

Sorazmerje med indeksom bolezni očesne površine in znaki suhega očesa

Correlation between ocular surface disease index and dry eye signs

Alenka Lavrič, Brigita Drnovšek Olup

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1525
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Alenka Lavrič, dr.
med., Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1525
Ljubljana

Ključne besede:

suho oko, indeks bolezni
očesne površine, znaki
suhega očesa, simptomi
suhega očesa, sorazmerje

Key words:

dry eye, ocular surface
disease index, dry eye
signs, dry eye symptoms,
correlation

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 1-104-10

Prispelo: 26. feb. 2009,
Sprejeto: 25. jul. 2009

Izvleček

Izhodišča: Suho oko je multifaktorska bolezen solz in očesne površine, ki vodi do simptomov nelagodja, motenj vida in nestabilnosti solznega filma z možnostjo poškodbe očesne površine. Namen raziskave je bilo preučiti povezavo med indeksom bolezni očesne površine (OSDI) in znaki suhega očesa.

Metode: Trideset bolnikov s suhim očesom smo prosili, da izpolnijo vprašalnik OSDI, ki je standardiziran inštrument za oceno simptomov suhega očesa. Vsi bolniki so imeli poprej postavljeno diagnozo suhega očesa na podlagi Schirmerjevega testa 1 (< 10 mm) in subjektivnih simptomov. Znake suhega očesa smo ocenili s fluoresceinskim časom razpoka solznega filma (FTBUT), Schirmerjevim testom 1, barvanjem roženice s fluoresceinom, barvanjem očesne veznice z lizaminsko zelenim barvilom in merjenjem intervala med mežikanjem (IBI). Vse teste smo izvedli v enem dnevu. Za oceno povezave med OSDI in znaki suhega očesa smo uporabili koeficiente korelacije po Spearmanu.

Rezultati: Med OSDI in znaki suhega očesa ni bilo statistično pomembne korelacije.

Zaključki: Rezultati naše raziskave so pokazali slabo povezanost med simptomi suhega očesa in znaki. Za razumevanje odnosa med subjektivnimi simptomi in kliničnimi testi suhega očesa pa so potrebne nadaljnje raziskave z večjim številom bolnikov.

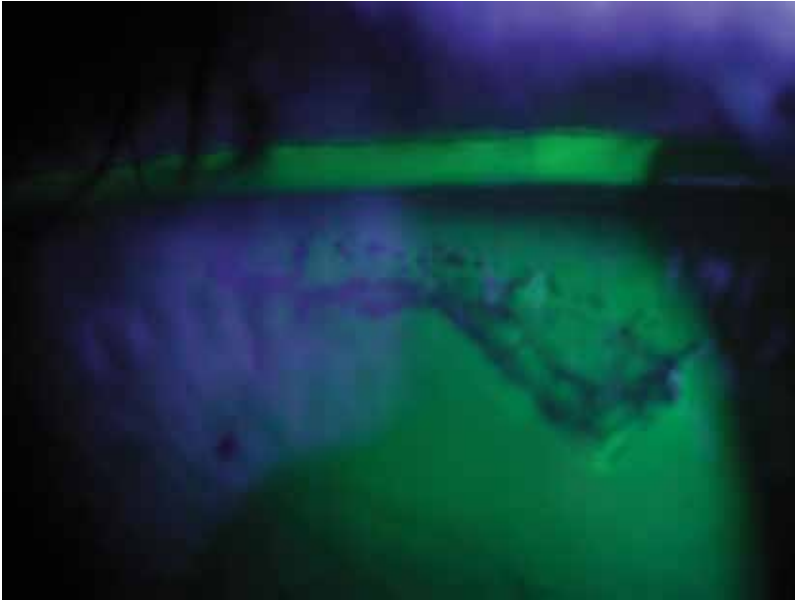
Abstract

Background: Dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. The purpose of the research was to examine the relation between Ocular Surface Disease Index (OSDI) and dry eye signs.

Methods: Thirty dry eye patients were asked to fill OSDI questionnaire, which is a standardised instrument for dry eye symptom evaluation. All patients were previously diagnosed with dry eye disease on the basis of an abnormal Schirmer's test 1 result (< 10 mm) and subjective symptoms. Dry eye signs were assessed by fluorescein tear break-up time (FTBUT), Schirmer's test 1, corneal fluorescein staining, lissamine green staining and inter blink interval (IBI). All clinical tests were performed on the same day. Spearman correlation coefficients were used to evaluate the correlation between OSDI and dry eye signs.

Results: There was no statistically significant correlation between OSDI and dry eye signs.

Conclusions: The results of our study showed poor association between dry eye symptoms and signs. Further studies with larger number of patients have to be done to understand the relationship between subjective symptoms and clinical tests in dry eye disease.



Slika 1: Fluoresceinski razpok solznega filma.

Uvod

Sindrom suhega očesa se nanaša na zelo heterogeno skupino motenj očesne površine. Razdelimo ga lahko na dve široki etiološki kategoriji: suho oko zaradi zmanjšane tvorbe solz in suho oko zaradi povečanega izhlapevanja solz. V vsako od teh dveh kategorij uvrščamo številne podskupine. Zaradi pomanjkanja enotnosti glede opredelitve bolezni ter zaradi odsotnosti univerzalnega diagnostičnega testa sta postavitev diagnoze in klasifikacija včasih težavna. Znano je, da so simptomi suhega očesa zanesljivejši od rezultatov kliničnih testov za suho oko, saj je ponovljivost kliničnih testov nizka.¹ Kljub vedno širšemu znanju o tej pogosti bolezni še vedno ostajajo nasprotja glede pravilne interpretacije diagnostičnih testov in simptomov ter njihovi povezanosti. Namen naše raziskave je bil preučiti povezavo med simptomi in znaki suhega očesa.

Metode

Preiskovanci

V študijo smo vključili trideset bolnikov prostovoljcev s suhim očesom. Preiskovanci so imeli predhodno postavljeno diagnozo suhega očesa na podlagi simptomov in meritve izločene količine solz s Schirmerjevim testom 1 (manj kot 10 mm). Izključeni so bili bolniki z infekcijskim konjunktivitisom in okužbo nazolakrimalnega drenažnega siste-

ma. Od vseh sodelujočih smo pridobili oza-veščeno soglasje.

Bolnike smo prosili, da izpolnijo vprašalnik o suhem očesu, nato pa smo s kliničnimi testi ocenili znake suhega očesa.

Ocena simptomov suhega očesa z Indeksom bolezni očesne površine²

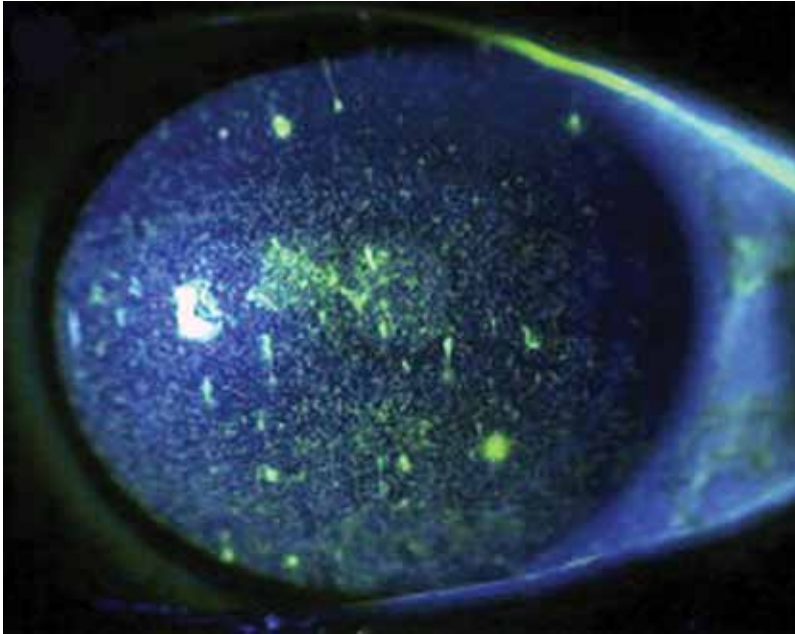
Preiskovanci so izpolnili vprašalnik z 12 vprašanji o pogostosti različnih simptomov draženja očesa in sprožilnih dejavnikih iz okolja (Ocular Surface Disease Index[®]). Vsak odgovor smo točkovali od nič do štiri, na koncu smo točke sešteli. Stopnjo bolezni očesne površine smo ocenili na podlagi lestvice od nič do sto, kjer višja stopnja predstavlja večjo prizadetost. Priloga 1: vprašalnik OSDI[®].

Ocena znakov suhega očesa

Znake suhega očesa smo ocenili s kliničnimi testi po sledečem zaporedju (zaporedje testov predlagano po Bronu, 1997):³ merjenje intervala med mežikanjem (IBI), fluoresceinski čas razpoka solznega filma (FT-BUT), barvanje roženice s fluoresceinom, Schirmerjev test 1, barvanje očesne veznice z lizaminsko zelenim barvilom. Zaporedje in primerni časovni intervali med testi so pomembni zaradi učinkovanja vsakega testa na tistega, ki mu sledi. Na ta način smo se izognili verjetnosti, da bi dobili napačne oziroma zavajajoče rezultate. Med barvanjem očesne površine s fluoresceinom in Schirmerjevim testom 1 smo počakali 10 minut (interval počitka za drenažo). Ostale teste smo izvedli brez časovnega intervala počitka. Opisani testi si sledijo po zaporedju kot so bili opravljeni.

Interval med mežikanjem (Inter-blink interval, IBI)

Preiskovanca smo prosili, naj gleda naravnost in naj normalno mežika. Šteli smo, kolikokrat pomežikne v eni minuti in iz rezultata izračunali povprečni interval med mežikanjem. Preiskavo smo izvedli vedno v isti sobi, pri naravni svetlobi. Na ta način smo se poskušali izogniti vplivu okolja na mežikanje (temperatura in vlažnost okolja, močna svetloba, prepih).



Slika 2: Barvanje roženice s fluoresceinom.

Ocena stabilnosti solznega filma (FTBUT)

V spodnji forniks očesa smo z mikropipeto (Gilson, Pipetman®P) nakapali 5 µl 1-odstotnega fluoresceina. Preiskovanca smo prosili, naj trikrat pomežikne in nato odpre oči. Nato smo mu naročili, naj ne mežika več in naj drži oči odprte. S špranjsko svetilko v kobaltno-modrem filtru in pri 16-kratni povečavi smo opazovali obarvanost solznega filma z barvilom in merili čas od zadnjega pomežika do pojava prve temne lise (Slika 1). Svetlobni žarek špranjske svetilke je bil širok 5 mm in visok 10 mm. Test smo ponovili trikrat za vsako oko posebej in zabeležili povprečje.

Barvanje očesne površine s fluoresceinom

Uporabili smo 10 µl 1-odstotni fluorescein Na. Po aplikaciji barvila smo s špranjsko svetilko v kobaltno-modrem filtru in pri 16-kratni povečavi opazovali prisotnost zelenega obarvanja (Slika 2). Za oceno obarvanosti roženice smo uporabili lestvico National Eye Institute/Industry Workshop (1995).⁴ Površino roženice smo navidezno razdelili na pet delov (superiorni, inferiorni, nazalni, temporalni in centralni del) in ocenili stopnjo obarvanosti, od nič do tri, v vsakem delu posebej. Nato smo vrednosti

sešteli. Vrednosti, višje od tri (najvišja vrednost je 15), so patološke.

Schirmerjev test 1

V spodnji forniks na mejo med srednjo in temporalno sredino smo vstavili filtrirni papirček. Bolniku smo naročili, naj mirno gleda naravnost in naj ne premika oči. Po 5 minutah smo odčitali dolžino navlažitve v milimetrih.

Barvanje očesne površine z lizamin zelenim

V spodnji forniks smo z mikropipeto kanili 10 µl 1-odstotnega zelenega barvila lizamin. Čez štiri minute smo ocenili intenziteto obarvanosti po van Bijsterveldovem točkovnem sistemu,⁵ ki vrednoti intenziteto obarvanja v stopnji od 0 do 3 na treh področjih: nazalna konjunktiva, temporalna konjunktiva in roženica (Sliki 3 in 4). Največje število točk je devet. Vrednosti, enake ali višje od 4, so značilne za suho oko. Pri tem smo uporabili špranjsko svetilko pri 16-kratni povečavi.

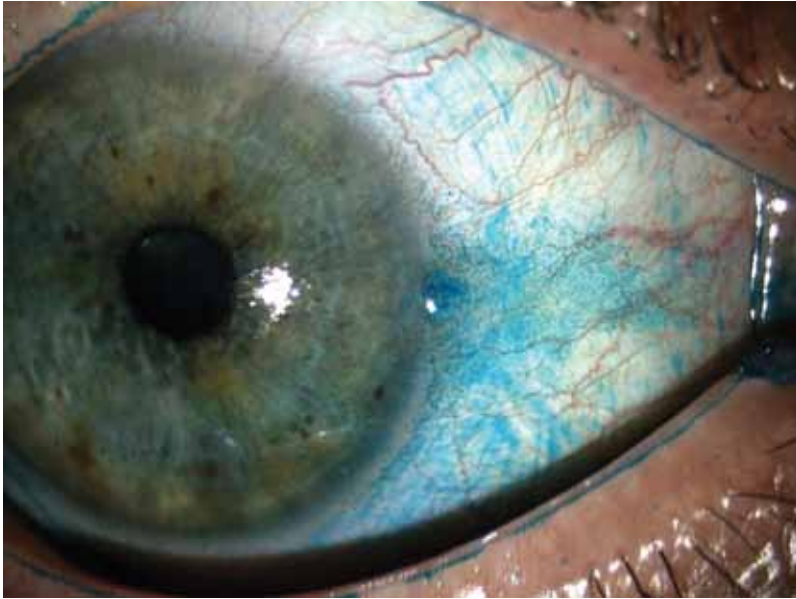
Statistične metode

Za analizo podatkov smo uporabili statistični program SPSS verzijo 13,0. Za statistično pomembnost smo privzeli vrednost $p < 0,05$. Zaradi majhnega števila enot in ker večina spremenljivk ni bila normalno porazdeljenih, smo za oceno povezave med OSDI in znaki suhega očesa uporabili koeficient korelacije po Spearmanu.

Rezultati

Osnovne značilnosti bolnikov

Pregledali in ocenili smo 30 bolnikov, 24 žensk in 6 moških. Suho oko zaradi zmanjšane tvorbe solz smo diagnosticirali pri 24 bolnikih (80 %), primarni Sjögrenov sindrom pri 3 bolnikih (10 %), sekundarni Sjögrenov sindrom pri enem bolniku. Ena bolnica je imela okvaro obraznega živca (Bellova pareza) in ena bolnica je imela kronično očesno bolezen presadka proti gostitelju po alogeni transplantaciji kostnega mozga (Tabela 1).



Slika 3: Barvanje veznice z zelenim barvilom lizamin.

Starost bolnikov je bila med 27 in 82 let. Povprečna starost bolnikov, vključenih v raziskavo, je bila $56,6 \pm 14,7$ let.

Simptomi in znaki suhega očesa

Indeks bolezni očesne površine je bil med 16,66 in 90,0 s povprečno vrednostjo 56,78 točk (na lestvici med 0 in 100, kjer 0 predstavlja zdravo očesno površino, 100 pa hudo obliko suhega očesa).

Znake suhega očesa smo ocenili s kliničnimi testi, povprečne vrednosti so prikazane v Tabeli 2.

Sorazmerje med Indeksom bolezni očesne površine in znaki suhega očesa

Tabela 3 prikazuje povezavo med OSDI in znaki suhega očesa. Kot je razvidno iz tabele, ni značilnega sorazmerja med Indeksom bolezni očesne površine in posameznim znakom suhega očesa.



Slika 4: Van Bijsterveldova shema.

Razpravljanje

Večina bolnikov, ki smo jih na podlagi meril vključili v našo študijo, so bile bolnice s povprečno starostjo 56 let. Tudi vse večje epidemiološke študije o suhem očesu⁶⁻¹² so pokazale, da sta ženski spol in starost glavna dejavnika tveganja za pojav suhega očesa. Več kot 90 % bolnikov s Sjögrenovim sindromom, ki predstavlja glavni vzrok suhega očesa zaradi zmanjšane produkcije solz, so ženske. Prav tako se disfunkcija Meibomovih žlez in suho oko zaradi povečanega izhlapevanja solz pogosto pojavi v menopavzi in starosti. Spol in spolni hormoni imajo torej pomemben vpliv na solzno in Meibomove žleze ter na patogenezo suhega očesa.¹³

Simptome smo ocenili na podlagi vprašalnika, in sicer z Indeksom bolezni očesne površine. OSDI je v uporabi od leta 2000, ko je bila objavljena študija, da je zanesljiv in učinkovit parameter za oceno stopnje bolezni in prizadetosti očesne površine.¹⁴ V naši raziskavi je opazen je velik razpon OSDI med 16,66 in 90,0 točkami s povprečno vrednostjo 56,78 točk. Stopnja bolezni očesne površine pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, se je torej močno razlikovala (od zelo hude do blage oblike suhega očesa).

Povprečne vrednosti vsakega izmed znakov so bile zunaj normalnih mej. Povprečna vrednost FTBUT je bila 3,64 sekund; vrednosti pod 10 sekund predstavljajo nestabilni solzni film.^{15,16} Prav tako so bile povprečne vrednosti barvanja očesne površine s fluoresceinom in zelenim barvilom lizamin značilne za suho oko, saj so bile višje od štirihi točk. Povprečna vrednost Schirmerjevega testa 1 je bila 5,68 mm; vrednosti med 5 in 10 mm so mejne, pod 5 mm pa so značilne za suho oko.^{4,17} Povprečni interval med mežikanjem traja pri zdravem človeku okoli 5 sekund,^{18,19} medtem ko je pri bolnikih s suhim očesom nižji. V naši raziskavi je bil torej krajši od normalnega. Mežikanje je močno povezano s stanjem očesne površine in z okoljem (vlažnost, temperatura, pretok zraka, osvetlitev).¹⁸ Nanj vplivajo številni dejavniki, kot so sistemska zdravila, starost, vizualne naloge, emocionalno stanje. Bolniki s suhim očesom in normalno občutljivostjo roženice mežikajo dvakrat pogosteje od

Tabela 1: Osnovna očesna diagnoza.

Diagnoza	Število bolnikov (%)
Keratokonjunktivitis sicca	24 (80,0 %)
Primarni Sjögrenov sindrom	3 (10,0 %)
Sekundarni Sjögrenov sindrom	1 (3,3 %)
Očesna bolezen presadka proti gostitelju	1 (3,3 %)
Bellova pareza	1 (3,3 %)

zdravih oseb.¹⁸ Vsi dejavniki, ki povečujejo očesno nelagodje, sprožijo nadomestne mehanizme, ti pa povzročijo pogostejše mežikanje in na ta način zmanjšajo nadaljnjo poškodbo očesne površine.

Naša raziskava je pokazala, da sorazmerje med simptomi in znaki suhega očesa ne obstaja. V literaturi je objavljenih sorazmerno malo študij, ki preučujejo sorazmerje med simptomi in znaki suhega očesa. Večina

Tabela 2: Povprečne vrednosti kliničnih testov za suho oko.

Klinični testi	Povprečne vrednosti
Fluoresceinski čas razpoka solznega filma	3,64 ± 2,23 sekund
Barvanje roženice s fluoresceinom	4,08 ± 4,13 točk
Barvanje konjunktive z lizamin zelenim	5,34 ± 2,58 točk
Schirmerjev test 1	5,68 ± 3,23 mm
Interval med mežikanjem	3,14 ± 1,31 sekund

od njih ni pokazala povezanost,²⁰⁻²² kar je v skladu z našimi rezultati, čeprav so v opisanih raziskavah za oceno simptomov uporabljali različne vprašalnike. Objavljeni sta dve študiji, v katerih so za oceno simptomov uporabili OSDI. Barboza s sodelavci opisuje šibko sorazmerje z OSDI in kliničnimi testi

Tabela 3: Spearmanovi korelacijski koeficienti.

	OSDI
Fluoresceinski čas razpoka solznega filma	-0,062 (0,64)
Barvanje roženice s fluoresceinom	-0,177 (0,18)
Barvanje konjunktive z lizamin zelenim	-0,468 (0,08)
Schirmerjev test 1	0,103 (0,44)
Interval med mežikanjem	-0,010 (0,96)

OSDI – Ocular surface disease index / Indeks boleznih očesne površine
P vrednost (v oklepajih)

pri 17 bolnikih s Sjögrenovim sindromom.²³ Druga študija, opravljena na 68 bolnikih, prav tako ni pokazala povezanosti z OSDI in Schirmerjevim testom 1, opisuje pa inverzno sorazmerje med OSDI in FTBUT.²⁴

Pomankljivosti naše raziskave sta majše število bolnikov ter ohlapni vključitveni dejavniki, ki so vključevali le Schirmerjev test 1 in simptome suhega očesa. Naši bolniki so predstavljali širok spektrum bolezni, od blage do hude oblike, in niso bili razvrščeni v podskupine suhega očesa (suho oko zaradi zmanjšane produkcije solz ali povečanega izhlapevanja solz), kar bi lahko vplivalo na rezultate. Tretja pomanjkljivost je, da je bila raziskava nemaskirana ter je oceno simptomov in znakov izvedel en preiskovalec. Poznavanje osnovne bolezni (npr. Sjögrenov sindrom) in simptomov bi lahko vplivalo na oceno kasneje izvedenih kliničnih testov. Prednost naše študije v primerjavi z objavljenimi v literaturi je, da smo poskušali upoštevati vse dejavnike, ki lahko vplivajo na dobljene rezultate pri kliničnih študijah o suhem očesu. Pomembno je zaporedje testov, ki jih izvajamo. Najprej smo na bolnikih izvedli neinvazivne teste (meritev IBI) in šele nato invazivne (barvanje očesne površine z barvili). Poleg tega so pomembne tehnike barvanja, koncentracija in volumen barvila ter uporaba uveljavljenih točkovnih sistemov za oceno obarvanja očesne površine.^{4,25} Previsoka koncentracija ali prevelik volumen barvila lahko povzročita destabilizacijo solznega filma. Obratno pa nezadostna koncentracija ali volumen barvila vodi v šibko obarvanje očesne površine, ki ga lahko spregledamo. Velika večina objavljenih študij nima zapisanih podatkov o koncentraciji in količini uporabljenega barvila. Prav zaradi teh razlik so študije med seboj težko primerljive.

Zakaj prihaja do nesorazmerja med znaki in simptomi suhega očesa, še ni popolnoma pojasnjeno. Ena od možnih razlag je ta, da se pri bolnikih s suhim očesom progresivno znižuje občutljivost roženice preko vnetnih citokinov v solznem filmu ali okvare v interakciji med lokalnim epitelom in kornealnimi živci.^{26,27} Znižana občutljivost roženice lahko vodi v zmanjšanje simptomov draženja in nelagodja kljub hudi okvari

Priloga 1: Vprašalnik: Indeks bolezni očesne površine (OSDI©)
Obkrožite številko v razpredelnici, ki najbolje predstavlja vsak odgovor.
Ste zadnji teden občutili katero od naslednjih težav :

	Vedno	Večino časa	Pogosto	Občasno	Nikoli
1. Občutljive oči na svetlobo?	4	3	2	1	0
2. Občutek peska v očeh?	4	3	2	1	0
3. Boleče in vnete oči?	4	3	2	1	0
4. Zamegljen vid?	4	3	2	1	0
5. Slab vid?	4	3	2	1	0

Ste imeli zadnji teden težave z očmi pri :

	Vedno	Večino časa	Pogosto	Občasno	Nikoli
1. Branju?	4	3	2	1	0
2. Nočni vožnji?	4	3	2	1	0
3. Delu z računalnikom?	4	3	2	1	0
4. Gledanju televizije?	4	3	2	1	0

Imate neprijeten občutek v očeh v naslednjih situacijah :

	Vedno	Večino časa	Pogosto	Občasno	Nikoli
1. Vetrovno vreme?	4	3	2	1	0
2. Sui prostori z nizko vlažnostjo?	4	3	2	1	0
3. Prostori s klimo?	4	3	2	1	0

OSDI: (Vsota točk vseh rešenih vprašanj) X 25
(Število vseh rešenih vprašanj)

očesne površine.²⁸ Ena od raziskav je pokazala, da imajo bolniki z napredovalim barvanjem oziroma hudo okvaro roženice celo manj simptomov suhega očesa kot bolniki s šibkim barvanjem roženice.²⁹ Klinični testi za oceno suhega očesa večinoma niso povezani z bolnikovimi simptomi, zato je potrebna previdna interpretacija tako testov kot simptomov za pravilno oceno prizadetosti očesne površine.

Zaključek

Rezultati naše raziskave so pokazali slabo povezanost med simptomi suhega očesa in znaki, kar je v skladu z doslej objavljenimi raziskavami. Za razumevanje odnosa med simptomi in kliničnimi testi suhega očesa

pa so potrebne nadaljnje raziskave z večjim številom bolnikov in upoštevanjem vseh dejavnikov, ki lahko vplivajo na oceno simptomov ali znakov bolezni očesne površine.

Literatura

- Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004; 23: 272–84.
- Ocular surface disease index. Dosegljivo na: www.agepe1.com/Questionnaires/ocular%20Surface%20Disease.pdf
- Bron AJ. The Doyné lecture: Reflections on the tears. *Eye* 1997; 11: 583–602.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221–32.
- Van Bijsterveld OP. Diagnostic test in sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10–4.

6. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 318–26.
7. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1264–8.
8. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723–8.
9. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1114–9.
10. Caffery BE. The Canadian dry eye epidemiology study. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 805–6.
11. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye. *JAMA* 2001; 286: 2114–9.
12. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exper Med Biol* 2002; 506: 989–98.
13. Sullivan DA. Tearful relationship? Sex, hormones, lacrimal gland and aqueous- deficient dry eye. *The Ocular Surface* 2004; 2: 92–123.
14. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2001; 118: 615–21.
15. Rengstorff RH. The precorneal tear film: break up time and location in normal subjects. *Am J Optom Pysiol Optics* 1974; 51: 765–9.
16. Norn MS. Diagnosis of dry eye. In: *The dry eye. A comprehensive guide*. Berlin: Springer-Verlag; 1992. p. 165–69.
17. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Survey Ophthalmol* 2001; 45: 221–6.
18. Nally L, Ousler GW, Emory TB, Abelson MB. A correlation between blink rate and corneal sensitivity in a dry eye population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: E-Abstract 2488.
19. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, Egami F, Ohtsuki T, Nakamori K. Quantitative videographic analysis of blinking in normal subject and patient with dry eye. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 715–20.
20. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23: 762–70.
21. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997; 104: 1395–401.
22. Hay EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman A. Weak association between subjective symptoms or and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 20–4.
23. Barboza MN, Barboza GN, de Melo GM, Sato E, Dantas MC, Dantas PE, et al. Correlation between signals and symptoms of dry eye in Sjögren's syndrome patients. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71: 547–52.
24. Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15: 389–93.
25. Foulks GN. Challenges and pitfalls in clinical trials of treatments for dry eye. *The Ocular Surface* 2003; 1: 20–30.
26. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996; 15: 235–9.
27. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19: 201–11.
28. Gearing MD, Mah FS, Foulks GN. Correlation of corneal sensitivity with subjective and objective scoring in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 suppl: S273.
29. Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjögren's syndrome. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 767–71.