

Klinički centar Niš, Niš
Klinika za očne bolesti

Pregledni članak
Review article
UDK 617.764-085
DOI: 10.2298/MPNS1012793S

TERAPIJSKI PRISTUP KOD DISFUNKCIONALNOG SINDROMA SUZA

THERAPEUTICAL APPROACH TO DRY EYE SYNDROME

Gordana STANKOVIĆ BABIĆ, Gordana ZLATANOVIĆ, Jasmina ĐORĐEVIĆ JOCIĆ,
Sonja CEKIĆ i Milena VUJANOVIĆ

Sažetak – Suvo oko ili disfunkcionalni sindrom suza najčešće je postavljena dijagnoza u oftalmologiji. Definiše se kao poremećaj suznog filma koji je praćen određenim promenama na površini oka. Uzroci suvog oka su multifaktorski i mogu biti povezani sa nedostatkom bilo koje komponente suznog filma. Smatra se da suvo oko predstavlja inflamatorno oboljenje površine oka i suzne žlezde. Inflamacija je najznačajniji mehanizam oštećenja korenalnih i konjunktivalnih ćelija, odgovoran za simptome i znake patoloških promena okularne površine. Hormonalni disbalans (naročito pad androgena), neurogena disfunkcija, povišen nivo proinflamatornih citokina, kao i gubitak imunološke homeostaze suzne žlezde i površine oka, predstavljaju potencijalne mehanizme patogeneze suvog oka. Radom se ukazuje na savremene patogenetske mehanizme nastanka i tretmana suvog oka. Adekvatno lečenje suvog oka pretpostavlja poznavanje svih postojećih farmakoloških i nefarmakoloških modaliteta terapije. Osnova terapije su veštačke suze u kombinaciji sa antiinflamatornom terapijom i okluzijom punktuma, kao drugom i trećom linijom terapije.

Ključne reči: Sindrom suvog oka; Kvalitet života; Znaci i simptomi; Dijagnoza; Terapija; Oftalmički rastvori

Uvod

Suvo oko je među najčešćim patološkim stanjima u oftalmologiji. Promene u sastavu ili količini pojedinih slojeva suznog filma, nepravilnost funkcije kapaka ili promene epitela rožnjače, razlozi su za pojavu poremećaja suznog filma. Po definiciji Lempa i saradnika iz 1995. godine, *suvo oko je poremećaj suznog filma, nastao zbog deficita suza, ili prekomerne evaporacije suza, uzrokovane oštećenjem interpalpebralne površine oka, udružen sa slikom očnog diskomforta* [1]. Ovom definicijom obuhvaćeni su svi klinički entiteti suvog oka udruženi sa sistemskim bolestima, kao i idiopatske bolesti suvog oka.

Na trijadu suvo oko, suva usta, bolovi u zglobovima prvi je ukazao švedski oftalmolog Henrik S.C. Sjögren 1933. godine u svojoj originalnoj tezi *Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca*. Mnogo decenija kasnije, suvo oko se tumačilo isključivo redukcijom vodenog sloja suznog filma [2].

Danas se zna da je suvo oko multifaktorska bolest, a da su suzni film i okularna površina kompleksan i stabilan sistem, čiji ekvilibrijum može biti narušen brojnim faktorima. Suvo oko pogađa od 14% do 33 % ispitivane populacije širom sveta u zavisnosti od primenjene studije i definisanja problema [3]. Posledica je neadekvatne lubrikacije okularne površine kvantitativno i kvalitativno insuficijentnim suznim filmom. Često je u starijem životnom dobu, posebno kod osoba ženskog pola. Kompleksne etiologije i patofiziologije, najčešće je udruženo sa sistemskim bolestima i bez „zlatnog“, standardnog, dijagnostičkog testa [4-7].

Problem suvog oka ranije se označavao sa *keratoconjunctivitis sicca* (KCS) i *Dry Eye syndrom* (DES). Nakon Delfi panel studije dakriologa i eksperata iz oblasti suvog oka 2006. godine, predložen je novi naziv

– *sindrom disfunkcije suza (Disfunctional Tear Syndrom – DTS)* prihvaćen i na Internacionalnoj radionici 2007. godine (*International Dry eye Work Shop – DEWS*) [3,8]. Izvršena je klasifikacija sindroma na DTS sa klinički jasnom inflamacijom i DTS bez klinički evidentne inflamacije [3], a predložene su i internacionalne smernice (*International Task Force – ITF smernice*) za terapiju suvog oka [8].

Bez obzira na korišćeni termin, suvo oko je značajno i ozbiljno oboljenje okularne površine, koje može umnogome da redukuje kvalitet života pacijenata.

Fiziologija i sastav suza

Suzni film, epitel rožnjače i vežnjače, suzna žlezda i kapci deluju kao jedinstvena anatomska i funkcionalna celina. Najdinamičnija struktura ove celine je suzni film. Visoko je specijalizovan, dobro organizovan, prekriva bulbarnu i palpebralnu vežnjaču i rožnjaču. Predstavlja inicijalnu i moćnu refrakcionu površinu oka. Medijum je između oka i spoljašnjih atmosferskih uticaja, a ima glavnu ulogu u regulaciji funkcija epitela rožnjače i vežnjače [9].

Trilaminarnu strukturu suznog filma sa jasno izdvojenim slojevima, unutrašnji - mucinski, središnji – vodeni i spoljašnji – lipidni sloj opisao je Wolff 1946. godine. Zbog solubilnosti i hidrofilnosti mucina u vodenoj fazi suznog filma, noviji model suznog filma (Gipson, 2004) bez jasne je demarkacione granice među slojevima. Predstavlja miksturu partikula mucina sa vodom, proteinima i elektrolitima glavne i akcesornih suznih žlezda, lipidima tarzalnih žlezda na površini i glikokaliksom uz epitel okularne površine [10].

Okularna površina (rožnjača i konjunktiva), glavna i akcesorne suzne žlezde, Meibomove žlezde i međusobne neuralne veze čine funkcionalnu celinu. Stern i

Skraćenice

ITF	– International Task Force
DTS	– sindrom disfunkcije suza
LFU	– lakrimalna funkcionalna jedinica
MUC	– mucin
hBD	– humani β -defensin
THF α	– tumor-necrosis faktor- α
MMP	– matriks metaloproteinaza
IL	– proinflamatorni citokini
HLA	– humani leukocitni antigen
MGD	– Meibomove žlezde
ICAM	– marker inflamacije
DEWS	– International Dry Eye Work Shop
SS	– Sjögrenov sindrom
CsA	– cyclosporin A
EGF	– epidermalni faktor rasta

saradnici 1998. godine predstavili su koncept lakrimalne funkcionalne jedinice (*lacrimal functional unit* – LFU) i ukazali na hormonalne i neuralne stimuluse na suzni film. Stimulacijom slobodnih nervnih završetaka rožnjače, impulsi se prenose oftalmičkom granom n. trigeminusa, a zatim preko trigeminalnog gangliona do ponsa. Tu se preko sinapsi impulsi integriše sa kortikalnim i drugim neuralnim inputima. Eferentnom granom impulsi se šalju kroz pterigopalatinski ganglion do glavne i akcesornih žlezda (Wolfringovih i Krauseovih), nervnih završetaka nađenih oko Meibomovih žlezdi i konjunktivalnih peharastih ćelija. Time se sve tri glavne komponente suznog filma – mucin, voda i lipidi sekretuju kontrolisano i koordinisano [11]. Hormonalna kontrola LFU ostvaruje se cirkulišućim androgenima koji deluju kao „antiinflamatorni kišobran“, kao i aktivacijom imunog sistema – T ćelija i podtipova (CD4+ i CD8+ T-Ly), markera imunološke aktivnosti (HLA-DR, HLA-DQ) i inflamacije (ICAM-1) [11,12].

Idealan suzni film rezultat je kombinovanog dejstva mucina, rastvorenih proteina u vodenoj fazi suznog filma i pozitivnog površinskog pritiska nerastvorenog, prednjeg, lipidnog sloja. Odnos vode i elektrolita prema volumenu mucina u normalnom preokularnom suznom filmu iznosi 1 000 : 1 [13].

Za produkciju mucina suznog filma odgovorne su prvenstveno *peharaste ćelije* – prvi ćelijski tip površnih ćelija konjunktive. Relativno su velike, dimenzija i do 25 μ m, peharastog izgleda kada su ispunjene paketima mucina odakle potiče i njihov naziv [14]. Drugi važan izvor mucina suznog filma su *mucin sekretujuće ćelije epitela konjunktive*. Ciklus sekrecije mucina započinje formiranjem premucina u sekretornim vezikulama endoplazmatskog retikuluma. Spakovani u oblasti Goldžijevog aparata, mucin se stapa u veliku intracelularnu kap i ubacuje u suzni film [10]. Pakovanje mucina u peharaste ćelije zahteva njegovu značajnu kondenzaciju u formu gela i zaštitu njegovog anjonskog naboja. Ostvaruju je kalcijumovi joni, prisutni u trostruko većoj količini u sekretornim granulama. Neuralni uticaji na sintezu mucina, ostvaruju se preko nervnih vlakana simpatikusa i parasimpatikusa smeštenih u i oko peharastih ćelija. Okularna oštećenja stimulus su za senzorna vlakna rožnjače, aktivaciju lokalnog refleksnog luka, eferentnih neurona kon-

junktive na oslobađanje neurotransmitera, koji stimulišu peharaste ćelije na sekreciju mucina [13].

Postoje *sekretorni mucini* (MUC) (u formi gela ili solubilni) - MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC7 i *transmembranski mucini* - MUC1, MUC4, MUC16. Sekretorni mucini čine vodeno-mucinski sloj suza. Omogućavaju širenje suznog filma preko prednje površine oka, posebno rožnjače, čineći je glatkom i idealno zakrivljenom refraktivnom površinom. Transmembranski mucini utkani su u mikroplike i mikrovile rožnjače i konjunktive. Daju potporu, stabilnost i prijemčivost suznog filma uz prednju površinu oka, protivno silama gravitacije i pokretima kapaka. Preveniraju iregularnost suznog potočića i omogućavaju providnost medija oka. Hemijskim, fizikalnim, antimikrobnim svojstvima mucini pružaju zaštitu, potporu suznom filmu, održavaju hidrataciju površine rožnjače i konjunktive, obezbeđuju lubrikaciju, neutralizaciju i otklanjanje stranih tela sa okularne površine [13,15]. Pokretanje mukusa u suznom filmu omogućeno je pokretima masaže kapaka u toku treptanja. Pokreti kapaka su od velikog značaja za kontinuirane promene i reformaciju preokularnog suznog filma. Kapci se pokreću za vreme spontanih, refleksnih i voljnih treptaja, a posebno su značajni kompletni treptaji kapaka, za vreme kojih se obnovi kompletan preokularni suzni film [13].

Vodena faza suznog filma je najvećim delom produkt sekrecije glavne suzne žlezde (95%), a samo 5% akcesornih (Wolfringovih i Krauseovih) žlezda. Odgovorna je za očuvanje funkcije i zdravlja okularne površine. Obezbeđuje ishranu i oksigenaciju rožnjače, ispiranje debrisa, toksičnih elemenata i stranih tela [16].

Lipidni sloj suznog filma sekretuju Meibomove žlezde. Njegova uloga je da sprečava evaporaciju suza, kontaminaciju suza polarnim lipidima iz sebacealnih žlezda kapaka [16], da obezbedi stabilnost suznog filma, a predstavlja i važan dioptrijski element za pravilnu refrakciju oka [9].

Suze nastaju modifikacijom sastava krvnog seruma u epitelu sekretorne jedinice suzne žlezde. Akumuliraju se u granulama sekretornih ćelija, koje su dovoljno uvećane, kreću prema vrhu ćelije i procesom *emiocitoze* – stapanjem membrana granula sa membranama sekretornih ćelija, izlivaju u lumen ekskretornog duktusa. Finalno podešavanje nivoa vode i elektrolita u suzama dešava se u lumenu duktusa, duž kojih se suze kreću peristaltičkim talasima mioepitelijalnih ćelija [13,17,18].

Sastav suza čine voda (98%) i ostatak: elektoliti, nejonizujuće difuzijske materije, proteini. Od *elektrolita* u suzama se nalaze: neorganski fosfati (6,7 mg/dl), mlečna kiselina (1,25 μ M/l), magnezijum (12–24 mEq/l), mangan (3,78 ng/ml kod muškaraca i 3,42 ng/ml kod žena), bakar i gvožđe (nivoi nešto niži od istih u plazmi), hloridi (130–140 mEq/l), kalcijum (2,52 mg/ml), limunska kiselina (0,6 mg/dl), vitamini: B 12, vitamin A, vitamin E, askorbinska kiselina (0,15 mg/dl) [13,18]. Od *nejonizujućih difuzijskih materija* u suzama su prisutne urea (0,04mg/dl) i glukoza (2,5 mg/dl) [13], dok ukupna količina *proteina* iznosi 5g/l, a od toga je 30% albumina, 40% globulina i 30% lizozima [18].

Od 60 proteinskih komponenti u suzama su specifični albumini suza (prealbumini, lipokalini), albumini, imunoglobulini klase IgA, IgG, IgD, IgE, metal-vezujući proteini, inflamatorni medijatori – histamin, komplement, aktivator plazminogena, prostaglandini, proteaze, antimikrobni proteini poput lizozima, β -lizina, laktoferina [18], zatim prirodni antimikrobni peptidi β – defensin [16], plazmin i 17 aminokiselina koje učestvuju u sekreciji, lokalnoj sintezi, filtraciji, lokalnoj degradaciji proteina ili polipeptida u suznom filmu [18], kao i matriks metaloproteinaze [19].

Humani β -defensini (hBDs) su prirodni antimikrobni peptidi koje sekretuju epitelijalne ćelije. Ima ih 6 (hBD - 1, -2, -3, -4, -5, -6). Utiču na različite ćelijske aktivnosti poput proliferacije, produkcije citokina, hemotakse, stimulacije mast-ćelija na oslobađanje histamina. Predstavljaju vezu između prirodne i stečene imunosti. U konjunktivalnom i kornealnom epitelu osoba sa normalnom okularnom površinom nađen je hBD-1, dok je pojava hBD -2 i -3 indukovana proinflammatorym citokinima (IL-1 α i IL-1 β), tumor-nekrozis faktorom- α (TNF- α) ili Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama [20].

Matriks metaloproteinaze (MMPs) pripadaju porodici strukturalnih i funkcionalno zavisnih endopeptida, odgovorne su za proteolitičnu degradaciju komponenti ekstracelularnog matriksa (EMC). Produkuju ih u latentnoj formi (pro – MMP) T- i B- limfociti, fibroblasti, makrofagi, neutrofilni i neke epitelijalne ćelije. Prisutne su u različitim tkivnim tečnostima uključujući i suze, gde je nađena aktivnost MMP-9 (želatinozni B, tip IV kolagenaza) i MMP-2 (želatinozni A, tip IV kolagenaza). MMP-9 je uglavnom oslobođena sa epitela okularne površine i polimorfonuklearnih ćelija, a nepoznat je udeo lakrimalne žlezde u njihovoj ekspresiji. Akumuliraju se u suzama i pljuvački pacijenata sa sistemskim i nesistemskim bolestima suvog oka. Njihovu ekspresiju regulišu hormoni, posebno polni (estrogen i dihidroepiandrosteron), zatim faktori rasta, međućelijske interakcije i ćelijske transformacije [19].

Značajna komponenta vodene faze suznog filma su faktori rasta. Regulišu proliferaciju, razvoj, diferencijaciju, rast kornelanih i konjunktivalnih epitelijalnih ćelija. Porodicu epidermalnih faktora rasta (EGF) čini jedanaest članova među kojima su: EGF, heparin-vezujući EGF (HB-EGF), transformišući faktor α (TGF α) identifikovani u suznoj žlezdi, zatim fibroblast faktor rasta 2, 7 i 10, hepatocit faktor rasta, heregulin, keratinocit faktor rasta, atrial naturetik peptid i neurotrofini [14,21].

Udruženim delovanjem proteinskih i neproteinskih komponenti suznog filma, ostvaruje se kontrola zapaljenskih reakcija i realizuje zaštitna uloga proteina suznog filma [18].

Patogenetski mehanizmi u nastanku sindroma disfunkcije suza

Na stresogene faktore iz spoljašnje sredine (promena temperature, vlažnosti, dejstvo vetra, UV zračenje, alergija, aerozagadenje, pušenje, poremećaj treptanja,

izloženost okularne površine bakterijama, virusima i sl.) LFU reaguje produkcijom normalne količine suza sa antiinflamatornim konstituentima i sekrecijom mucina od peharastih i epitelijalnih konjunktivalnih ćelija [12,22].

U slučaju hroničnog dejstva stresogenih faktora, menja se sastav vodenog sloja suza - raste koncentracija elektrolita, smanjuje se koncentracija faktora rasta, sekrecija prirodnih antiinflamatornih faktora – laktoferina, raste produkcija proinflammatorym citokina IL-1, TNF alfa i proteolitičkih enzima i aktiviraju latentni, inaktivni citokini i proteaze, normalno prisutne u suznom filmu [12,22]. Proinflammatorym faktori produkovani lokalno ili od okolnih struktura (markeri imune aktivnosti MHC klase II: HLA - DR, IL-6 i IL-8), modulišu odgovor oka na promene uslova okularne površine [9], a zajedno sa usporenom cirkulacijom suza i lokalizovanim porastom osmolarnosti suza, pogoduju oštećenju okularne površine, posebno interpalpebralne fisure [12,22]. Ekspresijom humanog leukocitnog antigena (HLA) DR klase II antigena, epitelijalne ćelije očnih površina ili suzne žlezde, dobijaju sposobnost antigen prezentacije, postaju meta za limfocite u citotoksičnim reakcijama, a mogu i/ili da uzmu učešće u obnavljanju inflamatornih ćelija.

Direktnim kontaktom između T-limfocita CD4 tipa i epitelnih ćelija, vrši se destrukcija suzne žlezde u Sjögrenovom sindromu (SS). Citotoksične T-ćelije aktiviraju *Fas* antigen-epitelne ćelije, okidajući intracelularni lanac reakcija koje rezultiraju hromatin-kondenzacijom i nukleranim kolapsom, karakterističnim crtama apoptoze. Inflamacija može konačno da utiče i na komponente suznog filma nezavisno od zbivanja sa lakrimalnom žlezdom, pošto intreferon γ (IFN- γ), glavni citokin koji indukuje HLA-DR ekspersiju i apoptozu konjunktivalnih ćelija, inhibira produkciju mucina. Redukovane količine imunosupresivnih androgena nakon menopauze, pogoduju suvoći oka i inflamatornim reakcijama [16,23,24].

Hiperosmolarnost suza deluje toksično dovodeći do poremećaja okularne površine u smislu gubitka peharastih ćelija, epitelijalne disfunkcije, metaplazije i keratinizacije. Rožnjača trpi slične promene zbog prekida međusobnih veza epitelnih ćelija i abnormalne interakcije epitel-mucin.

Prekid kontinuiteta epitelne barijere promoter je oslobađanja proinflammatorym citokina IL-1, IL-6 i IL-8, TNF, koji dodatno oštećuju epitelijalnu površinu [1]. Takođe, iritacija i inflamacija prednje okularne površine mogu biti povod izmenjene produkcije mucina suznog filma MUC1, MUC4, MUC16, MUC 5 AC [15].

Kod alergijskih konjunktivitisa (posebno gigantopapilarnog, vernalnog i atopijskog konjunktivitisa) postoji obilje oslobođenog mucina odgovornog za pojavu suvoće, pečenja ili suzenja očiju kod obolelih, zatim signifikantni porast inflamatornih medijatora – eozinofila, citokina, hemokina, kao i broja peharastih ćelija konjunktive [25].

Pojačanoj evaporaciji suza doprinosi i disfunkcija Meibomovih žlezda (MGD), abnormalnim sastavom

lipidnog sloja suznog filma i smanjenom sekrecijom suza. Abnormalni lipidi blokiraju izvodne otvore žlezda koje ih proizvode, uzrokuju inflamaciju okularne površine i rubova kapaka i omogućavaju začarani krug: inflamacija – hiperkeratoza – stenoza – MGD. U takvim uslovima, redukuje se efikasnost suznog filma – smanjuje stabilnost suznog filma i povećava evaporacija suza [22].

Dakle, disfunkcionalna sekrecija suza i hiperosmolarnost suza predstavljaju *proinflammatory stimulus za okularnu površinu*. Dolazi do aktivacije inflamatorne kaskade okularne površine koja podrazumeva: porast markera imunološke aktivnosti (HLA-DR) i inflamacije (ICAM – 1), porast koncentracije i aktivnosti MMPs u suznom filmu, apoptozu konjunktivalnog i glandularnog epitela (zbog produkcije apoptoza indukovanih citokina, TNF- α ili smanjenja ekspresije antiapoptotičnih proteina, BCL-2). Narušena homeostaza suznog filma, održavana delikatnim hormonalnim i neurološkim mehanizmima, dovodi do poremećaja lakrimalne funkcije sa kaskadnim ćelijskim reakcijama, u kojima su inflamacija i apoptoza ćelija blisko povezane [11].

Klinička slika

Okularni diskomfor, oštećenje interpalpebralne površine, nestabilnost suznog filma i hiperosmolarnost suza odlike su suvog oka. Nespecifična simptomatologija - osećaj stranog tela, peckanje, bockanje u očima, fotofobija, crvenilo, suvoća, zamor očiju čine tzv. okularni diskomfor. Mogući su i vidni poremećaji poput povremenih zamagljenja vida kod pacijenata sa suvim okom. Tegobe se mogu pogoršati u toku dana, zbog porasta evaporacije suznog filma i dekompenzacije na uslove sredine poput smanjene vlažnosti vazduha, klimatizacije radnih prostorija, veštačkog osvetljenja, rada ispred kompjutera.

Kod dijabetičara i pacijenata sa kornealnom neuropatijom drugog porekla, zbog gubitaka kornealne senzitivnosti, objektivni klinički znaci mogu postojati i bez subjektivnih tegoba, a to su: konjunktivalna hiperemija, smanjen suzni meniskus, povećan suzni debris i gubitak kornealnog sjaja, uočljivi prvenstveno na interpalpebralnoj površini. Takođe, kao posledica refleksnog suzenja, može da se javi i prekomerno suzenje kod pacijenata sa suvim okom. Zbog smanjenog suznog protoka, poremećaja površnog epitela, smanjene produkcije i izmenjenog kvaliteta mucina, postoji povećan rizik od infekcija okularne površine sa pojavom bolnih, rekurentnih filamentoznih keratitisa. Sem keratinizacije u sklopu suvog oka, moguć je i dodatni deficit vitamina A, a česti su i blefaritis, teleangiektazije, halacioni, debris trepavica u sklopu MGD [12].

Dijagnostika suvog oka

Postoje kliničke i laboratorijske dijagnostičke metode pregleda. U kliničke dijagnostičke metode spadaju: vreme prekida prekornealnog suznog filma, Schirmerov test, bojenje površine oka roze bengalom i fluoresceinom. U laboratorijske metode spadaju: flu-

orometrija, određivanje vrednosti lizozima, laktoferina u suzama i brojanje peharastih ćelija [26,27]. Postojanje različitih formi suvog oka, kao i drugih oboljenja konjunktive i rožnjače koja mogu imati vrlo sličnu simptomatologiju u svom kliničkom ispoljavanju, upućuje na zaključak da dijagnostika suvog oka nije uvek laka i jednostavna. Postavljanje dijagnoze suvog oka rezultat je prikupljanja različitih podataka dobijenih u toku više dijagnostičkih postupaka [26].

Tri su relevantna činioca za postavljanje dijagnoze DTS- a: okularni diskomfor, potreba za veštačkim suzama i vidni poremećaji. Postoje tri tipa DTS-a:

- DTS sa bolestima rubova kapaka (prednjim i zadnjim blefaritisom),
- DTS bez bolesti rubova kapaka i
- DTS sa narušenom distribucijom i klirensom suza.

Terapija sindroma disfunkcije suza

Prema smernicama, ITF preporuka terapije sindroma disfunkcije suza u skladu je sa klasifikacijom istog.

Kod DTS-a sa bolestima rubova kapaka sprovode se higijena rubova kapaka uz primenu antibiotika lokalno kod postojanja prednjeg blefaritisa, a tetraciklinskih preparata, steroida, lokalno hipertermije i masaže u slučaju zadnjeg blefaritisa.

Terapija DTS-a sa narušenom distribucijom i klirensom suza u zavisnosti je od uzročnika, a obuhvata lubrikaciju, primenu kontaktnih sočiva, lokalno steroida u slučaju inflamacije, kao i odgovarajuće operativno lečenje.

Terapija DTS-a bez promena na kopcima u skladu je sa stadijumima oboljenja.

Prvi stadijum obuhvata edukaciju obolelih i savet za modifikovanjem faktora okoline, načina ishrane (unos omega-3 masnih kiselina), kontrolu sistemske terapije, alergije i primenu preparata vetačkih suza bez konzervansa.

Drugi stadijum obuhvata terapijske mere sprovedene u prvom stadijumu, kojima se ako su neadekvatne, dodaju veštačke suze bez konzervansa u toku dana, gelova i masti uveče, antiinflamatorna, antiapoptotična terapija, sekretagogi.

Treći stadijum bez promena na kopcima obuhvata terapijske mere u okviru prethodnog stadijuma koje se ako su neadekvatne, upotpunjuju još primenom peroralno tetraciklina, autolognih seruma nakon kontrole inflamacije, a od operativnih metoda lečenja okluzija punktuma/kanalikula.

Četvrti stadijum obuhvata, ako su terapijske mere iz prethodnog stadijuma neadekvatne, još i primenu vitamina A lokalno, hidrofилnih sočiva, vlažnih komora, acetilcisteina i od operativnih metoda lečenja kauterizacija punktuma i tarzorafija [8].

Ovaj stepenast tretman suvog oka grupe svetskih eksperata DEWS-a, zasnovan je na pretpostavci da se etiološki orijentisane strategije lečenja suvog oka nisu pokazale tako korisnim, zbog čega se sa napredovanjem bolesti stepenasto uvećava broj upotrebljenih modaliteta lečenja. Međutim, ogroman spektar etiologija

suvog oka i individualnost pacijenata ne upućuje na univerzalno terapijsko rešenje problema suvog oka. Zato je za primenu adekvatne terapije suvog oka neophodno poznavanje svih postojećih nefarmakoloških (ekspresija Meibomovih žlezda, komprese i higijena rubova kapaka, opstrukcija lakrimalnih punktuma, tarzorafija, indukovana ptoza, kontaktna sočiva, vlažna komora, modifikacija lokalnih klimatskih faktora i promena navika tokom rada) i svih postojećih farmakoloških modaliteta terapije [28]. U osnovi terapije suvog oka su veštačke suze, kombinovane sa antiinflamatornom terapijom i okluzijom lakrimalnih punktuma, kao drugom i trećom linijom terapijskih mera.

Preparati veštačkih suza su izotonični rastvori izbalansirane količine različitih soli, kompatibilni sa suznom tečnošću, sa zadatkom ublažavanja i otklanjanja simptoma suvog oka. Doziraju se na 4 do 6 sati u zavisnosti od izraženosti simptoma. Glavni nedostaci veštačkih suza su preosetljivost na upotrebljeni konzervans i kratko vreme trajanja njihovog dejstva. Proizvodnja preparata veštačkih suza bez konzervansa, jednodoznih preparata zapremine 0,3 do 0,7 ml [29], kao i formulisanje uljanovodenih emulzija koje su mnogo efikasnije u redukciji evaporacije suza [30], pokušaji su rešenja nedostataka preparata veštačkih suza.

Uz preparate veštačkih suza mogu se koristiti još i: *inserti veštačkih suza (Lacrisert®)* – napravljeni od fiziološki inertnih supstancija, aplikuju se jednom, po potrebi dva puta dnevno u donji forniks, produžavaju vreme pucanja prekornealnog suznog filma, smanjuju i usporavaju progresivna pogoršanja vida. *Gelovi za oči tipa lubrikansa* većeg su viskoziteta u odnosu na kapi, homogeni su polučvrsti preparati koji obično sadrže rastvorenu ili dispergovanu jednu/više aktivnih supstancija u pogodnoj hidrofilnoj ili hidrofobnoj podlozi (*Solcoseryl®*, *Gel sa Dexapanthenolom 5%*, *Corneregel®*). *Masti za oči tipa lubrikansa* dužim zadržavanjem na oku u odnosu na veštačke suze doprinose boljem integritetu vodene i mukozne komponente prekornealnog suznog filma. Tope se na telesnoj temperaturi, mešaju sa suzama, a zbog vazelina, lanolina i mineralnih ulja generalno su predviđeni za upotrebu pre spavanja, jer zamućuju vid (*Dry eyes®*, *Duratears naturale®*, *Lubri tears®*, *Hypotears®*, *Lacri-lube®* [29]).

Kako je hronično suvo oko rezultat kombinovanog procesa oslobađanja citokina i receptora medijatorskih inflamatornih procesa koji pogađaju suznu žlezdu – acinuse i duktuse, zatim poremećaja suznog filma i narušavanja homeostaze okularne površine [31], terapija suvog oka uključuje i antiinflamatorne lekove. Lokalno primenjeni kortikopreparati (fluorometolon i loteprednol) treba da redukuju ranu inflamaciju kod sindroma suvog oka redukcijom nivoa hemotaksnog citokina IL-8 konjunktivalnog epitela [28,32]. Primenjeni kontrolisano, efikasni su kod umereno teških i teških oblika suvog oka. Od lokalnih nesteriodnih antiinflamatornih lekova (NSAID), jednomesečni tretman *0,1% rastvorom diklofenaka* i *0,1% indometacina* može uspešno da smanji diskomfor simptoma kod pacijenata sa SS [32,33]. Primenjuju se prve dve nedelje 4 puta, a zatim ponavljani

tretmani svake 2 nedelje neprekidno [34]. Saopštena su i neželjena dejstva diklofenaka na rožnjaču. Odnose se na redukciju kornealne senzitivnosti kako kod zdravih tako i kod pacijenata sa suvim okom [35], koje uz smanjenje refleksnog suzenja može dovesti do keratolize, čak i perforacije rožnjače [28].

Nova era u lečenju srednje teške i teške forme suvog oka započela je uvođenjem oftalmološke emulzije *Cyclosporin A (CsA)* od 2002. godine [36]. Antiapoptični lekovi poput ciklosporina A, inhibiraju mitohondrijalni put apoptoze [23]. Prednosti lokalne terapije ovim imunomodulatorom su bezbednost, dobra tolerancija, signifikatno ublažavanje simptoma i okularnih znakova suvog oka, smanjenje efekata bolesti koje su u vezi sa vidnom funkcijom [12] i povećana produkcija prirodnih suza [37]. CsA se koristi u koncentraciji od 0,05%, 0,1%, 0,2% i 0,4% (najčešće 0,05%). Primenjen samostalno ili u kombinaciji sa lokalnim kortikosteroidima, 2 puta dnevno, i veštačkim suzama, bez konzervansa, zaustavlja progresiju hroničnog suvog oka kod nekih pacijenata, a oboleli su bar godinu dana bez simptoma i znakova bolesti [38]. Kombinacija CsA 0,05% 2 puta dnevno (*Restasis®*) i veštačkih suza minimalno 1x dnevno (*Refresh Tears®*), predstavlja kompatibilan izbor konkomitantne terapije sa zadovoljavajućim rezultatima [39].

Od antibiotika koji redukuju inflamaciju i poboljšavaju produkciju lipida u sindromu suvog oka koriste se lokalno *Bacitracin polymyxin B®* ili *tetraciklinske masti*. Zajedno sa niskim dozama *doxycyclina*, smanjuju viskoznost prirodno sekretovanih ulja nakon 6 do 8 nedelja lečenja. Osnove dejstva peroralnih tetraciklina u lečenju suvog oka bile bi smanjenje nivoa proinflamatornih citokina TNF α i IL-1, tj. smanjenje hemotakse neutrofila i smanjena aktivnost MMP, tj. antikolagenolitička aktivnost. Kod 30 do 50% pacijenata sa rozacea blefaritisom kombinacija peroralnih tetraciklina i ekspresija Meibomovih žlezda dala je zadovoljavajuće rezultate [28].

Antiinflamatorni efekat ima i terapija suvog oka autolognim serumom. Ova jednostavna, jeftina terapijska mogućnost, efikasna je kod teških oblika suvog oka i hemijskih povreda oka [28]. Autologni serum u lečenju suvog oka prvi pominju Fox i saradnici 1984. godine [40]. Primena autolognih seruma opravdana je zbog prisustva esencijalnih komponenti suza poput EGF, TGF- β 1, HGF, fibronektina, lizozima, imunoglobulina, vitamina A i E odgovornih za proliferaciju, diferencijaciju i sazrevanje epitelnih ćelija oka, a kojih inače nema u rastvorima veštačkih suza [40–45]. Za pripremu se uzima venepunkcijom 40 ml krvi obolelog i centrifugira 5 minuta na 1 500 obrtaja. Serum se zatim odvoji u sterilnim uslovima i razblažen odgovarajućim rastvorom (fiziološki rastvor ili Sol. Ringer) pripremi kao 20% rastvor. Ovako pripremljen je najpogodnijeg viskoziteta, optimalne koncentracije faktora rasta i vitamina A, a zbog lizozima i imunoglobulina ima i antimikrobna dejstva. Pakuje se u bočice od 5 ml sa UV zaštitom (zbog razgradnje vitamina A) i čuva u frižideru na -4° C. Koristi se 6-10 puta dnevno, zajedno sa rastvorom veštačkih suza bez

konzervansa i rastvorom hijaluronske kiseline 4 puta dnevno, eventualno još u kombinaciji sa zaštitnim naočarama kod teških formi suvog oka [29,44].

Da autologni serum poboljšava stanje konjunktive kod pacijenata sa suvim okom (Jirsova K, Hrdlickova E, Alfakih A, et al., 2008) pokazali su i rezultati IC konjunktive, koji potvrđuju bolju regulaciju funkcije peharastih ćelija i ekspresiju mucina, dokumentovane objektivnim testovima boljenja u kliničkim studijama (Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Tsubota K, 2006) [46].

Analogno upotrebi autolognog seruma, bezbedna je i korisna primena seruma umbilikalne vrpce u vidu kapi za oči. Koristi se u terapiji teške forme suvog oka u SS, perzistentih epitelnih defekata, neurotrofne keratopatije, gornjeg limbičnog keratitisa, rekurentnih kornealnih erozija, graft-versus-host bolesti. Smatra se čak mnogo efikasnijom terapijom u odnosu na terapiju kapima autolognog seruma. Doprinosi sem smanjivanju tegoba suvog oka, poboljšanju keratoepiteliopatije u teškoj formi suvog oka, povećanoj gustini peharastih ćelija u SS [47-49].

Saopšteni su i pokušaji terapije autolognom plazmom bogatom krvnim pločicama (*autologous platelet-rich plasma* – PRP) koja se takođe pokazala kao veoma efikasna u regeneraciji tkiva i zarastanju rana uopšte, pa i u tretmanu pacijenata sa značajno suvim okom [50].

Postoji i grupa lekova koji se rede koriste u terapiji suvog oka, bilo zbog toga što se nisu pokazali kao dovoljno delotvorni ili zbog svojih neželjenih dejstava ili zbog limita koje nameće finansijska sposobnost pacijenata u našim uslovima. Među njima su: *kapi za oči sa vitaminom A* – rastvori slični veštačkim suzama koji pored ostalih sastojaka sadrže i retinol, alkoholnu formu vitamina A. Kako kornealni epitel putem suza dobija potrebne količine vitamina A, terapijski efekat ovih preparata sastojao bi se u regeneraciji peharastih ćelija i povećanju produkcije mucina [28]. *Mukolitici* – acetilcistein N-acetil je derivat prirodne amino kiseline L-cisteina, koji kida disulfidne veze u mukusu, smanjuje viskozitet mukusa, razara mucinske molekule, rastapa kornealne filamente i oslobađa mukoidne plakove (*Ilube®* i *Mucomyst®*). Koriste se 4 puta dnevno. Iako odgovorni

za stabilnu, hidrofilnu, kornealnu površinu i povećano vlaženje rožnjače, u praksi se nisu pokazali kao najdelotvorniji [30]. *Sekretagogi*, među njima *pilocarpin®* primenjen *per os* ili *elodoin®* lokalno, mogu da stimulišu suznu žlezdu na produkciju suza [40,51,52]. Neželjeni efekti sistemske primene pilokarpina razlog su da je oko 15% pacijenata napustilo kontrolisano istraživanje terapije ovim holonergikom, makar u Srbiji sa njihovom upotrebom nema nikakvog iskustva [28]. *Esencijalne masne kiseline* (omega-3 i omega-6) pokazale su izvesnu delotvornost u pogledu smanjenja simptoma i poboljšanju objektivnog nalaza u okviru terapije suvog oka [28].

Preparatima veštačkih suza u kombinaciji sa pravovremenom antiinflamatornom terapijom kontrolišu se simptomi bolesti suvog oka, usporava tok prirodne progresije bolesti i sprečavaju teške komplikacije. Kombinacijom navedenih terapijskih mogućnosti oftalmolog u svakodnevnom radu treba da ostvari osnovni cilj prevencije progresije suvog oka – prekid ciklusa stimulacije površine oka/imunog sistema. Individualnost pacijenata i široka paleta etioloških faktora suvog oka, uputiće nas na izbor i odgovarajući redosled ponuđenih terapijskih opcija.

Zaključak

Narušena homeostaza suznog filma održavana delikatnim hormonalnim i neurološkim mehanizmima dovodi do poremećaja lakrimalne funkcije i pokreće kaskadu ćelijskih reakcija u kojima su inflamacija i apoptoza ćelija blisko povezane. Suvo oko ili sindrom disfunkcije suza, multifaktorijalna je bolest populacije širom sveta i može umnogome da redukuje kvalitet života pacijenata. Poznavanje patofiziologije suvog oka u osnovi je njegove pravilne terapije. Terapijski algoritam u skladu je sa klasifikacijom bolesti suvog oka. Adekvatna terapija suvog oka obuhvata primenu farmakoloških i nefarmakoloških modaliteta terapije. U osnovi je primena veštačkih suza bez konzervansa u toku dana, gelova, eventualno masti uveče, pravovremena lokalna antiinflamatorna terapija, kako bi se prevenirala progresija suvog oka, uz edukaciju obolelih i savet za modifikovanjem faktora okoline.

Literatura

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute: industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
- Brewit H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S199-202.
- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Lee MS, Chuck RS, McDonnell PJ, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
- Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
- Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Reza Dana M. Prevalence of dry eye syndrome Among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
- Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44.
- Chia EM, Franzco PM, Rochtchina E, LeeAJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31:229-32.
- Wilson SE, Stulting RD. Agreement of physician treatment practices with the International task force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 2007;26:284-9.
- Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S 203-10.
- Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004;78:379-88.

11. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of the dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
12. Tu EY, Rheinstrom S. Dry eye In: Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2004. p. 520-5.
13. Records RE. The tear film. In: Duan's ophthalmology CD-ROM edition: physiology of the eye and visual system in foundations of clinical ophthalmology. Vol 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
14. Dartt DA. Interaction of EGF family growth factors and neurotransmitters in regulating lacrimal gland secretion. *Exp Eye Res* 2004;78:337-45.
15. Spurr-Michaud S, Pablo Argu'eso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res* 2007;84:939-50.
16. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S 211-20.
17. Bedrossian EH, jr. The lacrimal system. In: Duan's ophthalmology. CD-ROM Edition: ocular anatomy, embryology and teratology in foundations of clinical ophthalmology. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
18. Štriga M. Fiziologija oka. Čupak K, i sar. *Oftalmologija*. Zagreb: Jumena; 1988. str. 114-8.
19. Zylbererg C, Seahen V, Ponomareva O, Vellala K, Deivy M, Azzaralo AM. Estrogen up regulation of metalloproteinase -2 and -9 expression in rabbit lacrimal glands. *Exp Eye Res* 2007;84:1-13.
20. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Expression of human β -defensins in conjunctival epithelium: relevance to dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3795-801.
21. Dartt DA. Regulation of lacrimal gland secretion by neurotransmitters and the EGF family of growth factors. *Exp Eye Res*. 2001;73:741-52.
22. Kanski JJ. The dry eye. In: *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. 5th ed. London: Butterworth Heinemann; 2003. p. 137-8.
23. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005;113:101-13.
24. Živković S, Zlatanović G, Stanković-Babić G, Jovanović P, Katić V. Nova saznanja o Sjögrenovom sindromu. *Acta Med Median* 2001;5:23-30.
25. Hori Y, Argueso P, Spurr-Michaud S, Gipson IK. Mucins and contact lens wear. *Cornea* 2006;25:176-81.
26. Golubović S. Dijagnostika suvog oka. *Acta Clin* 2008;8(2): 43-9.
27. Vujković V, Mikač G, Kozomora R. Distribucija i gustina peharastih ćelija u konjunktivi. *Med Pregl* 2002;55(5-6):195-200.
28. Stojković M. Terapija suvog oka. *Acta Clin* 2008;8(2): 84-97.
29. Glavonić A. Pregled preparata u terapiji poremećaja funkcije oka (specijalistički rad). Beograd: Farmaceutski fakultet; 2003.
30. Khanal S, Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA. Effect of an oil-in-water on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. *Cornea* 2007;26(2):175-81.
31. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42.
32. Hong S, Kim T, Chung SH, Kim EK, Seo KY. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23(1):78-82.
33. Aragona P, Ferreri F, Mubrici M, Amico V, Cro MG, Giuffrida S. Effects of treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:E-Ab. 692.
34. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mubrici M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye* 2005;19(5):535-9.
35. Aragona P, Di Pietro R. Is it safe to use topical NSAIDs for corneal sensitivity in Sjögren's syndrome patients? *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(1):33-43.
36. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and Safety of Cyclosporin A Ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
37. Trattler W, Katsev D, Kerney D. Self-reported compliance with topical cyclosporine emulsion 0,05% and onset of the effects of increased tear production as assessed through patient surveys. *Clin Ther*. 2006;28(11):1848-56.
38. Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology* 2007;114(1):76-9.
39. Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye Contact Lens* 2006;32(1):21-6.
40. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1467-74.
41. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5.
42. Calonge M. The Treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 2):S227-39.
43. Lui L, Hartwig D, Harloff S, Heminghaus, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(7):706-14.
44. Creuzot-Garcher C, Lafontaine PO, Brignole F, Pisella P, d'Athis P, Bron A, et al. Treating severe dry eye syndromes with autologous serum. *J Fr Ophthalmol* 2004;27(4):346-51.
45. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders. A literature review and recommendations for their application. *Ophthalmologie* 2002;99(12):949-59.
46. Mahajan PS. Autologous serum in eye disorders. *JK Science* 2009;11(3):111-3.
47. Yoon KC, Im SK, Park YG, Jung YD, Yang SY, Choi J. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Corena* 2006;25(3):268-72.
48. Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Park YG, Kim HJ, Choi J. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus - host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(4):231-5.
49. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144:86-92.
50. Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res*. 2007;39(3):124-9.
51. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1204-7.
52. Papas AS, Fernandez MM, Castano RA, Gallagner SC, Trivedi M, Scrotriya R. Oral pilocarpine for symptomatic relief of dry mouth and dry eyes in patients with Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:973-8.

Summary

Introduction

Dry eye disease or dysfunctional tear syndrome is among the most frequently established diagnoses in ophthalmology. It can be defined as a disorder of the tear film resulting in changes in the ocular surface.

Mechanisms in development of dry eye disease

There are many factors causing dry eye and they can be related to deficiency in any of the components of the tear film. It has been suggested that dry eye is an inflammatory disorder that affects the ocular surface and lacrimal gland. Inflammation is the most important mechanism of corneal and conjunctival cell damage, which is responsible for the symptoms and signs of ocular surface pathology. Hormonal imbalance (particularly an-

drogens), neural dysfunction, increased levels of pro-inflammatory cytokines and loss of immune homeostasis of the lacrimal gland and ocular surface could be possible mechanisms in the pathogenesis of dry eye disease.

Discussion

The aim of this paper was to review the advances in the pathogenesis and management of the dry eye disease. The appropriate dry eye treatment presupposes knowledge of all existing pharmacologic and non-pharmacologic therapeutic modalities. The mainstay of therapy is still artificial tears, with anti-inflammatory therapy and punctual occlusion therapy as second and third line therapies.

Key words: Dry Eye Syndromes; Quality of Life; Signs and Symptoms; Diagnosis; Therapeutics; Ophthalmic Solutions

Rad je primljen 16. VII 2008.

Prihvaćen za štampu 14. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:11-12:793-800.