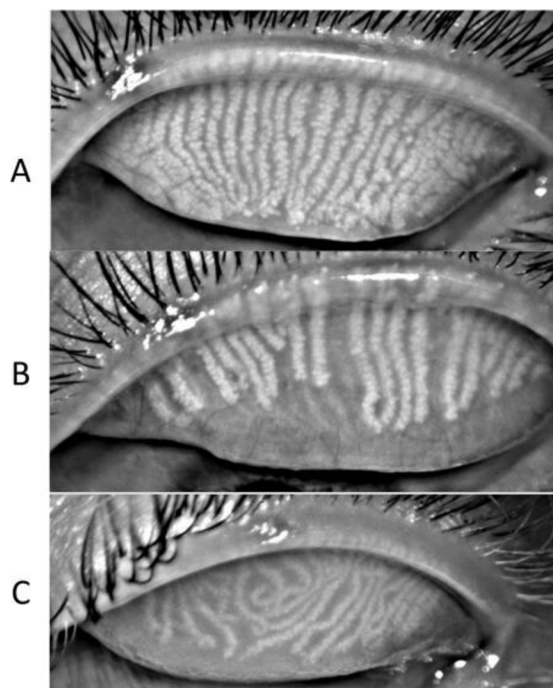
který přeneseme na podložní sklíčko mikroskopu. Zde jej necháme cca 10 min schnout při pokojové teplotě. Při pozorování mikroskopem můžeme vidět vykryštalizované tvary, které připomínají vzor kapradiny. Výsledný vzhled obrazce je ovlivněn množstvím bílkovin v slzách obsažených a osmolaritou slz. Pozorované obrazce můžeme rozlišit do čtyř skupin:

- 1. typ – velké větvení
- 2. typ – větvení menší velikosti
- 3. typ – částečné, neúplné větvení
- 4. typ – žádné větvení [6,11]

4.1.6 MEIBOGRAFIE

Meibomské žlázy jsou drobné holokrinní mazové žlázy nacházející se v tarzální ploténce očních víček, početněji jsou zastoupeny ve víčku horním. V případě jejich zanícení vzniká chalazion (vlčí zrno). Dysfunkce těchto žláz je považována za hlavní příčinu evaporační formy syndromu suchého oka. Snížení produkce sekretu těchto žlázek způsobuje vyšší odpařování slz a v důsledku zvýšené osmolarity dochází i k celkovému poškození očního povrchu. Právě meibografie slouží k hodnocení jejich funkce. Původní technika zahrnovala prosvícení evertovaných víček bílým světlem z kožní strany. V dnešní době se již využívají moderní bezkontaktní přístroje, které umožňují i vizualizovanou meibografii, tedy pořizovat a ukládat fotografie evertovaných víček. Využit lze například keratograf OCULUS (viz kapitola 5.1.3). Ukázalo se, že u pacientů s MGD dochází k vyšší sekreci slz. Zřejmě se jedná o kompenzační mechanismus, kdy se samovolně navyšuje objem slzné tekutiny kvůli její nedostatečné kvalitě. U nositelů kontaktních čoček, kteří si stěžují na symptomy DED, bylo často detekováno zkrácení vývodů Meibomských žláz. [13, 14, 16]

Na obrázku č. 7 jsou zobrazeny snímky Meibomské žlázy horního víčka. Nahoře (A) je vidět zdravé víčko, kde žlázy probíhají paralelně po celé jeho délce, uprostřed (B) je znatelná atrofie a dole (C) je vidět patologický, zvlňný průběh žláz s ostrými záhyby.



Obrázek č. 7 – Meibografie horního víčka [31]

4.1.7 MĚŘENÍ OSMOLARITY SLZ

Měřením osmolarity zjišťujeme, jaká je koncentrace rozpuštěných pevných látek v slzné tekutině. Jsou-li slzy hyperosmolární, příčinou je malé množství vodné složky. To může být způsobeno nedostatečnou tvorbou slzné tekutiny anebo nadměrným odpařováním. Hyperosmolární slzy aktivují signální molekuly zánětu a následně dochází k uvolnění prozánětlivých mediátorů do slz. Tím vzniká chronický zánět, který vede k narušení celkové stability SF, snížení obsahu mucinu a zvýšení odpařování. V důsledku toho klesá citlivost rohovky a snižuje se i aktivita reflexního slzení. [6, 16, 21]

Osmolarita slz se stupňuje v průběhu dne na principu odpařování a jako následek toho odchází tekutina ze stromatu rohovky do SF. Naopak během spánku dochází k poklesu osmolarity, což má za následek menší únik tekutin z rohovky oka. [1]

Měření osmolarity je velmi přesnou metodou pro diagnostiku a také klasifikaci DED. Osmolaritu klasifikujeme jako normální ($302,2 \pm 8,3$ mOsm/l), mírnou až střední ($315,0 \pm 11,4$ mOsm/l) a těžkou ($336,4 \pm 22,3$ mOsm/l). Hodnoty pro stanovení diagnózy DED se pohybují mezi 305–316 mOsm/l. U zdravých jedinců bývají hodnoty pravého a levého oka většinou srovnatelné, zatímco u osob s DED se tyto hodnoty

mohou výrazně lišit. Rozdíly mezi očima přesahující práh 8 mOsm/l indikují ztrátu homeostázy SF, ke které dochází právě u DED. [16]

V současnosti se pro diagnostiku a také pro monitorování léčby DED používá přístroj TearLab, který využívá teplotně korigované měření elektrické impedance a téměř okamžitě poskytuje výsledné hodnoty osmolarity. Přístroj se skládá ze čtečky, dvou testovacích per a sterilních karet. Lékař odebere pomocí sterilní karty obsahující mikročip vzorek slz z dolního slzného menisku pacienta. Vzorek je následně vyhodnocen a na LCD displeji se zobrazí číselná hodnota. Výsledky mohou být ovlivněny užívanými léky, příjmem kofeinu, ale i vlhkostí vzduchu v místnosti. Proto je doporučeno provést měření vždy dvakrát. Průměrná odchylka měření bývá 2 mOsm/l. Za fyziologicky normální hodnoty se považují hodnoty do 308 mOsm/l. [16, 32]



Obrázek č. 8 – Odebírání vzorku slz pomocí přístroje TearLab [32]

4.2 KVANTITATIVNÍ MĚŘENÍ SLZNÉHO FILMU

Při kvantitativních testech se zaměřujeme na množství produkováných slz slznou žlázou. Patří sem Schirmer test, Phenol red thread test (PRT), Lid parallel conjucival folds (LIPCOF) a meniskometrie.

4.2.1 SCHIRMER TEST

Při tomto velmi jednoduchém testu využíváme proužek filtračního papíru o délce 35 mm a šířce 5 mm. Papírek na jednom konci ohneme a umístíme do spodního spojivkového vaku asi v třetině šířky velikosti oční štěrbiny. Jelikož je papírek v suchém stavu, vyvolá mírné podráždění, které je spojeno s reflexním slzením. Slzný

meniskus u okraje dolního víčka slouží jako rezervoár, odkud jsou filtračním papírkem nasávány slzy. Po 5 minutách změříme, jak daleko od záhybu se slzná tekutina dostala. Pokud z proužku odečteme méně než 5 mm, jedná se o patologický stav, kdy je slz produkováno velmi malé množství. Hodnoty 5–10 mm naznačují mírný nedostatek produkce slz, tedy stav hraniční. V případě normální produkce slz můžeme očekávat hodnoty větší než 10 mm. Samotné vložení papírku do spojivkového vaku vyvolá poměrně rychlou sekreci, která s časem exponenciálně klesá. [6, 16]



Obrázek č. 9 – Schirmer test [33]

4.2.2 PHENOL RED THREAD TEST

Phenol red thread test (PRT) představuje částečnou modifikaci Schirmerova testu. Zde místo absorpčního papírku využíváme 7 cm dlouhou bavlněnou nit obarvenou fenolovou červení. Díky citlivosti na změny pH dochází při smáčení nitě slzami ke změnám barvy z oranžové na červenou. Nit se zavádí na dobu 15 s do spodního slzného jezírka. Hodnoty nižší než 10 mm jsou ukazatelem nedostatečné tvorby slz. Jelikož je tento test minimálně invazivní, nedochází k tak silnému reflexnímu slzení jako u předchozí metody. [6]

4.2.3 LIPCOF

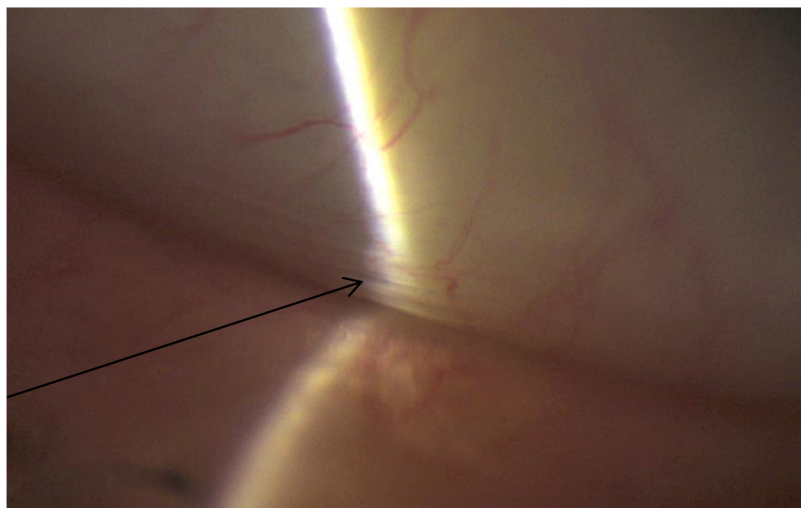
Při testu Lid parallel conjunctival folds (LIPCOF) se zaměřujeme na paralelní záhyby, které se mohou vyskytovat na bulbární spojivce nad okrajem dolních víček. Pokud je SF velmi tenký, dochází ke tření víček o spojivku a ke vzniku zřasení na

bulbární spojivce. Lokalizace je možná kdekoli na spojivce, nejčastěji však v dolním temporálním kvadrantu, rovnoběžně s okrajem dolního víčka. Zřasení mají velmi nepříznivý vliv na výšku slzného menisku a tím nabourávají stabilitu SF. Kvůli svým negativním vlivům na SF se řadí k faktorům pro stanovení diagnózy DED. [1, 16]

Vyšetřujeme na štěrbinové lampě, obvykle při zvětšení 25x. Využíváme tenký paprsek situovaný na nasální a temporální limbus, postavený kolmo k linii dolního víčka. Pozorujeme oblast spojivky nad okrajem dolního víčka. LIPCOF lze klasifikovat dle počtu přítomných záhybů, je třeba ale dbát na rozlišení mezi permanentními paralelními záhyby spojivky (cca 0,08 mm) a narušenými „mikro záhyby“ (cca 0,01 mm). Pozorovaný stav následně hodnotíme dle počtu záhybů a rozdělujeme dle stanovené klasifikační stupnice:

- Stupeň 0 – Absence spojivkových záhybů
- Stupeň 1 – Jeden paralelní záhyb
- Stupeň 2 – Dva paralelní záhyby
- Stupeň 3 – Tři a více paralelních záhybů

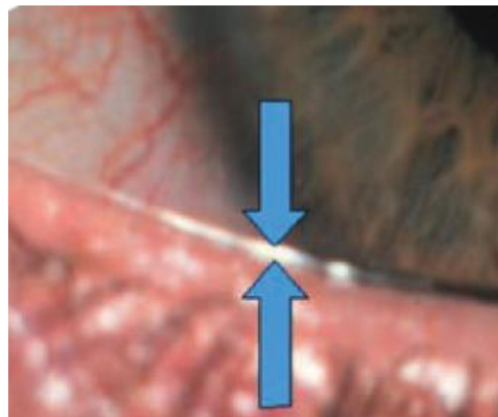
K diagnostice LIPCOF je také možno využít přístroj OCT, pomocí kterého můžeme vyhodnotit i další kritéria, jako například plochu příčného řezu nebo pokrytí spojivkového zářezu slzným meniskem. [1, 16]



Obrázek č. 10 – Zobrazení paralelních záhybů spojivky pomocí štěrbinové lampy
[12 – upraveno]

4.2.4 MENISKOMETRIE

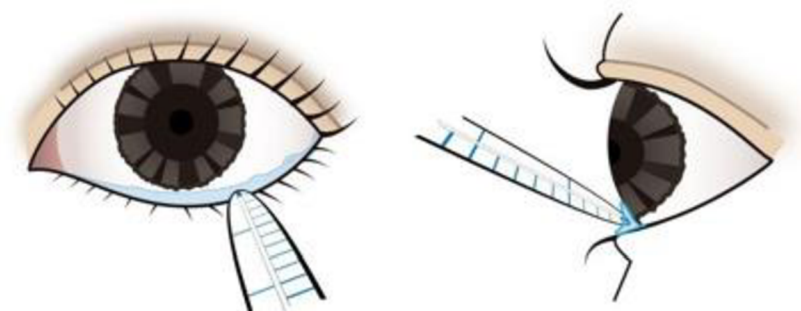
Slzný meniskus je tenký proužek slz, který se nachází na rozhraní bulbární spojivky a okraje očního víčka. Slouží jako rezervoár pro prekorneální slzný film a je v něm obsažena většina slzné tekutiny. Dojde-li k poklesu objemu vodné složky, projeví se to právě na výšce menisku (tear meniskus height – TMH). Meniskometrie patří mezi nejčastěji používané metody k změření objemu SF. K měření se využívá štěrbinová lampa, OCT nebo keratograf. Při vyšetření na ŠL srovnáváme TMH s šířkou horizontálně otočeného světelného paprsku, konkrétní hodnotu odečteme na kolimátoru ŠL. Pro dosažení lepší viditelnosti menisku je možno aplikovat fluorescein. Jeho použití ale může způsobit vyšší sekreci slz a tím zvýšit i TMH. Pomocí OCT je možné měřit výšku, zakřivení, průřez a hloubku menisku. Hlavní výhodou je, že měření je neinvazivní, velmi rychlé a přesnější než předešlá alternativa. Měřit TMH pomocí keratografu lze velmi jednoduše pomocí zvětšování pořízeného snímku a díky zabudovanému pravítku. Všechny typy měření mohou být ovlivněny denní dobou, teplotou, vlhkostí vzduchu i použitým osvětlením. [16]



Obrázek č. 11 – Slzný meniskus [35]

Strip meniskometrie je poměrně nová, neinvazivní a velmi rychlá metoda, která se používá k hodnocení objemu slz a napomáhá k diagnostice DED. Proužky pro tuto metodu se na trhu nacházejí pod názvem SM Tube. Špička proužku se přiloží do slzného menisku dolního víčka na 5 sekund. Po absorpci slz se sloupec obarví modrým barvivem. Délka sloupce kvantifikuje slzný film. Výhodou je, že nedochází

k reflexnímu slzení, tím pádem není výsledná hodnota zkreslena a měření je zcela objektivní. Hodnoty nižší než 5 mm vykazují nedostatečné množství SF. [37, 38, 39]



Obrázek č. 12 – Odběr slzné tekutiny pomocí proužku SM Tube [39]

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Neinvazivní metoda NIBUT umožňuje stanovit hodnotu BUT čistě opticky, bez aplikace barviva na oko a s minimální zátěží vyšetřovaného. Výhodou také je, že nedochází k reflexnímu slzení během měření. Představuje tak velmi dobrou možnost pro screening týkající se onemocnění DED. Hong et al. [43] zjistili významné rozdíly mezi hodnotami NIKBUT naměřenými pomocí keratografu OCULUS 4 a FBUT ($3,2 \pm 2,3$ s vs. $5,2 \pm 3,4$ s). Kromě toho byl NIKBUT u pacientů se suchým okem významně kratší ($2,0 \pm 0,2$ s) než u zdravých osob ($4,3 \pm 0,3$ s). Nevýhodou neinvazivního měření NIKBUT však je, že jedno dílčí měření může být zatíženo značnou chybou, výrazně zhoršující opakovatelnost měření. Velké množství opakování měření může přímo ovlivnit stav slzného filmu. Problematice opakovatelnosti měření NIKBUT a jeho srovnání s FBUT se v nedávné době věnovala řada prací [9, 42, 44], které poukazují na lepší opakovatelnost u osob se sníženou hodnotou NIKBUT. U zdravých jedinců s normálním slzným filmem je přitom koeficient opakovatelnosti relativně vysoký [9].

V rámci naší studie bude hodnocena opakovatelnost měření NIBUT pomocí keratografu OCULUS 3, přičemž bude hodnoceno několik metodických postupů, označených jako A až E (viz odstavec 5.1.5 Metodika vyhodnocení slzného filmu). Jednotlivé metodické postupy využívají průměrování dat, čímž se snaží eliminovat vychýlené hodnoty a zlepšit tak opakovatelnost měření. Jeden z těchto postupů (E) přitom vychází z předchozího experimentu [36] Mgr. Kandrácové z roku 2022, který se taktéž zaměřoval na zjištění opakovatelnosti měření NIKBUT na keratografu OCULUS 3. Ze závěru této práce vyplynulo, že ke zlepšení opakovatelnosti by mohla vést metodika využívající průměr ze dvou měření, jejichž rozdíl nepřekročí stanovenou mez. V opačném případě by mělo být doplněno třetí měření a výsledek vzat jako průměr ze dvou navzájem nejbližších hodnot. Naším cílem je zhodnotit jednotlivé metodické postupy A až E s ohledem na míru opakovatelnosti a praktické aplikovatelnosti a porovnat je s předchozími studiemi. V souladu s předchozími pracemi očekáváme, že opakovatelnost měření NIKBUT bude lepší u nižších hodnot ($\text{NIKBUT} < 10$ s). Dále předpokládáme, že opakovatelnost bude lepší pro průměrné hodnoty rozpadu SF v porovnání s hodnotami prvního rozpadu SF.

5.1 METODIKA

5.1.1 PROBANDI

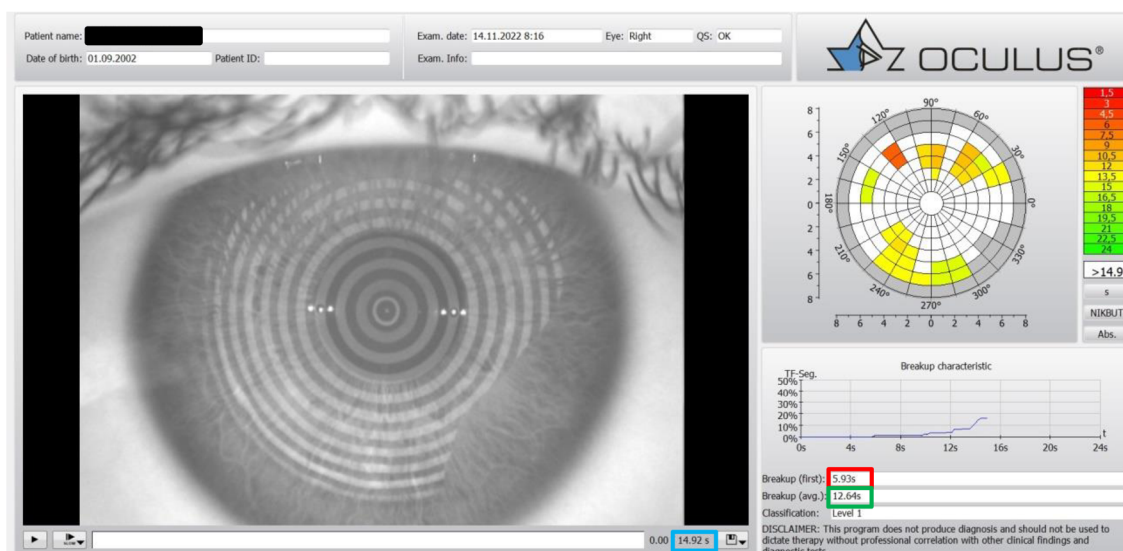
Výzkumu se celkově zúčastnilo 38 dobrovolníků ve věku 19 až 50 let, z toho 30 žen a 8 mužů. Průměrný věk byl 24 let se směrodatnou odchylkou 8 let. Důležité bylo, aby zúčastněný dobrovolník netrpěl žádným akutním očním onemocněním ovlivňujícím slzný film a taktéž, aby neužíval žádné léky, které by mohly mít na slzný film vliv. Nositelé kontaktních čoček byli požádáni, aby kontaktní čočky neměli nasazeny na oku minimálně 24 hodin před plánovaným měřením. Každá měřená osoba byla informována o cílech výzkumu, dílčích testech a fyzické náročnosti měření. Všichni účastníci vstoupili do výzkumu dobrovolně a zároveň měli možnosti kdykoli bez udání důvodu odstoupit. Svůj souhlas s účastí ve výzkumné studii stvrdili podpisem informovaného souhlasu

5.1.2 POSTUP MĚŘENÍ

Měření probíhalo v listopadu a prosinci 2022 v laboratoři katedry optiky Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Před zahájením měření byla vždy v laboratoři změřena teplota a vlhkost vzduchu. Před vlastním měřením strávila testovaná osoba v laboratoři 15 minut z důvodu adaptace na místní podmínky (teplota, vlhkost). Během této doby proběhlo představení celé procedury. Celkem proběhlo šest měření NIBUT, a to ve dvou sériích po třech měřeních. Mezi oběma sadami měření byl časový odstup minimálně 10 minut, mezi dílčími měřeními v každé sérii byla krátká pauza minimálně 3 minuty. Tuto dobu trávil proband v klidovém sedu, přičemž nesměl vykonávat žádné činnosti do blízka.

Všechna měření probíhala na keratografu OCULUS 3 (Oculus, Wetzlar, Německo) a byla provedena jedním zkušeným operátorem – optometristou. Dílčí měření doby rozpadu slzného filmu probíhalo standardně dle doporučení výrobce. Testovaná osoba se posadila na židli čelem ke keratografu a následně byla individuálně nastavena výška stolu a také výška bradové opěrky. Potom byla osoba požádána, aby zapřela bradu a čelo o opěrky keratografu a aby sledovala fixační světýlko. Po centraci přístroje na střed pravého oka byla měřená osoba vyzvána, aby dvakrát zamrkala oběma očima a potom se snažila vydržet nemrkat co možno nejdéle. Během této doby promítal

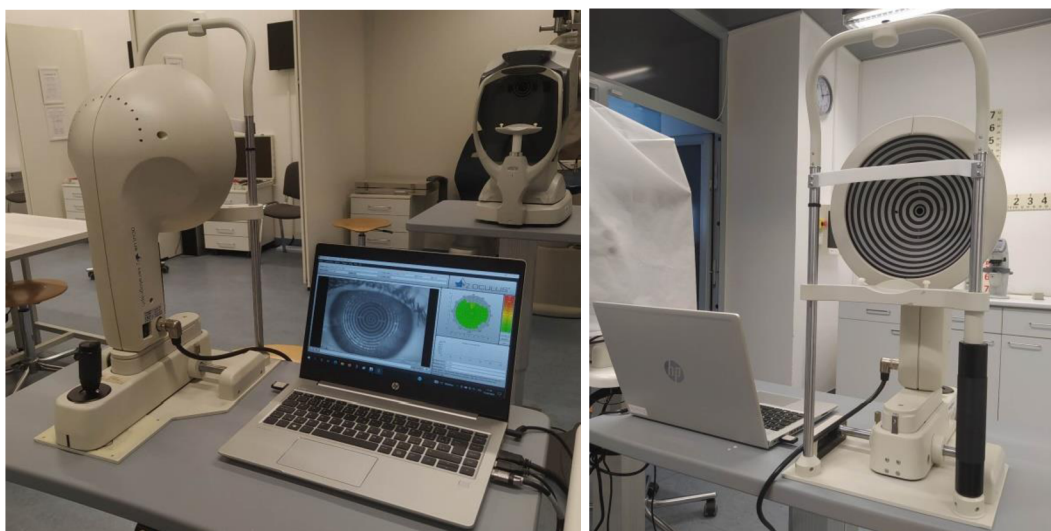
keratograf na rohovku pravého oka kroužky, které byly současně snímány kamerou a analyzovány softwarem. Na základě narušení těchto obrazců v jednotlivých částech rohovky se vyhodnotil rozpad slzného filmu. Měření bylo ukončeno ihned po detekci mrknutí víček, případně se automaticky ukončilo po 25 sekundách. Hodnocena byla doba prvního a průměrného rozpadu slzného filmu.



Obrázek č. 13 – Snímek obrazovky s hodnotami měření. Měření probíhalo po dobu 14,92 s, k prvnímu rozpadu SF došlo v čase 5,93 s a čas průměrného rozpadu SF byl 12,64 s.

5.1.3 KERATOGRF OCULUS 3

Použité zařízení představuje víceúčelový video topograf, který poskytuje spolehlivá data, přehledné analýzy týkající se množství a kvality SF. Přístroj umožňuje provádět detailní analýzu rohovky včetně automatické detekce keratokonu, NIKBUT, měření výšky slzného menisku (TMH). Novější verze, která ale nebyla do výzkumu zařazena, umožňuje i další vyšetření, jako vyhodnocení lipidové vrstvy na základě interference, meibografii horního a dolního očního víčka, automatickou klasifikaci spojivkové hyperemie. Pomocí keratografu můžeme mimo jiné provést i vyhodnocení aplikace kontaktních čoček i bez použití fluoresceinu, včetně přesného stočení torických čoček. Je také možno detekovat lipidy a usazeniny na povrchu KČ. Během měření se využívá osvětlení Placidovými kruhy nebo bodovými diodami. Osvětlení bílým prstencem slouží topografii rohovky, naopak infračervený prsteneček je dobrý pro analýzu SF, jelikož díky IČ osvětlení (880 nm) je zabráněno reflexnímu slzení způsobenému oslněním. [9, 26]



Obrázek č. 14 – Keratograf OCULUS 3

Během analýzy povrchu rohovky je možno zjistit tvar rohovky, její průměr a excentricitu, průměr pupily, hlavní astigmatické řezy. Výstupem je barevná 2D nebo 3D mapa poskytující informace o tvaru rohovky, kde teplé odstíny (červená, oranžová) zobrazují větší poloměr křivosti a studené odstíny (modrá) menší poloměr křivosti. Značnou výhodou je možnost ukládání výsledků měření jednotlivých pacientů do databáze. Právě díky porovnání několika vyšetření za určité časové období je možno snadno odhalit případné změny, např. postupný průběh keratokonu. [26]

5.1.4 ANALÝZA DAT

V průběhu měření byla všechna naměřená data zaznamenána a následně vložena do programu Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington). Pomocí toho programu byly zjištěny všechny potřebné popisné statistické charakteristiky. Soubory dat byly reprezentovány průměrnými hodnotami a směrodatnými odchylkami, v případě nenormálně rozdělených dat byly použity medián, 1. a 3. kvartil. Normalita dat byla testována pomocí Shapiro-Wilkova testu, bylo zjištěno, že většina naměřených dat nemá normální rozdělení. Pro vzájemné srovnání jednotlivých měření bylo proto použito Friedmanova neparametrického testu. Všechny uvedené statistické testy proběhly na hladině významnosti 0,05 a byly provedeny v programu Statistica 14.0 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, California). V textu je též doplněna mezní hodnota hladiny významnosti p , při které by daná testovaná hypotéza byla právě zamítnuta.

Opakovatelnost měření byla hodnocena pomocí Bland-Altmanovy (BA) metody, kdy byla sledována shoda dat ze souboru uvažovaného jako první měření (test) a souboru uvažovaného jako druhé měření (retest). Tyto soubory byly pro jednotlivé navržené metodické postupy vyhodnocení slzného filmu stanoveny odlišně (viz následující odstavec 5.1.5). Nejprve byly test a retest porovnány pomocí Wilcoxonova neparametrického testu (v programu Statistica 14.0), nebyl-li proveden již dříve. Následně byl pro každého probanda stanoven rozdíl (test - retest) a průměr (test + retest)/2, přičemž grafická závislost těchto veličin vystihuje opakovatelnost daného měření. Číselně byla opakovatelnost charakterizována pomocí koeficientu opakovatelnosti $CoR = 1,96 \times SD$, kde SD představuje směrodatnou odchylku rozdílů testu a retestu. CoR tedy představuje pološířku 95% konfidenčního intervalu rozdílových dat.

5.1.5 METODIKA VYHODNOCENÍ SLZNÉHO FILMU

Jednotlivé měření na topografu může být zatíženo značnou nepřesností, proto bylo navrženo a hodnoceno několik postupů pro zpracování získaných dat s cílem zmenšit tuto nepřesnost. U každého z těchto postupů byla následně hodnocena opakovatelnost měření. Vždy bylo sledováno pět dvojic (A-E), a to samostatně pro hodnoty prvního a průměrného rozpadu slzného filmu:

- A – průměr dvou nejbližších hodnot z první série (test) a druhé série (retest)
- B – první dvě měření chronologicky jdoucí po sobě (1. měření – test, 2. měření – retest)
- C – průměr prvních dvou hodnot první série (tj. 1. a 2. měření; test) a prvních dvou hodnot druhé série (tj. 4. a 5. měření; retest) měření
- D – průměr všech tří hodnot první série (1. až 3. měření; test) a druhé série (4. až 6. měření; retest) měření
- E – průměr prvních dvou měření z každé série (průměr 1. a 2. měření jako test, průměr 4. a 5. měření jako retest), pokud byl jejich rozdíl menší nebo roven 5 s, v opačném případě bylo k dané dvojici doplněno 3. měření odpovídající série a byl uvažován průměr ze dvou nejbližších hodnot z této trojice; tato metodika vychází z návrhu postupu měření dle diplomové práce [36].

Každý výše uvedený postup byl aplikován jednak na všechna data, jednak na data u osob, které vykazovaly nízké hodnoty NIBUT. Tyto osoby byly definovány na základě průměrné hodnoty prvního rozpadu slzného filmu, stanovené jako průměr ze všech šesti měření. Bylo požadováno, aby tato hodnota byla menší nebo rovna 10 s. Tato hodnota bývá považována za hraniční mez pro normální NIBUT [6,7].

5.2 VÝSLEDKY

Průměrná teplota byla 21,7 °C se směrodatnou odchylkou (SD) 1,0 °C. Průměrná vlhkost v místnosti byla 30,9 % se SD 5,7 %. V tabulce č. 1 jsou zaznamenány mediány a další kvartily (1. a 3.) všech šesti provedených měření všech 38 zúčastněných probandů. Výsledky Friedmanova neparametrického testu neznají žádný významný rozdíl mezi jednotlivými měřeními ($p = 0,95$ pro první rozpad SF; $p = 0,51$ pro průměrný rozpad SF), opakovaná měření tedy signifikantně neovlivnila sledované parametry slzného filmu.

Tabulka č. 1 – Medián a 1. a 3. kvartil NIBUT jednotlivých měření všech probandů.

	NIBUT (s)					
	první roztržení SF			průměrné roztržení SF		
	medián	1. kvartil	3. kvartil	medián	1. kvartil	3. kvartil
1. měření	11,16	7,40	20,89	15,99	10,71	21,66
2. měření	10,35	6,76	23,99	15,53	9,95	23,99
3. měření	16,45	7,63	23,40	18,76	13,98	23,60
4. měření	10,50	7,66	23,79	15,94	10,02	23,82
5. měření	12,48	6,43	23,43	17,85	8,69	23,52
6. měření	15,25	6,38	23,80	19,00	9,22	23,80

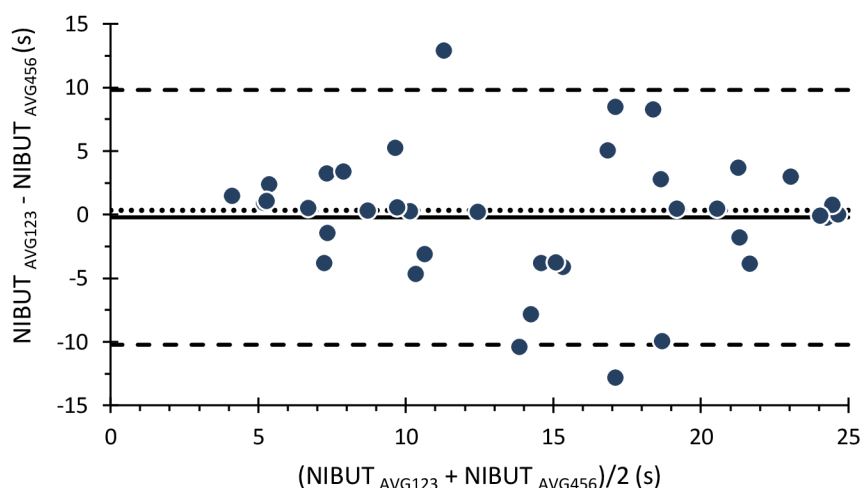
Vyhodnocení dat všech probandů

Výsledky BA analýzy pro jednotlivé sledované dvojice A-E (viz 5.1.5) hodnot prvního, respektive průměrného, rozpadu SF jsou zaznamenány v tabulce č. 2, resp. 3. Hodnoty testu a retestu se v žádném případě statisticky významně nelišily ($p > 0,54$). Z tabulek č. 2 a č. 3 je vidět, že opakovatelnost u průměrného času rozpadu SF je v případě všech metodických postupů A-E lepší ve srovnání s hodnotami prvního času rozpadu SF. Dále je vidět, že nejnižšího CoR (nejlepší opakovatelnosti) dosahuje

metodický postup D, a to jak u času prvního rozpadu (CoR = 10,0 s), tak u času průměrného rozpadu (CoR = 8,0 s). U průměrného času rozpadu však není CoR tolik závislý na zvolené metodice. Pro příklad jsou níže uvedeny BA grafy pro postup s nejlepší a nejhorší opakovatelností, a to jak pro první čas rozpadu, tak pro průměrný čas rozpadu. Z přiložených grafů je vidět, že rozptyl rozdílových hodnot ztlačně závisí na vlastní hodnotě NIBUT. Pro nižší hodnoty je rozdíl menší, naopak pro vyšší hodnoty je zřetelně větší.

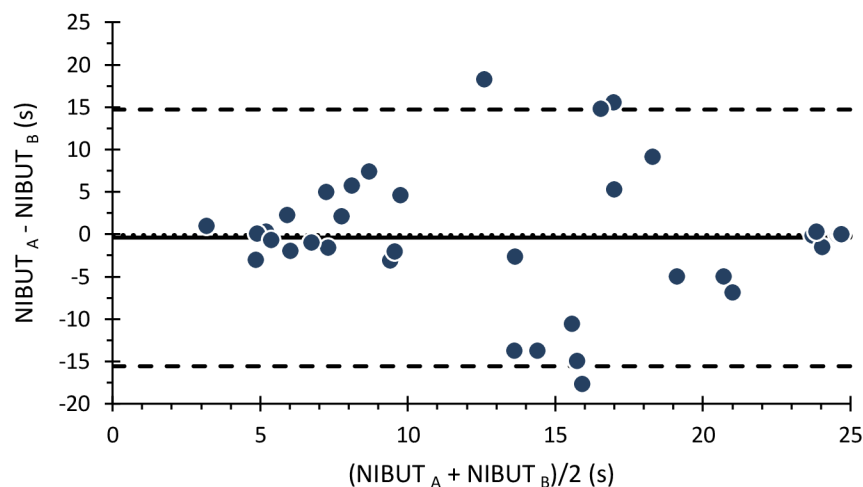
Tabulka č. 2 – Průměrné hodnoty rozdílu testu a retestu, jejich směrodatná odchylka (SD) a koeficient opakovatelnosti (CoR) měření rozdílu času **prvního** roztržení NIBUT pro jednotlivé metodické postupy A-E u všech probandů.

	Rozdíl NIBUT (s) pro první roztržení SF		
	Průměrná hodnota rozdílu	SD	CoR
A	-0,4	7,7	15,1
B	-0,1	6,9	13,5
C	-0,6	6,2	12,1
D	-0,2	5,1	10,0
E	-0,3	7,6	14,9



Obrázek č. 15 – Grafické znázornění výsledku BA analýzy metodického postupu **D** porovnávající rozdíl průměru všech tří hodnot času **prvního** rozpadu NIBUT první série měření ($NIBUT_{AVG123}$) a průměru všech tří hodnot NIBUT druhé série měření ($NIBUT_{AVG456}$) a jejich průměr; kolečka reprezentují jednotlivé rozdíly, plná čára zobrazuje průměr, tečkovaná čára

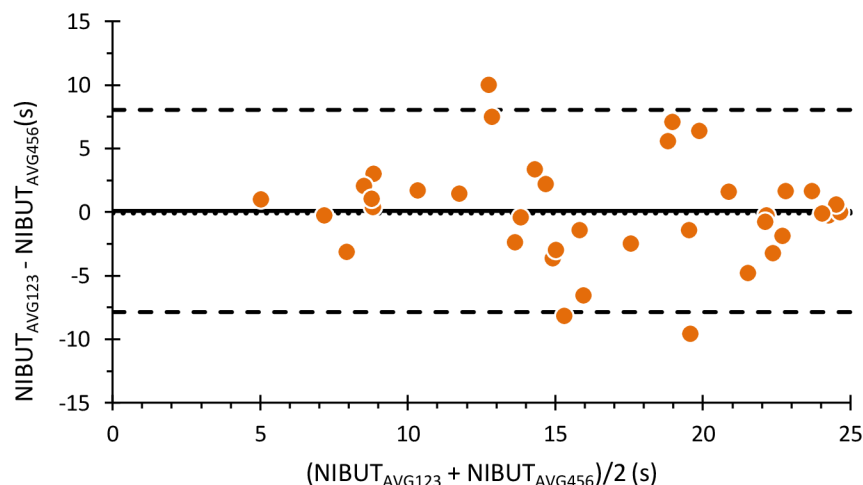
zobrazuje medián, čárkované čáry znázorňují 95% konfidenční interval (průměr = -0,2; medián = 0,3; CoR = 10,0)



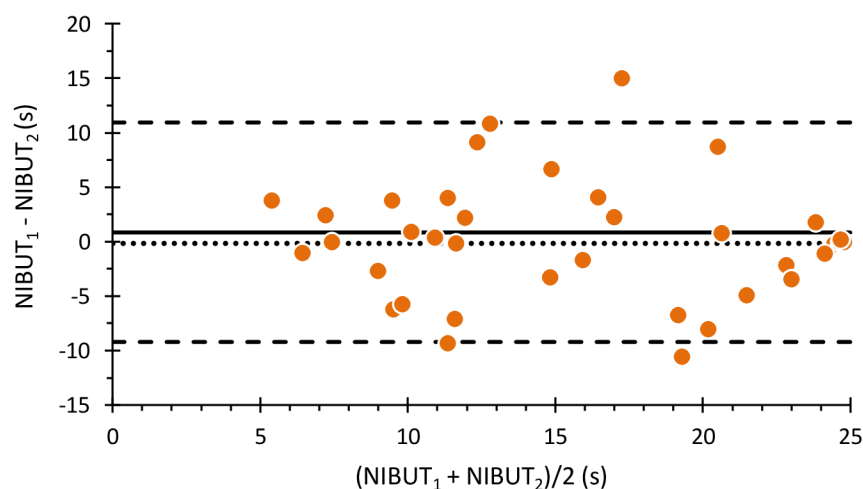
Obrázek č. 16 – Grafické znázornění výsledku BA analýzy metodického postupu A porovnávající rozdíl průměru dvou nejbližších hodnot času **prvního** rozpadu NIBUT z první série (NIBUT_A) a druhé série (NIBUT_B) a jejich průměr; kolečka reprezentují jednotlivé rozdíly, plná čára zobrazuje průměr, tečkovaná čára zobrazuje medián, čárkované čáry znázorňují 95% konfidenční interval (průměr = -0,4; medián = -0,2; CoR = 15,1)

Tabulka č. 3 – Průměrné hodnoty rozdílu testu a retestu, jejich směrodatná odchylka (SD) a koeficient opakovatelnosti (CoR) měření rozdílu času **průměrného** roztržení NIBUT pro jednotlivé metodické postupy A-E u všech probandů.

	Rozdíl NIBUT (s) pro průměrné roztržení SF		
	Průměrná hodnota rozdílu	SD	CoR
A	0,9	5,1	10,1
B	0,0	5,5	10,8
C	-0,4	5,0	9,7
D	0,1	4,1	8,0
E	0,9	5,0	9,8



Obrázek č. 17 – Grafické znázornění výsledku BA analýzy metodického postupu **D** porovnávající rozdíl průměru všech tří hodnot času **průměrného** rozpadu NIBUT první série měření ($NIBUT_{AVG123}$) a průměru všech tří hodnot NIBUT druhé série měření ($NIBUT_{AVG456}$) a jejich průměr; kolečka reprezentují jednotlivé rozdíly, plná čára zobrazuje průměr, tečkovaná čára zobrazuje medián, čárkované čáry znázorňují 95% konfidenční interval (průměr = 0,1; medián = -0,1; CoR = 8,0)



Obrázek č. 18 – Grafické znázornění výsledku BA analýzy metodického postupu **B** porovnávající rozdíl hodnot času **průměrného** rozpadu NIBUT prvního a druhého měření a jejich průměr; kolečka reprezentují jednotlivé rozdíly, plná čára zobrazuje průměr, tečkovaná čára zobrazuje medián, čárkované čáry znázorňují 95% konfidenční interval (průměr = 0; medián = -0,1; CoR = 10,8)

Vyhodnocení dat probandů s nízkým NIBUT

Vzhledem k poznatkům z předešlých studií [42, 44], kdy byla opakovatelnost měření u osob s nízkými hodnotami NIKBUT lepší, a s přihlédnutím ke grafům na obr. č. 17 a 18, jsme vybrali z celkového souboru probandů pouze ty, jejichž výsledky vykazovaly nízké hodnoty NIKBUT. Tyto osoby byly definovány na základě průměrné hodnoty času prvního rozpadu slzného filmu, stanovené jako průměr ze všech šesti měření. Bylo požadováno, aby tato hodnota byla menší nebo rovna 10 sekund. Na základě tohoto kritéria bylo z celkového souboru 38 měřených osob vybráno 11 osob. Na tuto skupinu lidí byly zvlášť aplikovány výše představeny metodické postupy A-E. V tabulce č. 4 jsou zaznamenány mediány a další kvartily (1. a 3.) všech šesti provedených měření u osob s nízkými hodnotami NIBUT.

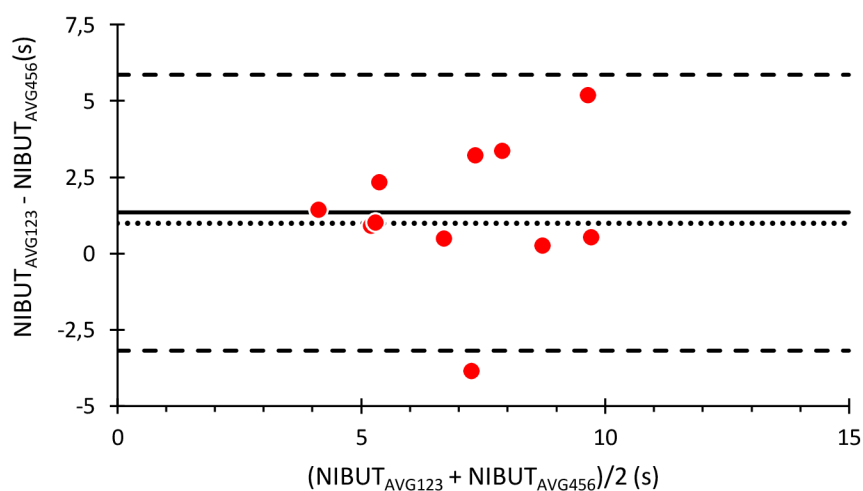
Tabulka č. 4 – Medián a 1. a 3. kvartil jednotlivých měření u osob s nízkými hodnotami NIBUT

	NIBUT (s)					
	první roztržení SF			průměrné roztržení SF		
	medián	1. kvartil	3. kvartil	medián	1. kvartil	3. kvartil
1. měření	8,18	5,58	10,43	8,43	7,36	11,24
2. měření	5,93	4,93	9,10	9,72	7,24	11,71
3. měření	5,43	5,10	9,03	9,02	7,52	12,99
4. měření	5,46	4,96	7,14	7,86	6,61	9,33
5. měření	5,23	4,80	6,48	8,23	6,75	9,55
6. měření	4,82	4,24	7,02	8,26	7,27	10,88

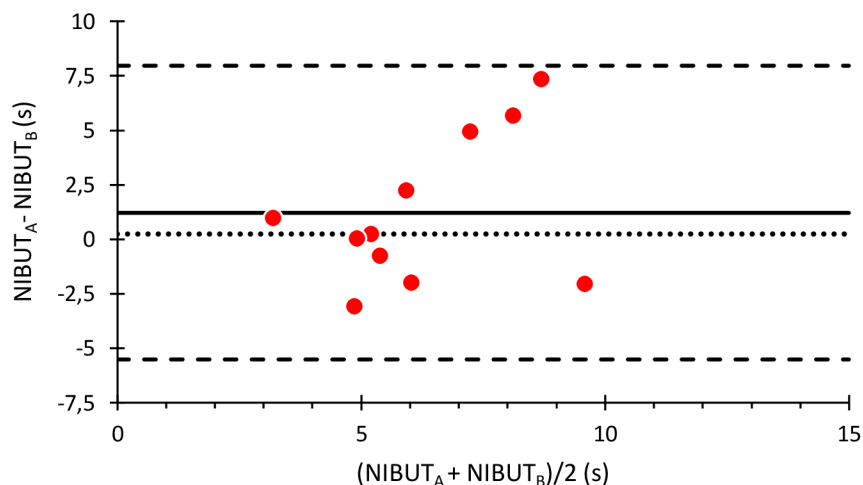
Dle tabulek č. 5 a č. 6 je vidět, že v případě osob s nízkými hodnotami NIBUT je opakovatelnost času prvního rozpadu SF u všech metodických postupů A-E lepší než u času průměrného rozpadu SF. Rozdíly však jsou jen malé, vždy do 1 s. Oproti tomu při použití dat všech probandů byly zjištěny změny v CoR u obou časů rozpadu až několik jednotek sekund. Dále je zřejmé, že nejnižšího CoR (nejlepší opakovatelnosti) dosahuje opět metodický postup D, a to jak pro čas prvního (CoR = 4,5 s), tak průměrného rozpadu (CoR = 5,1 s). Pro příklad jsou uvedeny BA grafy pro metodický postup s nejlepší a nejhorší opakovatelností, a to pro čas prvního rozpadu a čas průměrného rozpadu.

Tabulka č. 5 – Průměrné hodnoty rozdílu testu a retestu, jejich směrodatná odchylka (SD) a koeficient opakovatelnosti (CoR) měření rozdílu času **prvního** roztržení NIBUT pro jednotlivé metodické postupy A-E u osob s nízkými hodnotami NIBUT.

Rozdíl NIBUT (s) pro první roztržení SF u osob s nízkým NIBUT			
	Průměrná hodnota rozdílu	SD	CoR
A	1,2	3,4	6,7
B	1,1	2,8	5,4
C	1,1	3,2	6,2
D	1,3	2,3	4,5
E	1,7	3,4	6,7



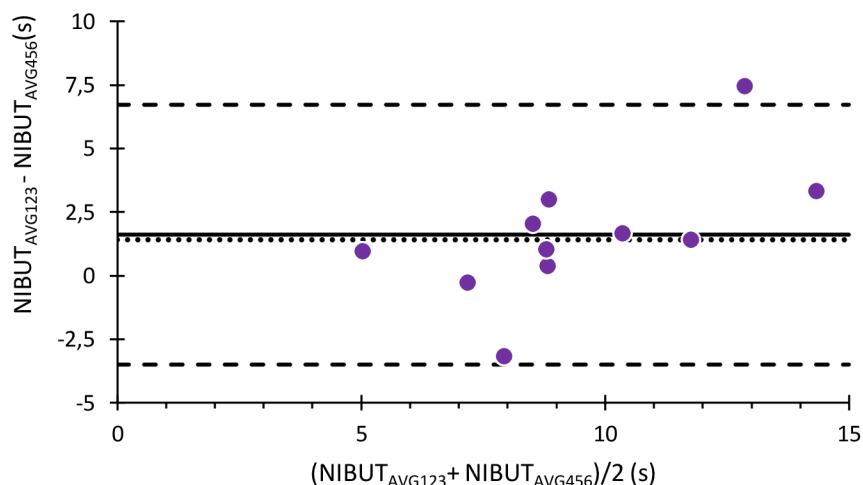
Obrázek č. 19 – Grafické znázornění výsledku BA analýzy metodického postupu **D** porovnávající rozdíl průměru všech tří hodnot času **prvního** rozpadu NIBUT první série měření ($NIBUT_{AVG123}$) a průměru všech tří hodnot NIBUT druhé série měření ($NIBUT_{AVG456}$) a jejich průměr; kolečka reprezentují jednotlivé rozdíly, plná čára zobrazuje průměr, tečkovaná čára zobrazuje medián, čárkované čáry znázorňují 95% konfidenční interval (průměr = 1,3; medián = 1; CoR = 4,5)



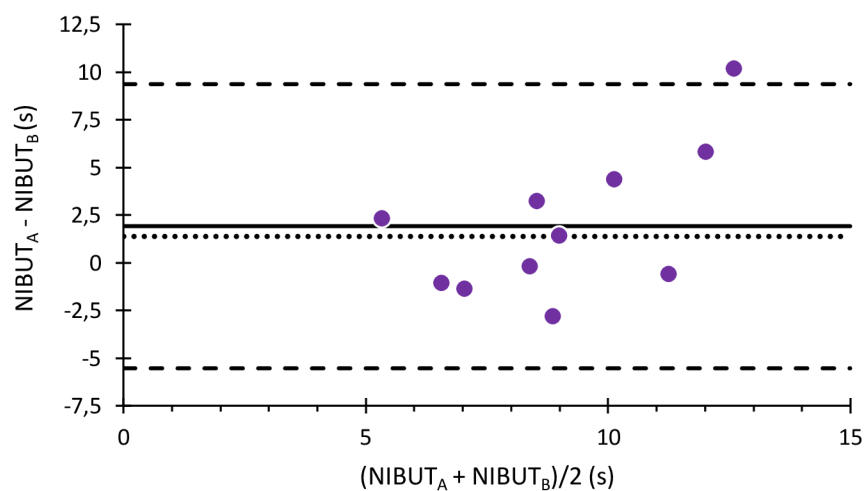
Obrázek č. 20 – Grafické znázornění výsledku BA analýzy metodického postupu A porovnávající rozdíl průměru dvou nejbližších hodnot času **prvního** rozpadu NIBUT z první série (NIBUT_A) a druhé série (NIBUT_B) a jejich průměr; kolečka reprezentují jednotlivé rozdíly, plná čára zobrazuje průměr, tečkovaná čára zobrazuje medián, čárkované čáry znázorňují 95% konfidenční interval (průměr = 1,2; medián = 0,2; CoR = 6,7)

Tabulka č. 6 – Průměrné hodnoty rozdílu testu a retestu, jejich směrodatná odchylka (SD) a koeficient opakovatelnosti (CoR) měření rozdílu času **průměrného** roztržení NIBUT pro jednotlivé metodické postupy A-E u osob s nízkými hodnotami NIBUT.

Rozdíl NIBUT (s) pro průměrné roztržení SF u osob s nízkým NIBUT			
	Průměrná hodnota rozdílu	SD	CoR
A	1,9	3,8	7,4
B	0,7	3,1	6,2
C	1,3	3,3	6,5
D	1,6	2,6	5,1
E	2,1	3,7	7,3



Obrázek č. 21 – Grafické znázornění výsledku BA analýzy metodického postupu **D** porovnávající rozdíl průměru všech tří hodnot času **průměrného** rozpadu NIBUT první série měření ($NIBUT_{AVG123}$) a průměru všech tří hodnot NIBUT druhé série měření ($NIBUT_{AVG456}$) a jejich průměr; kolečka reprezentují jednotlivé rozdíly, plná čára zobrazuje průměr, tečkovaná čára zobrazuje medián, čárkované čáry znázorňují 95% konfidenční interval (průměr = 1,6; medián = 1,4; CoR = 5,1)



Obrázek č. 22 – Grafické znázornění výsledku BA analýzy metodického postupu **A** porovnávající rozdíl průměru dvou nejbližších hodnot času **průměrného** rozpadu NIBUT z první série ($NIBUT_A$) a druhé série ($NIBUT_B$) a jejich průměr; kolečka reprezentují jednotlivé rozdíly, plná čára zobrazuje průměr, tečkovaná čára zobrazuje medián, čárkované čáry znázorňují 95% konfidenční interval (průměr = 1,9; medián = 1,4; CoR = 7,4)

5.3 DISKUZE

Cílem této studie bylo experimentálně ověřit opakovatelnost měření NIKBUT na keratografu OCULUS 3, konkrétně zhodnotit metodické postupy A až E. Dle výše uvedených výsledků se nejlépe osvědčil postup D, při kterém byly hodnoty CoR jednoznačně nejnižší, tedy opakovatelnost byla nejlepší, a to pro čas prvního i čas průměrného rozpadu SF. V případě všech probandů, kdy se hodnoty NIKBUT pohybovaly v širokém rozmezí 3,54–24,95 s, se z hlediska opakovatelnosti osvědčilo pracovat s hodnotami času průměrného rozpadu SF. Naopak u osob, kde je vysoká pravděpodobnost výskytu DED, tedy hodnoty NIKBUT jsou menší nebo rovny 10 s, se lepší opakovatelnosti dosáhlo, pokud byla použita data týkající se času prvního rozpadu SF, avšak rozdíly mezi prvním a průměrným rozpadem v tomto případě byly jen malé. V praxi by tedy aplikace optimální metodiky D znamenala provést u každého pacienta vždy tři dílčí měření NIKBUT a jako hledaný výsledek použít jejich průměr, dle kterého můžeme diagnostikovat onemocnění syndrom suchého oka. Provádět tento postup u všech pacientů může být náročné, zejména z časového hlediska, ale mohlo by to pomoci eliminovat falešně pozitivní či falešně negativní výsledky testu hodnotící kvalitu SF. Tento postup lze doporučit zejména u osob s vyššími hodnotami NIKBUT, kde je opakovatelnost u jiných metodik výrazně horší. Naopak u osob s nízkými hodnotami (u kterých je vyšetření z diagnostického hlediska nejdůležitější) se hodnoty CoR mezi jednotlivými metodikami až tolik neliší a např. metodika B (jedno prosté měření) zde vychází jako druhá nejlepší (viz tabulky č. 5 a 6) a je možné ji také využít.

Dále byl ověřen návrh metodiky, uvedený v diskuzi práce [36], kde autorka navrhuje použití průměru dvou nejbližších hodnot měření, jejichž rozdíl nepřesahuje stanovenou mez (5 s), což odpovídá našemu metodickému postupu E. Bohužel bylo zjištěno, že tato metodika vykazuje poměrně vysoké CoR, zejména při zahrnutí probandů se všemi hodnotami NIKBUT. Z hlediska opakovatelnosti velmi podobně dopadla také metodika A, kdy byl uvažován průměr dvou nejbližších hodnot ze tří (bez ohledu na jejich rozdíl).

Výsledky opakovatelnosti, kvantifikované koeficientem CoR, se blížily hodnotám získaným v jiných studiích. Např. práce [9] autorů Garcia-Marqués et al. hodnotila opakovatelnost měření NIKBUT pomocí přístroje keratografu OCULUS 5M, který

představuje novější alternativu námi používaného zařízení (rozdíl spočívá v integraci více funkcí do zařízení, metodika měření NIKBUT je stejná). Této studii se zúčastnilo 80 probandů ve věku 30–89 let. Celková průměrná hodnota NIKBUT byla $7,79 \pm 4,18$ s (tedy nižší než v našem vzorku, kde byl průměr přes všechna provedená měření 14,3 s) a CoR = 13,23 s. Studie [36] udává (při použití metodiky B) o něco vyšší hodnoty CoR, a sice 16 s pro první a 13 s pro průměrné roztržení SF, a to při podobném průměru NIKBUT.

V souladu s našimi výsledky je též zjištění studií [9, 42, 44], že opakovatelnost měření NIKBUT je lepší u jedinců, kteří spadají do skupiny s vyšším rizikem výskytu DED (ženy, starší osoby), případně již projevy DED mají (osoby s nízkou hodnotou NIKBUT). Například v práci [9] autoři zjistili nižší CoR ve skupině starších probandů s věkovým průměrem $73,20 \pm 9,95$ let (CoR = 10,82 s), taktéž ve skupině žen (CoR = 11,96 s) a u osob s DED (CoR = 12,27 s) oproti mladším jedincům s věkovým průměrem $37,51 \pm 7,16$ let (CoR = 15,8 s), u mužů (CoR = 14,1 s) a u zdravých jedinců (CoR = 14,85 s). Bohužel rozsah našeho vzorku neumožnil provést validní analýzu v závislosti na věku či pohlaví. Vysvětlením popsané závislosti by mohlo být, že u osob s DED se pravděpodobně reflexní slzení vyskytuje v menší míře než u zdravých jedinců, přičemž toto reflexní slzení může být (do určité míry náhodným) faktorem, který zhoršuje opakovatelnost. Můžeme tedy předpokládat, že pokud budou během opakovaného měření velké rozdíly mezi získanými hodnotami NIKBUT, testovaná osoba pravděpodobně netrpí syndromem suchého oka. Naopak malé rozdíly opakovaného měření při nízkých hodnotách NIKBUT by mohly naznačovat, že u měřené osoby je větší pravděpodobnost výskytu DED. U 36,25 % subjektů ze studie Garcia-Marqués et al. [9] došlo k lineárnímu navýšení hodnot NIKBUT během tří opakovaných měření, což by mohlo být spojeno s reflexním slzením vyvolaným nemrkáním. Lineární pokles byl zaznamenán u 18,75 % probandů, což by mohlo souviset s poškozením stability SF způsobené předešlým měřením. U 28,75 % subjektů byly hodnoty třech po sobě jdoucích měření stabilní s tolerancí ± 2 s. Celkem 16,25 % mělo náhodné hodnoty bez stoupající či klesající tendence. V tomto případě se mohlo jednat o chybu způsobenou přístrojem. U našich dat jsme významné změny mezi jednotlivými měřeními neshledali.

Jelikož byla naše studie provedena na normálních zdravých jedincích, byl počet osob s nízkými hodnotami NIKBUT malý (dle našich kritérií 11), což omezuje zobecnění závěrů. Vzhledem k věkové homogenitě skupiny (pouze 3 osoby byly výrazně starší) a malému zastoupení mužů oproti ženám nebylo možné validně sledovat faktor pohlaví a věku.

ZÁVĚR

Diplomová práce pojednávala o dynamice slzného filmu. Byla rozdělena na část teoretickou, která se skládala ze čtyř hlavních kapitol, a část experimentální. První kapitola teoretické části popisovala slzotvornou a slzovodnou část slzného ústrojí. Druhá kapitola se zaměřovala na slzný film, jeho funkci a strukturu. Byly zde také zahrnuty vnitřní a vnější faktory mající na slzný film zásadní vliv. Následující, třetí kapitola byla věnována patologiím slzného filmu. Konkrétně zde bylo popsáno multifaktoriální onemocnění, jehož výskyt je v dnešní době velmi častý, tedy syndrom suchého oka, včetně jeho forem a možností léčby. Ve čtvrté kapitole byly shrnuty používané metody a testy, které slouží ke zhodnocení kvality a kvantity slzného filmu, což bývá nedílnou součástí diagnostiky syndromu suchého oka.

Cílem praktické části mé práce bylo vyhodnotit měření neinvazivního break up time testu pomocí přístroje keratografu OCULUS 3 s ohledem na míru opakovatelnosti a praktické aplikovatelnosti. Hodnoceno bylo pět metodických postupů, které jsme pro přehlednost označili písmeny A až E. Každý uvedený postup byl aplikován jak na všechna data, tak zvláště na data osob s nízkými hodnotami NIKBUT, které jsme vybrali na základě konkrétního kritéria. Ve všech případech se z pohledu opakovatelnosti nejlépe osvědčil postup stanovující break up time jako průměr tří po sobě jdoucích měření. V případě analyzování dat všech měřených probandů, kdy se hodnoty času rozpadu pohybovaly v širokém rozmezí, vykazovalo lepší opakovatelnost měření času průměrného rozpadu slzného filmu oproti okamžiku prvního rozpadu. V případě pouze nízkých hodnot NIKBUT nebyl rozdíl mezi časy tak výrazný, stejně tak i rozdíly mezi jednotlivými metodikami byly menší. V případě, že se doba rozpadu pohybuje nad 10 s, doporučuji výsledek stanovit na základě průměru tří měření. Tento postup je nejlepší i v případě nižších hodnot, přestože rozdíl oproti jiné metodice měření nebyl tak výrazný. V případě, že by opakované měření mohlo působit potíže, lze akceptovat i provedení pouze jednoho měření, přičemž opakovatelnost nebude významně horší.

ZDROJE

- [1] KUCHYNKA, P. et al. *Oční lékařství*. Praha: Grada. 2007.
- [2] ROZSÍVAL, P. *Oční lékařství*. Praha: Galén. 2006. ISBN 80-7262-404-0
- [3] KOMÍNEK, P., ČERVENKA, S., MÜLLNER, K. *Nemoci slzných cest – diagnostika a léčba*. Praha: Maxdorf. 2003. ISBN-10: 80-85912-60-0
- [4] PETROVÁ, S., MAŠKOVÁ, Z., JUREČKA, T. *Základy aplikace kontaktních čoček*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně. 2008. ISBN 978-80-7013-470-2
- [5] ANTON, M. *Význam slzného filmu pro oko*. Česká oční optika, 2008, roč. 49, 2008(1), 100–101 s. ISSN 1211-233X
- [6] KORB, D. R. *The tear film: structure, function and clinical examination*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2002, XI, 200 s. ISBN 0-7506-4196-7.
- [7] ELLIOTT, D. B. *Clinical procedures in primary eye care*. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2007, VIII, 342 s. ISBN 978-0-7506-8896-3.
- [8] SWEENEY, D., MILLAR, T., RAJU, S. *Tear film stability: A review*. Experimental Eye Research [online]. 2013, 28–38s [cit. 2022-12-15]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.08.010>
- [9] GARCÍA-MARQUÉS, J. V., MARTÍNEZ-ALBERT, N., TALENS-ESTARELLES, C. *Repeatability of Non-invasive Keratograph Break-Up Time measurements obtained using Oculus Keratograph 5M*. International Ophthalmology [online]. 2021, 41, 2473–2483 s. [cit. 2022-12-16]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10792-021-01802-4>
- [10] STAPLETON, F. *TFOS DEWS II Epidemiology Report*. The Ocular Surface [online]. 2017, 15(3), 334–365s, [cit. 2023-04-02]. ISSN 15420124. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jtos.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003)
- [11] BRON, A. *Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease*. The ocular surface, 2007, 5(2), 108–152s, ISSN 1542-0124.

- [12] BANDLITZ, S., PURSLOW, C., MURPHY, P. *The relationship between lid-parallel conjunctival folds and tear meniscus regularity along the lower eyelid* [online]. 2017 [cit. 2023-02-23]. Dostupné z: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-relationship-between-lid-parallel-conjunctival-Bandlitz-Purslow/9afd201122cb6b5f973d3012c72f3cfedde88089>
- [13] EOM, Y. et al. *Correlation Between Quantitative Measurements of Tear Film Lipid Layer Thickness and Meibomian Gland Loss in Patients With Obstructive Meibomian Gland Dysfunction and Normal Controls*. *American Journal of Ophthalmology* [online]. 2013, 155(6), 1104–1110s [cit. 2023-02-11]. ISSN 00029394. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajo.2013.01.008
- [14] ARITA, R. et al. *Increased Tear Fluid Production as a Compensatory Response to Meibomian Gland Loss*. *Ophthalmology* [online]. 2015, 122(5), 925–933s [cit. 2023-02-11]. ISSN 01616420. Dostupné z: doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.018
- [15] NELSON, J. et al. *TFOS DEWS II Introduction*. *The Ocular Surface* [online]. 2017, 15(3), 269–275s [cit. 2023-02-11]. ISSN 15420124. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtos.2017.05.005
- [16] WOLFFSOHN, J., ARITA, R., CHALMERS, R. et al. *TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report*. *The Ocular Surface* [online]. 2017, 15(3), 539–574s [cit. 2023-02-11]. ISSN 15420124. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001
- [17] VÝBORNÝ, P., SIČÁKOVÁ, S. *Syndrom suchého oka – diagnostika, komplikace a léčba*. *Praktické lékařství* [online]. Praha, 2020, 8–11s [cit. 2023-02-11]. ISSN 1803-5329. Dostupné z: <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2020/01/01.pdf>
- [18] *TEARSCOPE: Tear Film Screening* [online]. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: <https://ajlsa.com/wp-content/uploads/2021/03/tearscopenew.pdf>

- [19] CRAIG, J., NELSON, J., AZAR, D. et al. *TFOS DEWS II Report Executive Summary*. *The Ocular Surface* [online]. 2017, 15(4), 802–812s [cit. 2023-02-11]. ISSN 15420124. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtos.2017.08.003
- [20] BRON, A., DE PAIVA, C., CHAUHAN, S. et al. *TFOS DEWS II pathophysiology report*. *The Ocular Surface* [online]. 2017, 15(3), 438–510s [cit. 2023-02-11]. ISSN 15420124. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011
- [21] JIRSOVÁ, K., MAHELKOVÁ, G. *Osmolarita slz u pacientů s těžkým syndromem suchého oka před a po aplikaci autologního séra*. *Česká a slovenská oftalmologie* [online]. 2015(4), 184–188s [cit. 2023-02-11]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-oftalmologie/2015-4/osmolarita-slz-u-pacientu-s-tezkym-syndromem-sucheho-oka-pred-a-po-aplikaci-autologniho-sera-porovnani-s-hodnotami-zdravych-dobrovolniku-55791/download?hl=cs>
- [22] KIM, J., NAM, W. et al. *Oral Alcohol Administration Disturbs Tear Film and Ocular Surface*. *Ophthalmology* [online]. 2012, 119(5), 965–971s [cit. 2023-02-11]. ISSN 01616420. Dostupné z: doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.015
- [23] KOH, S., TUNG, C., INOUE, Y. et al. *Effects of tear film dynamics on quality of vision*. *British Journal of Ophthalmology* [online]. 2018, 102(12), 1615–1620s [cit. 2023-02-11]. ISSN 0007-1161. Dostupné z: doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312333
- [24] KOH, S., MAEDA, N., KURODA, T. et al. *Effect of tear film break-up on higher-order aberrations measured with wavefront sensor*. *American Journal of Ophthalmology* [online]. 2002, 134(1), 115–117s [cit. 2023-02-11]. ISSN 00029394. Dostupné z: doi:10.1016/S0002-9394(02)01430-7
- [25] ODEHNAL, M., MALEC, J. *Problematika suchého oka*. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013, 27(2), 61–67s. ISSN 1803-5353.
- [26] *OCULUS Keratograph 5M Topographer*. *Oculus*. [online]. [cit. 2023-02-11]. Dostupné z:

<https://www.birminghamoptical.co.uk/content/uploads/2017/08/Oculus-Keratograph-5M-Full-Brochure.pdf>

- [27] HUANG, R., SU, C., FANG, L. *Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials*. International Ophthalmology [online]. 2022, 42(10), 3253–3272s [cit. 2023-02-23]. ISSN 1573-2630. Dostupné z: doi:10.1007/s10792-022-02320-7
- [28] MOON, J., YOON, CH. et al. *Can Gut Microbiota Affect Dry Eye Syndrome?*. International Journal of Molecular Sciences [online]. 2020, 21(22) [cit. 2023-02-14]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21228443
- [29] GATELL-TORTAJADA, J. *Oral supplementation with a nutraceutical formulation containing omega-3 fatty acids, vitamins, minerals, and antioxidants in a large series of patients with dry eye symptoms: results of a prospective study*. Clinical Interventions in Aging [online]. [cit. 2023-02-16]. ISSN 1178-1998. Dostupné z: doi:10.2147/CIA.S98102
- [30] Tear film break-up time test. Varpa Research Group [online]. [cit. 2023-04-14]. Dostupné z: <http://www.varpa.es/research/optics.html>
- [31] LIN, M., MADIGAN, M. *Risk factors for severe Meibomian gland atrophy in a young adult population: A cross-sectional study*. PLOS ONE [online]. 2017, 12(9) [cit. 2023-02-22]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0185603
- [32] *TearLab™ Osmolarity System: In Vitro Diagnostic Tear Testing Platform* [online]. [cit. 2023-02-22]. Dostupné z: <https://www.invetechgroup.com/case-studies/tearlab-osmolarity-system/>
- [33] *SCHIRMERŮV TEST: INDIKACE, METODY IMPLEMENTACE, VÝSLEDKY* [online]. 2018 [cit. 2023-02-22]. Dostupné z: <https://paulturner-mitchell.com/cs/131324-proba-shirmera-pokazaniya-metodika-vypolneniya-rezultaty.html>
- [34] SUÁREZ-CORTÉS, T., MERINO-INDA, N., BENITEZ-DEL-CASTILLO, J. *Tear and ocular surface disease biomarkers: A diagnostic and clinical*

- perspective for ocular allergies and dry eye disease*. Experimental Eye Research [online]. 2022, 221 [cit. 2023-02-22]. ISSN 00144835. Dostupné z: doi:10.1016/j.exer.2022.109121
- [35] Základy kontaktologické praxe: Vyšetření slzného filmu. THE VISION CARE INSTITUTE of Johnson & Johnson [online]. 2012 [cit. 2023-04-14]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/15022667-Vysetreni-slzneho-filmu.html>
- [36] KANDRÁČOVÁ, A. *Neinvazívne meranie slzného filmu*. Olomouc, 2022. Diplomová práce. Univerzita Palackého v Olomouci.
- [37] DOGRU, M., ISHIDA, K., MATSUMOTO, Y. *Strip Meniscometry: A New and Simple Method of Tear Meniscus Evaluation* [online]. 2006, 47(5) [cit. 2023-03-02]. ISSN 1552-5783. Dostupné z: doi:10.1167/iovs.05-0802
- [38] SM Tube: Nový rychlý test pro nezkreslené zjištění kvantity slzného filmu. Jodimed.cz [online]. [cit. 2023-03-06]. Dostupné z: <https://www.jodimed.cz/e-shop/oftalmologie/smtube-test.html?>
- [39] Strip Meniscometry Tube. Alykomedical.com [online]. [cit. 2023-03-06]. Dostupné z: <https://www.alykomedical.com/en-GB/products/ophthalmology-tests/smtube-test-30098408>
- [40] Suché oko - praktický návod pro optometristy a kontaktology. Česká oční optika. SČOO, 2023(1), 24–28s. ISSN 1211-233X.
- [41] TAVAKOLI, A., MARKOULLI, M., PAPAS, E. *The Impact of Probiotics and Prebiotics on Dry Eye Disease Signs and Symptoms*. Journal of Clinical Medicine [online]. 2022, 11(16) [cit. 2023-03-20]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm11164889
- [42] TIAN, L., QU, J., ZHANG, X. *Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease*. Journal of

- Ophthalmology [online]. 2016, 1–6s [cit. 2023-04-01]. ISSN 2090-004X.
Dostupné z: doi:10.1155/2016/8013621
- [43] HONG, J., SUN, X., WEI, A. et al. *Assessment of Tear Film Stability in Dry Eye With a Newly Developed Keratograph*. Cornea [online]. 2013, 32(5), 716-721 [cit. 2023-04-01]. ISSN 0277-3740. Dostupné z: doi:10.1097/ICO.0b013e3182714425
- [44] COX, S. *Agreement between Automated and Traditional Measures of Tear Film Breakup*. Optometry and Vision Science [online]. 2015, 92(9), 257–263s [cit. 2023-04-01]. ISSN 1040-5488. Dostupné z: doi:10.1097/OPX.0000000000000648
- [45] MARKOULLI, M. *Imaging the Tear Film: A Comparison Between the Subjective Keeler Tearscope-Plus™ and the Objective Oculus® Keratograph 5M and LipiView® Interferometer*. Current Eye Research [online]. 2017, 43(2), 155-162s [cit. 2023-04-03]. ISSN 0271-3683. Dostupné z: doi:10.1080/02713683.2017.1393092
- [46] DE PAIVA, CS. *Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjögren Syndrome*. Scientific Reports [online]. 2016, 6(1) [cit. 2023-04-14]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep23561