

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI ORL-OKULISTIKË**

DISERTACION

Për Marrjen e Gradës Shkencore

“Doktor i shkencave Mjekësore”

**TEMA: PREVALENCA E DRY EYE SINDROMA TEK
PACIENTËT ME DIABETUS MELLITUS TIP II, studim 2 vjeçar,
Janar 2012-Djetor 2014.**

Kandidatja: Nora BURDA

Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Sulejman ZHUGLI

TIRANË, 2020



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI ORL-OKULISTIKË**

DISERTACION

Paraqitur nga: **Dr. Nora BURDA**

Për marrjen e gradës shkencore

“Doktor i shkencave mjekësore”

Udhëheqës shkencor: **Prof. Dr. Sulejman ZHUGLI**

**TEMA: PREVALENCA E DRY EYE SINDROMA TEK PACIENTËT ME
DIABETUS MELLITUS TIP II.**

Mbrohet në datë: ____/ ____/ 2020 para jurisë:

- | | | |
|----|---------------------------|------------------|
| 1. | Prof. Asc. Besim BOÇI | KRYETAR |
| 2. | Prof. Dr. Agron YLLI | ANËTAR |
| 3. | As. Prof. Birkena QIRIAZI | ANËTAR |
| 4. | Prof. Asc. Ali TONUZI | ANËTAR (OPONENT) |
| 5. | Prof. Dr. Enver RROSHI | ANËTAR (OPONENT) |

TIRANË, 2020

**PREVALENCA E DRY EYE SINDROMA TEK PACIENTËT ME
DIABETUS MELLITUS TIP II.**



Figura 0.1. Sindromi i Syrit të Thatë.

<https://www.google.al/search?q=dry+eye+syndrome&hl=en-AL&source>

PËRMBAJTJA.

<i>Falenderime.</i>	11
PARATHËNIE.	12
I.HYRJE - ABSTRAKT.	14
HISTORI.	15
I . ANATOMIA DHE FIZIOLOGJIA	16
1.1 Anatomia e Sistemit Lakrimal.	16
1.2 Aparati sekretor.	17
1.3 Filmi Lakrimal dhe grupi funksionues i Sistemit Lakrimal (LFU).	20
1.4 Aparati sekretor.	22
1.5 Embriologjia e Sistemit Lakrimal.	23
1.6 Histologjia e Sistemit Lakrimal.	23
1.7 Fiziologjia e Filmit Lakrimal.	24
1.8 Mekanizmi i sekretimit të FL, elektrolitët.	25
1.9 Epidemiologjia e SSTh.	25
1.10 Morbiditeti i SSTh.	26
1.2 SSTh, klasifikimi, mekanizmat e veprimit në SSTh.	26
1.2.1 Klasifikimi i SSTh.	26
1.2.2 Pamjaftueshmëria e prodhimit të filmit lakrimal nga gjëndra lakrimale madhore, mekanizmat.	28
1.2.3 Sjögren Syndrome në SSTh.	29
1.3 SSTh avullues.	31
1.3.1 Shkaqe të brëndshme.	32
1.3.2 Shkaqe të jashtme.	34
1.4 Mekanizmat kontribues të SSTh.	35
1.4.1 Hyperosmolariteti lakrimal.	35
1.4.2 Paqëndrueshmëria e FL.	35
1.5 Testet kryesore diagnostike okulare në SSTh.	38
1.5.1 Pyetësorët specifikë të SSTh.	40
1.6 Etiopatogjeneza e SSTh.	41

1.7 Faktorët e riskut për SSTh.	44
1.7.1 Klasifikimi i faktorëve demografikë.	44
1.7.2 Grupimi i sëmundjeve të ndryshme që kalsifikohen si faktorë risku për SSTh.	44
1.7.3. Medikamentet dhe proceduarat jo invazive si faktorë risku për SSTh.	45
1.7.4 Kushtet ambientale.	45
1.7.5 Faktorët e riskut që lidhen me dietën dhe mënyrën e jetesës.	45
1.8 Menaxhimi dhe terapia për SSTh.	46
1.8.1 Procedura ndihmëse.	47
1.8.2 Lubrifikantët e sipërfaqes okulare.	48
1.8.3 Mbajtësit e filmit lakrimal në sipërfaqen okulare.	49
1.8.4 Përbërësit biologjikë të lotit.	51
1.8.5 Terapia antiinflamatore.	51
1.8.6 Procedurat kirurgjikale.	52
1.8.7 ILP –Intense Pulsed Light.	53
1.9 Diabetes Mellitus Tip II.	54
1.9.1 Patogjeneza.	54
1.9.2 Faktorët gjenetikë.	54
1.9.3 Epidemiologjia e Diabetes Mellitus Tip II.	55
1.10. Diabetes Mellitus Tip II dhe Sindromi i Syri të Thatë korrelacioni.	57
1.10.1 Neuropatia periferike nga hyperglycemia.	59
1.10.2 Deficiti i insulinës.	59
1.10.3 Inflamacioni.	59
1.10.4 Niveli i HbA1c.	59
1.10.5 Metabolizmi jonormal i enzimave.	60
1.10.6 Ulja e prodhimit të sekretimit të mucinës.	60
1.10.7 Deficiti i filmit lakrimal.	60
II METODOLOGJIA	61
2.1 QËLLIMI I STUDIMIT.	61
2.2 Objektivat e studimit.	61
2.3 Metodologjia e studimit.	62

2.4 Kriteret pranuese në studim.	62
2.5 Kriteret përjashtuese në studim.	63
2.6 Testet ekzaminuese për diagnostikimin e SSTh tek DM Tip II.	64
2.7. Testet specifike për diagnostikimin e SSTh në pacientët diabetikë Tip II.	66
2.7.1 Schirmer test.	66
2.7.2 TUBT (Tear up break up time).	69
2.7.3 Ngjyrosja e sipërfaqes korneale me fluosocseinë.	70
2.7.5 ODSI –Interpretimi i pyetësorit specifik për të vlerësuar shkallën e SSTh.	73
2.8 Ankesat dhe klinika e SSTh tek pacientët me DM Tip II.	76
III. REZULTATET.	79
3.1 Metodologjia e analizës statistikore.	79
3.2 Rezultatet e studimit.	82
3.2.1 Prevalenca e SSTh tek subjektet me DM tip II.	82
3.2.2 Shpërndarja e subjekteve të marrë në studim.	83
3.2.3 Shpërndarja e subjekteve sipas moshës.	85
3.2.4 Prevalenca e SSTh sipas kohëzgjatjes së DM tip II.	86
3.2.5 Shpërndarja e SSTh sipas shkallës së gravitetit të saj.	90
3.2.6 Korrelacioni i SSTh me nivelin e HbA1c.	92
3.2.7 Prevalenca e SSTh me MGD dhe nën prodhimim e FL nga gjëndra lakrimale e madhe.	95
3.2.8 Shpërndarja e subjekteve sipas SSTh.	97
3.2.9 Korrelacionet e SSTh duke ju referuar Sperman’s Correlation.	99
IV. DISKUTIME.	101
4.1 Trajtimi i SSTh tek pacientët me DM Tip II.	106
4.2 Dieta ushqimore me suplemente natyrore e rekomanduar tek pacientët diabetikë me SSTh.	107
4.2.1 Omega-3 Acide yndyrore të lira.	108
4.2.3 Antioksidantët.	109
4.2.4 Potasium dhe Zink.	111
4.3 Mprehtësia e pamjes dhe cilësia e jetës tek SSTh, diabetikë tip II.	112

V. PËRFUNDIME.	113
VI. REKOMANDIME.	115
VII. SHKURTESA.	116
VIII. BIBLIOGRAFIA.	119
IX. Foto të studiuesit dhe subjekteve gjatë punës kërkimore shkencore.	131
X. SHTOJCAT.	132

Lista e Tabelave.

Tabela 2.1 Klasifikimi i MGD sipas viskozitetit të MG.	78
Tabela 2.2 Klasifikimi i MGD sipas DEWS 2007.	78
Tabela 3.1 Raportet e gjasave për të shfaqur SSTh.	84
Tabela 3.2 Vlerat e moshës mesatare minimale dhe maksimale në subjektet diabetike tip 2 të marrë në studim.	85
Tabela 3.3 Shpërndarja deskriptive e moshës sipas grupimeve me SSTh dhe pa SSTh.	85
Tabela 3.4 Shpërndarja e subjekteve të marrë në studim me DM TIP 2 sipas kohëzgjatjes së DM tip 2.	87
Tabela 3.5 Vlerat e gjasave (OR) të SSTh sipas kohëzgjatjes së DM tip 2.	88
Tabela 3.6 Numri i rasteve dhe përqindja e tyre sipas kohëzgjatjes me DM tip 2 dhe gravitetit të SSTh.	88
Tabela 3.7 Shpërndarja e subjekteve me SSTh sipas shkallës së gravitetit.	90
Tabela 3.8 Korrelacioni i SSTh dhe niveli HbA1c, studimi statistikor.	92
Tabela 3.9 Analiza e statistikore e subjekteve në SSTh në lidhje me nivelin e Hb.	93
Tabela 3.10 Numri i rasteve sipas nivelit të HbA1c dhe graviteti i SSTh.	94
Tabela 3.11 Shpërndarja e subjekteve me SSTh sipas faktorit etiologjik.	96

Tabela 3.12 Shpërndarja e subjekteve me SSTh sipas ndjeshmërisë korneale.	97
Tabela 3.13 Korrelacionet e SSTh duke ju referuar Sperman's.	99
Tabela 3.14 Përcaktimi i terapisë dhe menaxhimit të SSTh në bazë të diagnozës dhe gravitetit të DEWS I (shtojca.)	135

Lista e Figurave.	Faqja.
Figura 0-1 Sindromi i Syrit të Thatë	3
Figura 1-1 DEWS I 2007- DEWS II,2017.	15
Figura 1-2 Anatomia e sistemit Lakrimal.	16
Figura 1-3 Gjëndra lakrimale madhore.	17
Figura 1-4 Gjëndra e Meiboimianit.	18
Figura 1.5. Gjëndrat lakrimale sekondare në prerje tërthore.	19
Figura 1.6 Grupi funksionues LFU.	20
Figura 1.7 Shtresat e filmit lakrimal.	21
Figura 1.8 Aparati lakrimal eskretor.	22
Figura 1.9 Algoritmi klinik i SSTh.	27
Figura1.10 SSTh avullues mekanizmi i veprimit.	33
Figura1.11 Cikli vicioz i SSTh sipas mekanizmit të shaqjes së tij.	37
Figura 1.12 Diagnoza e SSTh sipas DEWS II.	40
Figura 1.13 Fizpathologjia e SSTh.	42
Figura 1.14 Manaxhimi i SSTh sipas TFSO DEWS II-2017.	46
Figura 1.15 Maskë nxehtësie për gjëndrat e bllokuara të Meiboimianit.	47
Figura 1.16 Shrydhje manuale e gjendrave të bllokuara të Meibomianit.	48

Figura 1.17 Okluzion i punktumeve me përbërës silikoni.	50
Figura 1.18 Xiidria sol. topikal miratuar nga FDA 2016.	52
Figura 1.19 Tarrsoraphy laterale.	52
Figura 1.20 ILP-në pacientët me SSTh.	53
Figura 1.21 Matja e Hb1Ac tek pacientët diabetikë tip 2.	56
Figura 1.22 Skema e veprimit të hyperglicemisë kronike në SSTh.	58
Figura 2.1 Blephariti anterior.	65
Figura 2.2 Chalasion në palpebrën superiore.	65
Figura 2.3 Blephariti posterior.	66
Figura 2.4 Retinopatia Diabetike Joproliferative.	67
Figura 2.5 Retinopatia Diabetike Proliferative.	67
Figura 2.6 Schirmer test me vlerat shpjeguese.	68
Figura 2.7 TUBT mekanizmi i formimit të lotit.	69
Figura 2.8 TUBT në biomikroskopi.	70
Figura 2.9 Skema e klasifikimit të ngjyrosjes korneale me fluoresceinë.	71
Figura 2.10 Ngjyrimi korneal me fluoresceinë.	71
Figura 2.11 Defekte epiteliale nga SSTh.	72
Figura 2.12 Testi i ndjeshmërisë korneale.	73
Figura 2.13 Shenjat klinike të SSTh tek pacientët diabetikë tip 2.	76
Figura 2.14 Presioni dixhital i ushtruar mbi Gjendrën e Meibomianit.	77
Figura 4.1 Përdorimi i ujit të purifikuar.	108
Figura 4.2 Salmon i pasur me Omega 3.	109
Figura 4.3 Perimet me gjethe jeshile.	110
Figura 4.4 Frutat e pyllit	110
Figura 4.5 Drithërat e ndryshme.	111

Figura 4.6 Fruta të thata të pasura me potassium dhe zink. 111

Figura 4.7 AAO dhe SSTh. 137

Lista e Grafikëve.

Grafiku 1. Prevalenca globale e DM për 2030 nga IDF. 13

Grafiku 1.2 Paraqitja grafike e prevalencës së DM tip 2 sipas IDF 2030. 57

Grafiku 3.1 Paraqitja e rasteve me SSTh tek pacientët diabetike tip 2. 82

Grafiku 3.2 Shpërndarja sipas gjinisë të subjekteve diabetikë tip 2. 83

Grafiku 3.3 Shpërndarja sipas gjinisë dhe SSTh në diabetikët tip 2. 83

Grafiku 3.4 Kohëzgjatja e DM tip 2 dhe korrelacioni i SSTh në format e saj. 89

Grafiku 3.5 Shpërndarja sipas gravitetit të SSTh. 90

Grafiku 3.6 Shpërndarja e vlerave të HbA1c. 93

Grafiku 3.7 Shpërndarja sipas faktorit etiologjik. 95

Grafiku 3.8 Paraqitja e ndjeshmërisë korneale tek pacientët diabetikë me SSTh. 98

Falenderime

Mirënjohje dhe falenderim të veçantë shpreh për Prof. Dr. Sulejman ZHUGLI për këshillimin, mbështetjen, përkushtimin për realizimin e këtij studimi, i pari me këtë tematikë në Shqipëri.

Mirënjohje dhe vlerësim për Kabinetin e Endokrinologjisë në Poliklinikën e Specialiteteve Nr.2 si dhe Kabinetin e Endokrinologjisë në QSUT për ndihmën e madhe si dhe inkurajimin e vazhdueshëm gjatë studimit.

Mirënjohje të veçantë e falenderime për profesorët e Kabinetit të Okulistikës dhe Statistikës për ndihmën dhe inkurajimin maksimal për gjatë periudhës së këtij studimi.

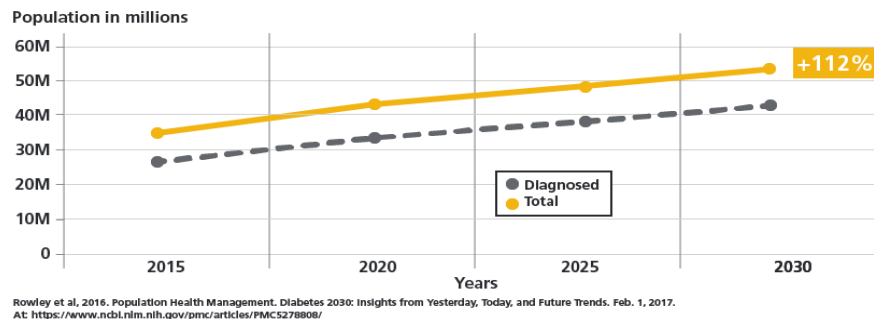
Mirënjohje dhe falenderime të vecanta për pacientët dhe familjarët e tyre të cilët më mbështetën dhe ndihmuan në realizimin e studimit.

Falenderime të veçanta për gjithë ata që më ndihmuan e përkrahën gjatë studimit, kolegë, bashkëpunetorë dhe në mënyrë të vecantë familjen time për suportin maksimal në realizimin e këtij studimi.

PARATHËNIE.

Sindromi i Syrit të Thatë është përkufizuar nga DEWS 2007 (Dry Eye Workshop I [1] si një sëmundje multifaktoriale e lotit dhe sipërfaqes okulare që shprehet me diskomfort, turbullim të pamjes, paqëndrueshmëri të filmit lakrimal, i cili shoqërohet me dëmtime të sipërfaqes okulare. Një përditësim i ri TFOS DEWS II –Gusht 2017[1], e ripërkufizon SSTh si një sëmundje kronike me etiologji të shumta, por me një aspekt të përbashkët që i dedikohet humbjes së homeostazës si pasojë e destabilitetit të filmit lakrimal, hyperosmolaritetit, çrregullimeve neurosensoriale, inflamacionit dhe dëmtimit të sipërfaqes okulare ose kombinimi i gjithë faktorëve (Tabela.3.16- Shtojca). Gjithë qëllimi i manaxhimit të patologjisë konsiston në rikuperimin e homeostazës së filmit lakrimal. Në ditët e sotme, në praktikën mjekësore vërehet një rritje e numrit të pacientëve diabetikë Tip II në krahasim me dy apo tre dekada me parë. Në fakt, Diabetus Mellitus Tip II konsiderohet sot si një nga katastrofat shëndetësore më të mëdha që bota përballet. World Health Organization (WHO)[2], vlerëson se numri i rasteve me pacientë Diabetikë në mbarë botën llogaritet në 415 milion, dhe do të rritet në 640 million njerëz në planet deri në vitin 2040, i cili është gati dyfish sa numri i pacientëve Diabetikë raportuar në 2005. Federata Internacionale Diabetike (IDF) vlerëson që në të gjithë botën ka një rritje të madhe të rasteve me Diabetus Mellitus në formë epidemike (Fig.1-1). Sipas referencave të këtij raporti në 2013 është konstatuar se Kina [149] ka numrin më të madh të diabetikëve në botë 98.4 milion krahasuar me diabetikët në Indonezi [210] 65.1 milion dhe në SHBA me 24.4milion [96]. Në Shqipëri sipas IDF Diabetes Atlas (edicioni 5)[213], prevalenca e diabetit është 3.12% përafërsisht 75 mijë persona, kjo prevalencë parashikohet të rritet deri në 3.6% deri në vitin 2030. Sipas Raportit Kombëtar Shëndetësor, gjatë 20 viteve të fundit, në Shqipëri ka një rritje të trefishtë të nivelit të vdekshmërisë nga Diabeti, për shkak të nivelit të lartë të glukozës, dietës jo të shëndetshme, obezitetit dhe inaktivitetit fizik. Sipas Prof. G. Burazeri në 2010, vdekshmëria e përgjithshme për shkak të nivelit të lartë të glukozës në gjak në Shqipëri është rritur nga 29 në 53 vdekje për 100 000 banorë nga viti 1990 në vitin 2010 (G. Burazeri et al. Raporti Kombëtar Shëndetësor 2014[214]. Studimet që lidhin Sindromën e Syrit të Thatë me Diabetin tip 2, janë të shumta dhe korrelacioni i tyre është bazuar në teste klinike dhe kërkime shkencore. Një rishikim i literaturës tregon se më shumë se gjysma e pacientëve me diabet kanë rreth 50%, propabilitet për të shfaqur Sindromë të Syrit të Thatë [128,139,143]. Një studim i Hom & De Land [129] tregon se gati 53% e personave me Diabet janë diagnostikuar me Sindromën e Syrit të Thatë. Autorët e një studimi spitalor në Japoni, kryesuar nga Nakata M &al. konkluduan që 54.3% e pacientëve me Diabet vuajnë nga Tharja e Sipërfaqes Okulare [133]. Reshma shaikh &al. në studimin e tyre provuan që graviteti i SSTh korreloonte me kohëzgjatjen e DM dhe nivelin e HbA1c dhe stadin e RD [127]. Hyperglicemia kronike, neuropatia diabetike periferike, ulja e nivelit të insulinës, mikrovaskulopatitë si dhe deficietet sistemike

hyperosmotike janë faktorë risku që lidhin këto dy patologji bashkë [1,75,78]. SStH shoqërohet me rritje të osmolaritetit të filmit lakrimal dhe inflamacion të sipërfaqes okulare. Filmi lakrimal, Gjendrat Lakrimale madhore dhe ato aksesore, Gjendrat e Meibomianit, qelizat Goblet të konjuktivës dhe sipërfaqes okulare [50,51,52], rrugët e eskretimit të lotit, epiteli konjuktival dhe korneal punojnë së bashku si LFU (lacrimal function unit) për të ruajtur integritetin e filmit lakrimal, sipërfaqes korneale dhe atë okulare [41,43,71]. LFU nuk është një sistemi vetëm dhe ndikohet nga veprimi i shumë faktorëve, si bashkëveprimi fibrave nervore dhe niveli hormonal. Në rast se ndodh dëmtimi apo patologjia e çdo njëres nga komponentët përbërës së LFU ndodh destabilizimi i Filmit Lakrimal duke shkaktuar sëmundje të sipërfaqes okulare që quhet SStH [31,117,176]. Pra, koncepti nuk është thjesht mungesa e lotit ajo që çon në SStH, por një sëmundje komplekse e sipërfaqes okulare në të cilën luajnë rol shumë komponentë të përcaktur dhe studiuar më së miri në International Dry Eye Workshop 2007 dhe së fundmi, TFOS DEWS II –Gusht 2017[1]. Duhet pasur parasysh se SStH ka një impakt domethënës në funksionin pamor i cili mund të ndikojë negativisht në produktivitetin dhe cilësinë e jetës së pacientëve. [93,99,172,178]. Në qoftë se ju referohemi studimeve epidemiologjike të shumta, ato kanë treguar se prevalenca e Sindromit të Syrit të Thatë rritet më moshën [39]. Bazuar në të dhënat e kryera nga studime të shumta të Women Health Studies –WHS dhe Physician Health Study –PHS, si dhe studime të tjera [31,35,63,91] është vlerësuar që 3.23 milion femra dhe 1.68 milion meshkuj mbi moshën 50 vjeç vuajnë nga SStH, i cili ka një impakt negativ në cilësinë e jetës së popullatës si pasojë e irritimit kronik dhe ndjesisë së diskomfortit. Ky studim është tepër i rëndësishëm, sepse është hera e parë që analizohet dhe i kushtohet vëmendje të veçantë korrelacionit të SStH tek pacientët me DM Tip II në Shqipëri i cili njihet shumë pak ose fare nga specialistët dhe mjeku i familjes. Gjithashtu, edhe për faktin se numri i pacientëve diabetikë në Shqipëri, nga 75mijë pacientë të diagnostikuar aktualisht, parashikohet të rritet në masën 3.6% deri në vitin 2030 sipas IDF diabetes altas [96].



Grafiku .1. Prevalenca globale e DM për 2030 parashikuar nga ID.

ABSTRAKT

Hyrje: SStH përkufizohet si një sëmundje kronike me etiologji të shumta, por me një aspekt të përbashkët që i dedikohet humbjes së homeostazës si pasojë e destabilitetit të filmit lakrimal, hyperosmolaritetit, çrregullimeve neurosensoriale, inflamacionit dhe dëmtimit të sipërfaqes okulare ose kombinimi i gjithë faktorëve [1]. Mos diagnostikimi në kohë i SStH tek këta pacientë ndikon negativisht në cilësinë e jetës së tij për shkak të komplikacioneve që paraqesin, në kryerjen e veprimtarive jetësore si dhe në rezultatin e kirurgjisë e kataraktës, glaukomës, kirurgjisë refraktive, kirurgjive të ndryshme të sipërfaqes okulare duke ulur cilësinë e pamjes së pacientit e cila në mënyrë të gabuar i atribuohet kirurgjisë okulare [99,172]. **Materiali dhe metodat:** Studimi është i tipit cross-sectional me përzgjedhje të rastësishme. Në studim janë përfshirë pacientë diabetikë të Poliklinikës së Specialiteteve Nr.2 në Tiranë dhe pacientë nga QSUT, të cilët janë paraqitur për konsultë okulistike dërguar nga Kabineti i Endokrinologjisë. Në studim janë përfshirë 323 subjekte të moshës 45- 83 vjeç, nga të cilët 183 (56.5%), 89 meshkuj dhe 94 femra plotësonin kriteret pranuese në studim. **Rezultate:** Në studim u konstatua se nga 183 subjekte të diagnostikuara me DM2, 104 prej tyre, shfaqën SStH, pra 56.8 % është prevalenca SStH me DM2. SStH rezulton me predispozicion më të shprehur tek gjinia femërore me 69% të rasteve se gjinia mashkullore me 31% të rasteve. Moshë në të cilën subjektet diabetikë kanë më tepër predispozicion për shfaqur SStH rezulton ≥ 53 vjeç. Përsa i përket korrelacionit të SStH me kohëzgjatjen e DM2, u vu re predispozicion më i shprehur në subjektet me $\geq 5-10$ vjet në vlera 59.8% dhe në ato me kohëzgjatje të DM2 ≥ 10 vjet në vlera 70.1%. Në subjektet me $\geq 0-5$ vjet me DM2 predominon në masën 75.0% prezenca e SStH të shkallës së lehtë, me kohëzgjatje të DM2 nga $\geq 5-10$ vjet predominon SStH në formën e moderuar dhe të rëndë në masën 35.5% dhe 51.9%, subjektet me kohëzgjatje të DM2 ≥ 10 vjet, vërehet predominim i formës së rëndë të SStH me 58.0%. Nga studimi rezultoi se tek 104 subjektet diabetikë me vlera të HbA1c që varionin $\geq 10.6\%$ - 14% predispozicion më të shprehur me SStH patën 42.4% e tyre. Në vlerat e Hb1Ac $\geq 6.5-7.5\%$ u vu re se 65% e subjekteve DM2 kishin SStH të shkallës së lehtë, në vlerat e Hb1Ac $\geq 7.6-10.5\%$ predominonte me 89% të rasteve SStH e formës së moderuar, në vlerat e HbA1c $\geq 10.6-14.0\%$ predominonte me 79% SStH e formës së rëndë. Në diabetikët me SStH të shkallës së moderuar vërehet predispozicioni më i shprehur i reduktimit të ndjeshmërisë korneale me 33% të rasteve, në subjektet diabetikë me SStH të shkallës së rëndë vërehet se 42% e tyre referojnë humbje totale të ndjeshmërisë korneale. Përsa i përket klasifikimit të SStH tek subjektet DM2, duke u bazuar në gravitetin e shfaqjes së saj, me SStH të shkallës së lehtë u diagnostikuan 13.5 % e subjekteve, me SStH të moderuar 36.5% e tyre dhe me SStH të rëndë 50%. Në subjektet diabetikë me SStH, 55.8% e pacientëve paraqitën MGD, 28.8% ulje të prodhimit të lotit nga Gjëndra Lakrimale Madhore, 12.5% SStH me mekanizëm të dyfishtë. **Përfundim:** SStH tek pacientët diabetikë duhet diagnostikuar dhe trajtuar në kohë për të përmirësuar cilësinë e jetës së pacientit, parandalimin e komplikacioneve, uljen e kostos së trajtimit, ruajtjen e pamjes dhe për të shmangur ndikimin negativ të SStH në rezultatet e kirurgjive okulare tek këta pacientë.

Fjalët Kyçe: *sindroma e syrit të thatë, diabetes mellitus, niveli i HbA1c, faktorët e riskut, trajtimi.*

HISTORI.

Histori: Në 1994 u propozua krijimi i një forumi që përbëhej nga shumë klinikistë, studiues, shkencëtarë, të cilët shprehën interes për SSTh. U diskutuan idetë të tyre në lidhje me këtë patologji, për të qartësuar, studiuar, verifikuar karakteristikat e saj. Për të rekomanduar parametrat e pëlqyeshëm në mënyrë që të realizohej një kërkim shkencor në rang botëror si dhe për të kryer kërkime klinike, epidemiologjike, teste specifike në lidhje me SSTh [3]. Në 2001 u mbledh një Panel Internacional me specialistë të ndryshëm që kishin kryer kërkime shkencore dhe kishin publikuar rezultatet e studimeve të tyre për SSTh, i cili u financua nga National Eye Institute dhe nga Industria Farmaceutike duke krijuar Tear Film and Ocular Surface Society me president David.A. Sullivan PhD [26]. Në 2007 mbas kërkimeve të shumta klinike duke ju referuar përkufizimit, klasifikimit, epidemiologjisë, diagnozës, kërkimeve, menaxhimit dhe terapisë së SSTh u krijua International Dry Eye Workshop –DEWS I [1]. Pjesë përbërëse e DEWS ishin një sërë klinikistësh e kërkuesish si Rose M. Sullivan, Amy G. Sullivan, Christopher Paterson PhD, Elizabeth Fini PhD. Phd. Marc B. Abelson MD etj. Qëllimet e DEWS ishin të konkludonin në një përkufizim të saktë të SSTh të bazuar në etiologji, mekanizmat dhe stadin e sëmundjes [50,51,52,75,78,81]. Në Gusht-2017 TFOS DEWS II, u ripërkufizua edhe një herë SSTh, gjithmonë nën kontekstin e DEWS I, duke u bazuar në 150 studime mbarëbotërore, që analizuan aspekte të shumta të saj, me autorë si: A.J. Bron MD, S.K. Chauhan, S. Bonini, E. E. Gabison, S. Jain MD, Christophe Baudouin MD [1].



Figura 1-1. DEWS 2007, TFOS DEWS II -2017.

<https://www.google.al/search?q=dry+eye+syndrome&hl=en-AL&source>.

1.1 Anatomia e Sistemit Lakrimal.

Aparati Lakrimal përbëhet nga një grup organesh të specializuara në prodhimin dhe drenimin e filmit lakrimal (LFU), i cili ushqen dhe mbron sipërfaqen okulare duke e hidratuar dhe eliminuar trupat e huaj nga sipërfaqja okulare nëpërmjet qarkullimit të vazhdueshëm dhe drenimit të tij [43].

Sistemi Lakrimal përbëhet nga: Aparati sekretues, Gjëndra Lakrimale e madhe, Gjëndrat aksesore, Aparati eskretues, Qepallat, Gjëndrat terciare që ndodhen në kapakët, Filmi Lakrimal, Loti, Punkti lakrimal, Kanalikuli, Sakusi dhe Duktusi lakrimal [4,5,8,9,10].

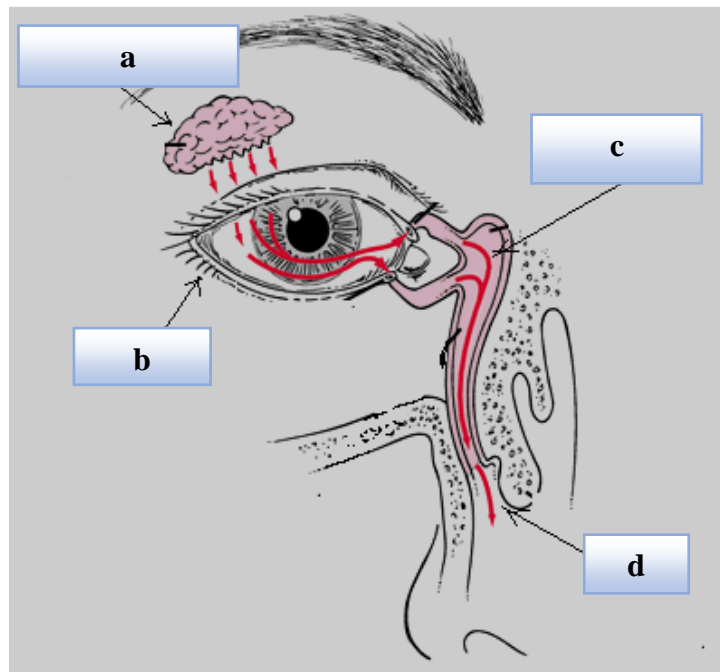


Figura 1.2. Anatomia e sistemit lakrimal.

<https://www.google.al/search?q=dry+eye+syndrome&hl=en-AL&source>

a) Gjendra lakrimale b.) Kapakët.c.) Sakusi lakrimal. d.) Duktusi lakrimal.

1.2 Aparati sekretor.

Përbëhet nga dy gjendra sekretore: Gjendra Lakrimale dhe Gjendrat sekretore sekondare [4,12,13].

❖ **Gjendra Lakrimale Madhore** ka formë bajame, vendoset në kuadrantin lateral superior të orbitës brënda fossa lacrimalis, që formohet nga pjesa orbitale e kockës frontale në pjesën antero-laterale të kulmit të orbitës. Briri lateral i aponeurozës së muskujve levator palpebrae e ndan Gjëndrën lakrimale në dy pjesë: atë superiore orbitale dhe inferiore orbitale [6]. Porcioni orbital përmban dukte fine intelobulare që bashkohen për të formuar 3-5 dukte sekretorë kryesorë duke iu bashkuar 5-7 duktuseve kryesore të porcionit palpebral. Është një gjëndër e përbërë nga shumë lobuse të cilat përmbajnë shumë acine për prodhimin e sekretimin uJOR. Lotët e sekretuar mblidhen në konjunktivën e fornixeve të kapakut të sipërm nga ku kalojnë në sipërfaqen okulare për të hidratuar atë [16]. Gjendra Lakrimale furnizohet me gjak nga Arteria Lakrimale e cila derivon nga Arteria Oftalmike. Kthimi venoz bëhet nëpërmjet Arteries Superiore Oftalmike. Inervimi realizohet nëpërmjet Nervit Lakrimal i cili derivon nga Nervi Oftalmik [13,14]. Inervimi është sensorial dhe autonomik. Gjendra Lakrimale ka inervim simpatik dhe parasimpatik, inervimi simpatik vjen nga Ganglioni Cervikal Superior dhe ai parasimpatik nga Nukleusi Salivator Superior. Të dy këto sisteme kanë një veprim sekreto-motor mbi Gjëndrën Lakrimale [17]. Sekretimi i lotit nga Gjendra Lakrimale mund të provokohet nga emocionet, irritimi fizik ose kushtet kimaterike. Gjendra Lakrimale drenon limfë në Gjendrat Limfatike Parotide [18].

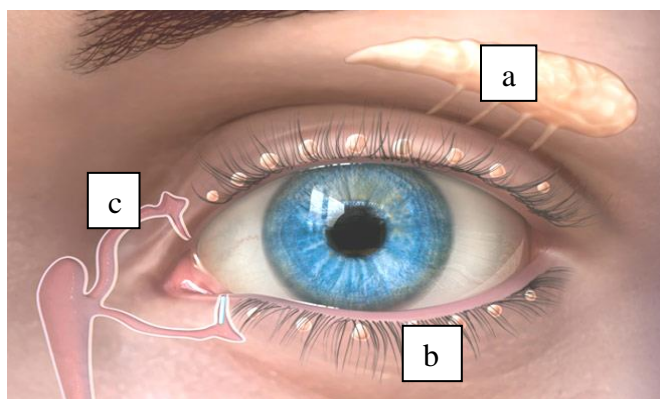


Figura 1.3. Gjendra Lakrimale Madhore.

<https://www.google.al/search?q=dry+eye+syndrome&hl=en-AL&source>

a). Gjendra Lakrimale Madhore b). Gjendrat e Meibomianit c). Kanalikuli Lakrimal.

- ❖ **Gjëndrat e Meibomianit**, janë gjëndra yndyrore që lokalizohen në bregun e kapakëve brenda tarsusit, pjesa posteriore e tij është përgjegjëse për prodhimin e meibum, një substancë vajore që parandalon avullimin e Filmit Lakrimal nga sipërfaqja okulare [12]. Ka rreth 50 gjendra të tilla në kapakun e sipërm me madhësi 5.5 mm dhe rreth 25 të tilla në kapakun e poshtëm me madhësi 2mm. Anteriorisht tarsusit shtrihet muskuli orbicularis oculi i cili ndihmon në shtypjen e gjendrave gjatë ngritjes dhe uljes së kapakëve [4,5]. Çdo gjëndër përmban 10-15 acini të mbushura me qeliza sekretore përgjegjëse për prodhimin e meibum (yndyrës) që formon shtresën lipidike të Filmit Lakrimal. Pjesa terminale e çdo gjendre përfundon me muskulin Riolan i cili së bashku me pulitjen e kapakëve ndihmon në eskretimin e meibum jashtë duktusit në bregun e kapakëve [10,19]. Përbërja biokimike e meibum është shumë komplekse dhe shumë e ndryshme nga sebumi. Janë identifikuar përrreth 90 lloje të ndryshme proteinash në përbërjen e saj [60,61]. Prodhimi i yndyrës ndodh nëpërmjet sekretimit holokrin, përbërja e saj konsiston në estere të sterolit 77%, acide të ngopura, alkole të ngopura kolesterol, fosfolipide 8%, digliceride, triglyceride dhe hydrocarbon 9 % [73,138,145].

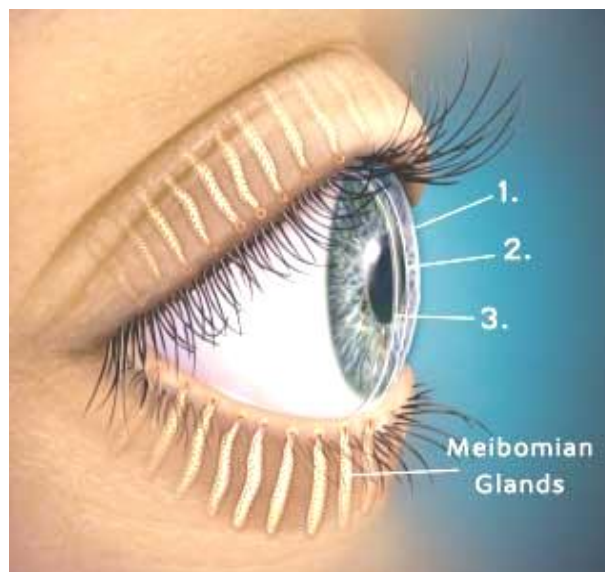


Figura1.4. Gjëndrat e Meibomianit.

<https://www.google.al/search?q=dry+eye+syndrome&hl=en-AL&source>

1. Shtresa Yndyrore 2. Shtresa Ujore 3. Shtresa e Mucinës.

- ❖ **Gjëndrat e Zeis dhe Moll** gjenden në bregun e përparëm të kapakëve. Gjëndrat e Zeis janë të vogla që hapen në rrënjët e qerpikëve duke prodhuar sebaceum, ndërsa gjëndrat e Moll janë gjëndra djerse të modifikuara që hapen në rradhë afër bazës së rrënjës së qerpikëve [4,5,11]. Në kapakët, në sipërfaqen e brendshme të tyre vendosen Gjëndrat Wolfring, Krause, Manz si dhe qelizat Goblet [52, 67,112], (Figure 1.5).

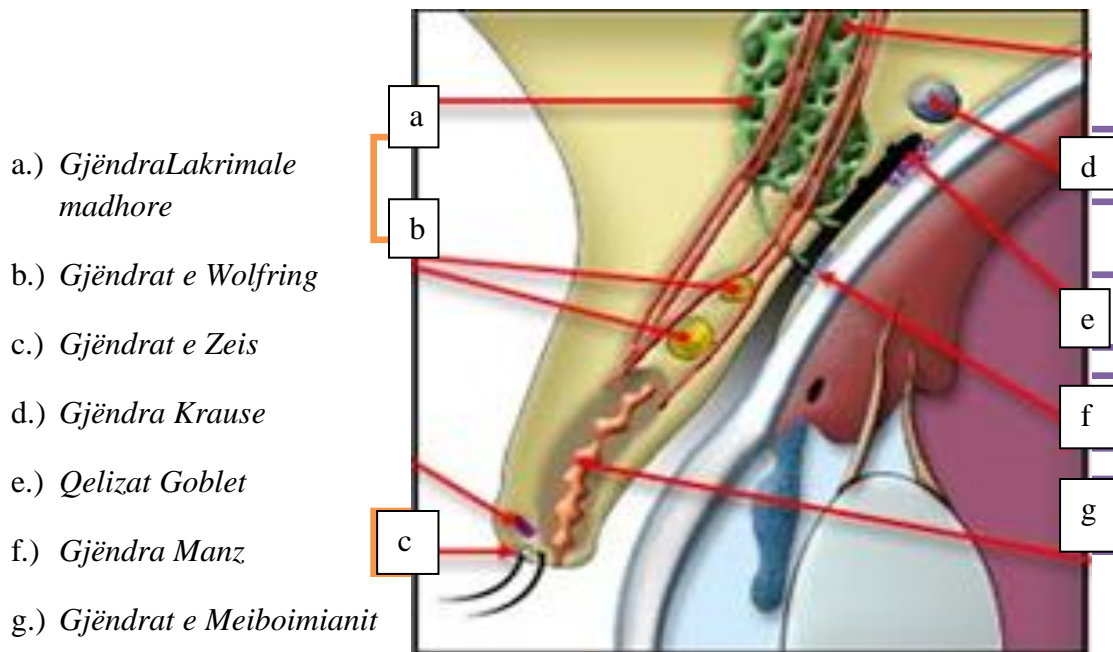


Figura 1.5. Gjëndrat lakrimale sekondare në prerje tërthore.

<https://www.google.al/search?q=dry+eye+syndrome&hl=en-AL&source>

1.3 Filmi lakrimal dhe grupi funksionues i sistemit lakrimal (LFU).

LFU (Lacrimal function unit) është përbërë nga Kornea, Konjuktiva, Gjendra Lakrimale, Gjëndrat e Meibomianit, Palpebrat dhe Nervat sensorë dhe motorë që i lidhin ato me njëra-tjetrën (Figurë.1.6) [43,44]. Kjo strukturë e specializuar në kushte normale mbron dhe rregullon funksionin normal të Filmit Lakrimal dhe sipërfaqes korneale duke ruajtur balancën fiziologjike të strukturave të sipërpërmenduar. Dëmtimi i çdo njërit nga komponentët e LFU çon në mungesë të prodhimit të lotit ose në avullimin e shtuar të tij nga sipërfaqja okulare [35,36,41]. Stimulimi i pandërgjegjshëm i terminaleve të mbaresave nervore korneale, çon në gjenerimin e impulseve nervore nëpërmjet degës oftalmike të nervit tregiminal. Këto impulse udhëtojnë duke ndjekur rrugën e tyre në ganglionin tregiminal deri në pons cerebri ku sinapset dhe sinjalet përkthehen në informacion kortikal dhe neural [73]. Degët eferente dërgojnë sinjale në ganglionin prerigoplatin duke vazhduar përcimin e sinapseve në GJ. L dhe në Gjëndrat sekondare Krause, Wolfring duke mundësuar funksionimin normal të LFU [74].

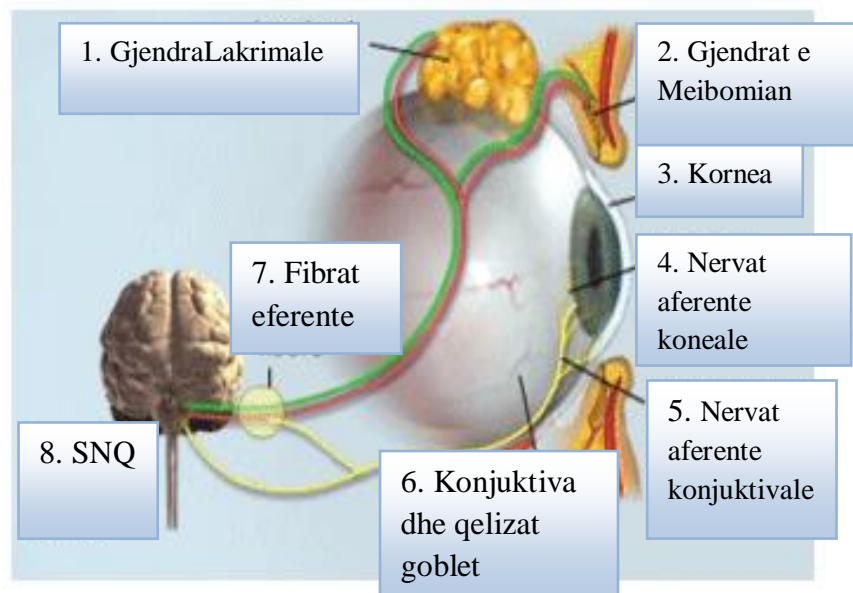


Figura 1.6. Grupi funksionues lakrimal (LFU).

<https://www.google.al/search?q=dry+eye+syndrome>.

- a. **Filmi lakrimal** përbëhet nga tre shtresa: shtresa lipidike e sekretuar nga Gjëndrat e Meibomianit [24,25] shtresa ujore e sekretuar nga Gjendra Lakrimale dhe shtresa e mucinës e sekretuar nga qelizat Goblet të konjuktivës, epiteli korneal Gjendra Lakrimale si dhe struktura të tjera mbështetëse. Këto tre shtresa përmbajnë enzima, molekula sinjalizuese dhe metabolitë të cilët janë esenciale në realizimin e funksionit fiziologjik të sipërfaqes okulare [4,73,74].
- ❖ Shtresa e brendshme që është më e holla, përmban **mucinë** e cila prodhohet nga qelizat Goblet të konjuktivës [52,67,113], Gjëndrat Manz dhe kryptet Henle [12]. Shtresa mukoze ndihmon shtresën ujore të shpërndahet njëtrajtësisht në gjithë sipërfaqen okulare.
 - ❖ Shtresa e mesit apo ajo **ujore** është shtresa më e trashë e FL, e cila përbëhet nga ujë i distiluar që prodhohet nga Gjendra Lakrimale Madhore dhe Gjëndrat aksesore Krause dhe Volfring [5,6,13]. Kjo shtresë ka për detyrë të mbajë syrin e hidratuar, gjithashtu të eliminojë nga sipërfaqja okulare çdo trup apo substancë të huaj të dëmshëm për të [16].
 - ❖ Shtresa sipërfaqësore është një shtresë shumë e hollë **yndyrore** që prodhohet nga Gjëndrat e Meibomianit dhe Gjëndrat Zeis, funksioni kryesor i kësaj shtrese është të parandalojë avullimin e shtresës ujore nga sipërfaqja okulare duke ruajtur përmbajtjen normale të tij [16,25].

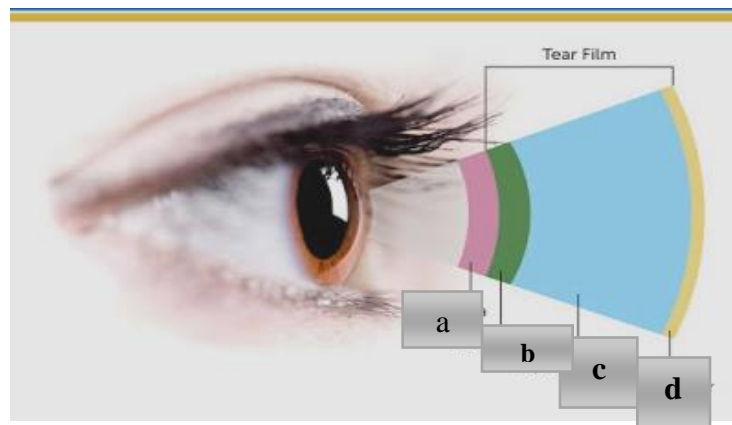


Figura 1.7. Shtresat e filmit lakrimal.

- a) *Kornea.* b) *Shtresa e mucinës.* c) *Shtresa ujore.* d) *Shtresa yndyrore.*

1.4 Aparati Eskretor.

- ❖ **Kanalikulet** lakrimale fillojnë nga kanale të vogla që quhen puncta lacrimalis me lokalizim në pjesët mediale dhe palpebrave brënda tarusit inferior dhe superior [4,15]. Kanalikuli superior është më i vogël dhe më i shkurtër se inferiori i cili drejtohet horizontalisht Sakusit lakrimal.
- ❖ **Punktumi inferior** është afërsisht 0.5mm lateralisht nga punktumi superior respektivisht me një distancë nga kantusi medial 6.5 mm. Loti kalon nga punktumet në kanalikulat lakrimale që janë rreth 8 mm të gjatë [8,19].
- ❖ **Sakusi lakrimal** pozicionohet në fossa lacrimalis e kufizuar anteriorisht nga proceset frontale të kockës maxilare dhe posteriorisht nga kocka lakrimale e cila është një strukturë preseptale. Midis fascies lakrimale dhe sakusit lakrimal shtrihet pleksusi venoz [9].
- ❖ **Duktusi nazolakrimal** përcjell filmin lakrimal nga sakusi lakrimal në kavitetin nazal [10,19]. Hapja e duktusit nazolakrimal brenda meatus nazi inferior është pjesërisht e mbuluar nga një shtresë mukoze e quajtur valvula Hasner ose plika lakrimale.

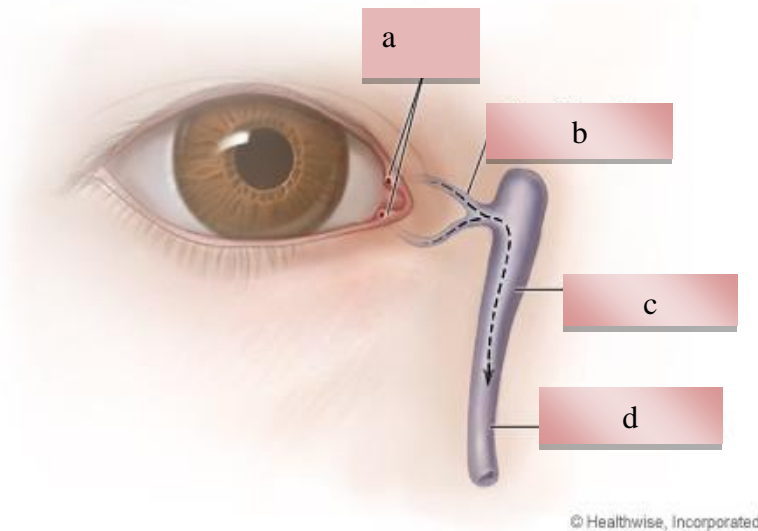


Figura 1.8. Aparati lakrimal eskretor.

a.) *Punktet lakrimale.* b.) *Kanalikuli.* c.) *Sakusi lakrimal.* d.) *Duktusi lakrimal.*

1.5 Embriologjia e sistemit lakrimal.

Membranat e kockave rrethuese që kufizojë anatomikisht sistemin sekretor lakrimal fillojnë të zhvillohen rreth muajit të katërt të lindjes [4]. Gjendra Lakrimale fillon të zhvillohet nga muaji i dytë i jetës intrauterine si një strukturë embiologjike 22-25 mm me origjinë nga ektoderma, e cila vazhdon të zhvillohet deri në vitin e tretë -të katërt të jetës. Sistemi sekretor fillon zhvillimin e tij që nga muaji i katërt i jetës intrauterine të fetusit duke filluar të formohet Sakusi Lakrimal dhe Kanalikulat Lakrimale, të cilat bashkë formojnë Duktusin Nazolakrimal [8,9]. Gjëndrat Lakrimale formohet nga 8 sytha epiteliale kueniforme që rriten deri në muajin e dytë të jetës nga ana laterale e Sakusit Lakrimal, në 7 mm embrion zhvillohet kanali nazolakrimal midis hundës laterale dhe proceseve maksilare duke u trashur me vonë. Kanalizimi i kësaj strukture fillon në fazën e 32-36 javore të zhvillimit [5,6]. Me kalimin e kohës qelizat qendrore të kësaj strukture të formuar, fillojnë të degjenerojnë duke formuar një lumen që mbyllet nga komponentët nazalë dhe nazolakrimalë. Membrana superiore hapet që në lindje, në fund strukturohet pjesa fundore e Duktusit Lakrimal [19].

1.6 Histologjia e sistemit lakrimal.

Gjendra lakrimale është e përbërë nga ind tubuloacinar nga shumë lobule që ndahen nga ind lidhor. Çdo lobul ka shumë acini që kanë qeliza seroze dhe prodhojnë sekrecion ujor seroz. Acini ka formë rrusi me majat e drejtuara drejt lumenit [4,5]. Kanalikulat vishen nga epiteli skuamoz i shtresëzuar, Sakusi dhe Kanali nazolakrimal nga epiteli jo cililar kolonal. Muret e kanlikulit përmbajnë sasi të mëdha të indit elastik. Sakusi lakrimal dhe Kanali nazolakrimal përmbajnë kolagjen, fibra elastike dhe shumë qeliza të indit limfoid nëpër muret e tyre [7]. Sakusi lakrimal përbëhet nga një shtresë dyfishe epiteli: sipërfaqësorja është e përbërë nga epitel kolumnar dhe ajo më e thellë, epitel i sheshtë. Membrana mukoze e Sakusit Lakrimal dhe duktuseve paraqitet në formën e dy xhepave që kryejnë funksionin e valvulave, valvula Rosenmuller ku kanalikula e përbashkët hyn në Sakusin Lakrimal dhe Valvula Hasner (plica lacrimalis) nën Duktusin Lakrimal në turbatinën inferiore [15,16]. Valvula të tjera janë valvula Krause sinusi Artl dhe valvula spirale e Hyrtl dhe ajo e Tail. Duktuset përbëhen nga epitel kolumnar i cili përmban qeliza Golbet që sekretojnë mukozë. Kanalikulat nga jashtë, vishen nga një shtresë e hollë indi muskular e njëjtë me orbicularis oculi.

1.7 Fiziologjia e Filmit Lakrimal.

Në mënyrë që Filmi Lakrimal të prodhohet dhe të funksionojë normalisht duhet të ketë një balancë midis karakteristikave kimike të sipërfaqes okulare të FL dhe funksionimit normal të Aparatit Lakrimal [13,41,43].

Filmi Lakrimal duhet të jetë i vazhdueshëm midis pulitjes së kapakeve në mënyrë që të përmbushë funksionin e tij.

Funksioni i Filmit Lakrimal konsiston në ushqyerjen e sipërfaqes korneale, pastrimin e saj nga trupat e huaj, bakteret dhe lubrifikimin e saj.

Mos funksionimi normal i Filmit Lakrimal rezulton në SSTh i cili dëmton pamjen dhe ndikon në shfaqjen e komplikacioneve të sipërfaqes okulare [50,51]. Filmi Lakrimal luan një rol të rëndësishëm në rregullimin e funksionit pompë të epitelit korneal dhe bashkëveprimimin me shtresat rrethuese.

Testet diagnostike të specifikuara na japin mundësinë të evidentojmë sasinë dhe cilësinë e Filmit lakrimal të prodhuar nga Gjendra Lakrimale si pasojë e avullimit të shtuar nga sipërfaqja okulare si dhe dëmtimet e mundshme të epitelit korneal dhe konjuktival [24]. Filmi lakrimal prodhohet në një sasi prej 1.2 mikrolitra në minutë, me një volum total prej 6 mikrolitrash dhe një shpeshtësi rikthimi 16% për minutë [25].

Përberësit antimikrobialë të FL përfshijnë: peroksidazën, laktoferrinën, lyzozimën dhe imunoglobulinën A. Shtresa lipidike e FL parandalon avullimin e tij nga sipërfaqja okulare duke ruajtur konsistencën. Për shkak se kornea është një strukturë avaskulare, funksionimi i epiteli korneal varet nga furnizimi dhe ushqimi që i bën FL me glukozë, elektrolitë dhe faktorë të rritjes, për të eliminuar radikalet e lira duke ulur stresin oksidativ korneal [26,70]. FL është një lloj proteinë e cila është e përbërë nga glukozja, klorinë dhe potasium.

Elektrolitët që bëjnë pjesë në FL janë: kalcium, magnez, bikarbonate, nitrate, sulfate, fosfate, vitamina C, tyrosinë, glutathion të cilët aktivizojnë eliminimin e radikaleve të lira [43,44]. FL përbëhet nga faktorë të rritjes, neuropeptide dhe inhibitorë protease, të rëndësishëm për të siguruar një shërim të shpejtë korneal dhe ruajtjen e sipërfaqes korneale [65].

1.8 Mekanizmi i sekretimit të lëngut uJOR dhe elektroliteve.

Përveç proteinave, nga Gjëndra Lakrimale sekretohen ujë dhe elektrolite. Qelizat acinare sekretojnë lëngje me përmbajtje elektrolitësh të ngjashëm në përbërje me plazmën e gjakut [24,25]. Rritja e nivelit të joneve të $[Ca^{2+}]$, e prodhuar nga agjentë kolinergjikë dhe α_1 - agonistët adrenergjikë si dhe rritja e cAMP e induktuar nga VIP, aktivizon kanalet e joneve të K^+ në membranat bazale, laterale dhe kanalet e Cl^- në membranën apikale të qelizave acinare. Si rrjedhojë, ka një rritje të volumit të K^+ dhe Cl^- brenda lumenit të gjëndrave [41,43,44]. Lëvizja e këtyre joneve çon në një diferencë potenciali negativ që shkakton futjen e Na^+ në lumenin e qelizave nëpërmjet rrugëve paraqelizore që ndodhen midis kanaleve në qelizë. Uji sekretohet brenda lumenit qelizor nëpërmjet kanaleve ujore që quhen akuaporins [71]. $Na^+/K^+/Cl^-$ bashkëtransportues, Cl^-/HCO_3^- ndërrues dhe Na^+/H^+ ndërrues zëvendësojnë jonin Cl^- , i cili del në qelizë nëpërmjet membranës apikale [70]. Rritja e nivelit të Na^+ si pasojë e pompës $Na^+/K^+/Cl^-$ bashkëtransportues dhe Na^+/H^+ aktivizon Na^+-K^+-ATP -ase në membranën e qelizave acinare. Më vonë transportohen jonet e Na^+ jashtë qelizës dhe jonet e K^+ brenda qelizës. Jonet e Cl^- hyjnë në qelizë si pasojë e lëvizjeve të joneve të Na^+ . Shkëmbimet midis joneve të Cl^-/HCO_3^- dhe Na^+/H^+ nxjerrin HCO_3^- dhe zëvendësohen nga anhidraza karbonike [73]. Kur lëngjet kalojnë nëpër dukte, qelizat epiteliale duktale modifikojnë sekretimin duke mundësuar një përmbajtje të lëngjeve të pasur me KCl [74]. Solucioni final i lëngut lakrimal që del në sipërfaqen okulare është një përmbajtje solucioni izotonik që përmban jonet e Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- [75].

1.9 Epidemiologjia e SSTh.

Është provuar që SSTh ka një impakt domethënës në funksionin pamor, i cili mund të ndikojë negativisht në produktivitetin dhe cilësinë e jetës së pacientëve [93,172,174]. Në studimet epidemiologjike të shumta, është treguar se Prevalenca e Sindromit të Syrit të Thatë rritet me moshën, në Shtetet e Bashkuara të Amerikës është vlerësuar një rritje prej 3.2 milion femra në botë mbi moshën 50 vjeç dhe 1.6 milion meshkuj mbi moshën 50 vjeç [117].

Bazuar në të dhënat nga studime të gjërësishme nga Women Health Studies –WHS, Physician Health Study –PHS si dhe studime të tjera është vlerësuar që 3.23 milion femra dhe 1.68 milion meshkuj mbi moshën 50 vjeç vuajnë nga SSTh [75,97,123,145149].

Epidemiologjia e SSTh është studiuar e vlerësuar duke ju referuar një numri shumë të madh popullate në mbarë botën, në Britaninë e Madhe [132], në Japoni [97], në SHBA dhe në shumë vende të tjera me frekuencat përkatëse të raportuara për SSTh (6%–50%), shenjat (16%–85%) dhe simptoma plus (73%–93%)[117]. Për shëmbull, studimi me 6% frekuencë simptomë konstaton prezencën STTh të rëndë në subjektet e studiuara në Melbourn Australi [123]. Studimi me 50% frekuencë simptomë tregon për prezencën e simptomave pozitive të kryera nëpërmjet një pyetësi specifik në Mongoli dhe në Kinë [145,149]. Rezulton se inflamacioni i Gjendrave të Meibomianit duket më shumë e përhapur në vendet Aziatike sesa në SHBA [210]. Dy studime të kryera në popullatën Spanjolle gjurmuan prevalencën SSTh duke rezultuar në frekuenca respektivisht nga 18% -25% në popullatën Spanjolle-bazë dhe popullatën Amerikano-Spanjolle të hospitalizuar [136,150].

1.10 Morbiditeti i SSTh.

Domethënia e shëndetit publik e SSTh është përcaktuar nga prevalenca e lartë e SSTh midis popullatës së moshës së vjetër [75,78,94]. Census Bureau – në Shtetet e Bashkuara të Amerikës referon se në peruidhën midis 2000 dhe 2050 në Shtetet e Bashkuara të Amerikës nga moshë 65-84 vjeç prevalenca e SSTh do të rritet 100%. Në popullatën mbi 85 vjeç do të rritet 333%, të njëjtat rritje pritet të ndodhin në shumë vende të tjera të botës [117,123,132,150].

1.2 Klasifikimi, mekanizmat e veprimit në SSTh.

1.2.1 Klasifikimi i SSTh.

Autorët e International Dry Eye Workshop (DEWS) 2007 dhe DEWS II-2017 [1,22,75,78] rekomandojnë dy lloj klasifikimesh për SSTh duke u bazuar në dy skema klasifikimi: klasifikimin trefish [26] dhe raportin e Delphi Panel [27].

Klasifikimi trefish u prezantua për herë të parë në Kongresin e 14-të të Shoqatës Europiane të Oftalmologjisë [78,122]. Mbas studimeve të shumta klinike, një version i përditësuar u publikua në 2005, i cili përfaqëson tre skema të ndara: njëra e bazuar në etiopatogjenzën, tjetra e bazuar në Gjendrat okulare dhe sipërfaqen okulare dhe e fundit

në shkallën e dëmtimit të sëmundjes [34,37,42,43]. Më vonë u kompletua strategjia e kalsifikimit të SSTh duke ju refruar dhe Delphi Panel duke konsideruar SSTh si disfunksioni të mekanizmave të kombinuar që e shkaktojnë atë. [36,40,48,57,78,151].

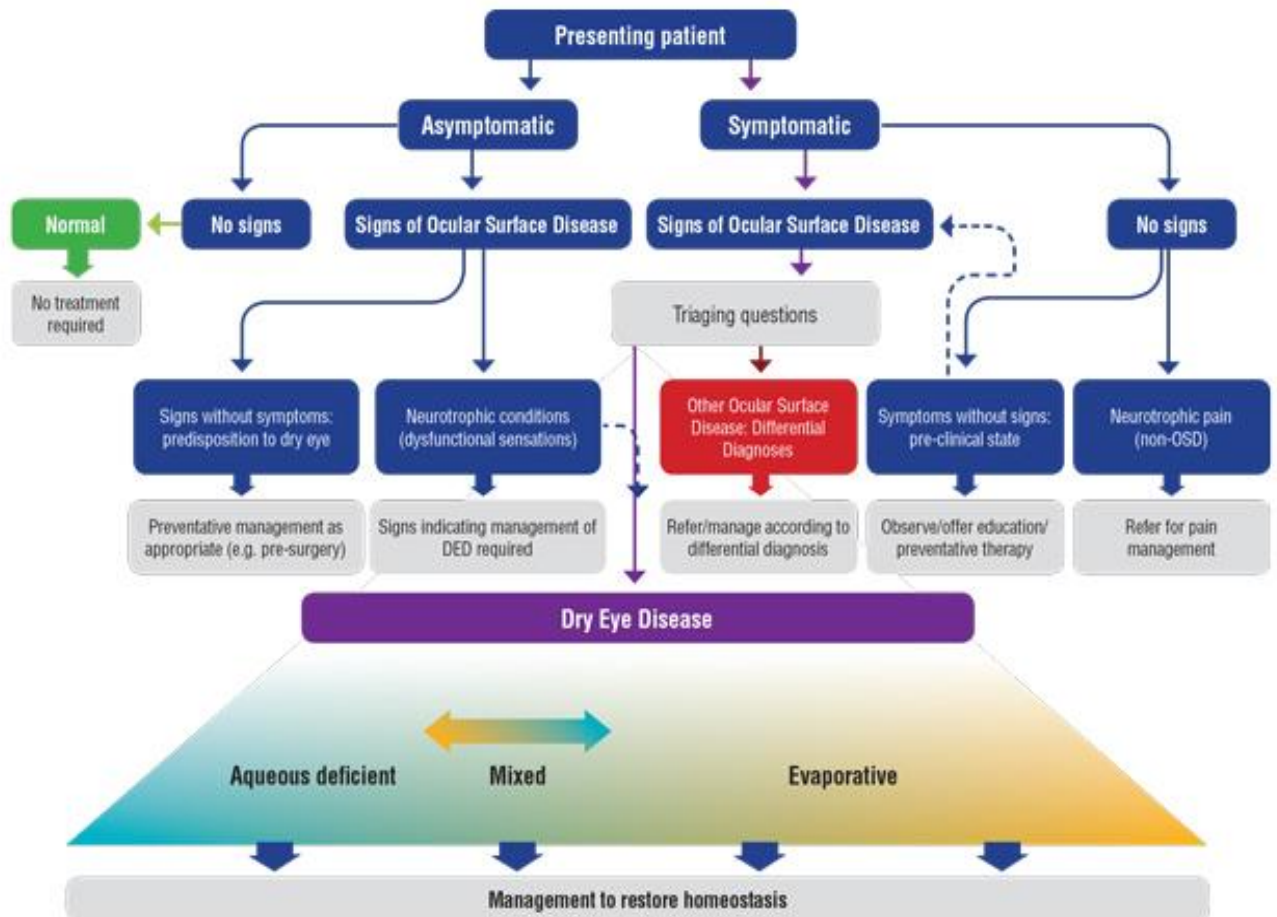


Figura 1.9. Algoritmi klinik i SSTh.

Figura e mësipërme përfaqëson algoritmin klinik të SSTh, fillimisht me simptomatologjinë dhe shenjat klinike me dëmtime të sipërfaqes okulare. Pjesa e poshtme e figurës hedh dritë mbi faktorët etiologjikë të SSTh duke nënvizuar rolin e dy faktorëve kryesorë që shkaktojnë çrregullimet e homeostazës së filmit lakrimal.

a. *Pamjaftueshmëria e prodhimit të Filmit Lakrimal nga Gjendra Lakrimale.*

Ndodh në sëmundjen Sjögren e cila mund të jetë primare ose sekondare dhe në rastet e non-Sjögren SSTh, në të cilat grupohen: pamjaftueshmëria e prodhimit të Filmit lakrimal nga Gjendra lakrimale, obstruksioni i dukteve të Gjendrave lakrimale, bllokim të refleksit të lotimit dhe përdorimi i preparateve medikamentoze sistemike [98,99,100].

b. *Avullimi i shtuar i Filmit Lakrimal nga sipërfaqja korneale.*

Avullimi i shtuar i shtresës ujore të Filmit Lakrimal nga sipërfaqja okulare ndodh nga shkaqe të brëndshme dhe të jashtme [124,125]. Në shkaqet e brëndshme grupojmë: MGD në prodhimin e yndyrës, çrregullimet anatomike dhe funksionale në mbylljen e kapakëve reduktimin e pulitjes së kapakëve, veprimin e medikamentevë të ndryshëm [40,41,42]. Në shkaqet e jashtme grupojmë: Deficitin e vit A, përdorimin e medikamentevë topikalë që përmbajnë prezervativë si: benzaklonium chloride-BAK, përdoruesit e lenteve të kontaktit [47,89] sëmundjet e ndryshme të sipërfaqes okulare, kushtet ambjentale, lagështia, thatësira, era, ajri i kondicionuar etj.

1.2.2 Pamjaftueshmëria e prodhimit të filmit lakrimal nga Gjendra Lakrimale madhore, mekanizmat.

Pamjaftueshmëria e prodhimit të Filmit lakrimal nga Gjendra lakrimale mund të jetë si pasojë e mosfunksionimit të Gjendrës lakrimale për të prodhuar lotin. *Kjo shkakton hyperosmolaritet lakrimal, një pjesë e lotit avullon nga sipërfaqja okulare në kushte normale, por në këtë rast sasia e lotit që prodhohet është reduktuar* [86,87,96,173,176,178]. Mathers et al treguan në studimin e tyre një korrelacion të mosfunksionimit të Gjendrës Lakrimale si pasojë procesit të plakjes, me kalimin e viteve ndodh një rritje e patologjive të Duktuseve Lakrimale që provokon mosfunksionim të Gjendrës si pasojë e obstruksionit ductal [94]. Këto alterime shoqërohen me fibrozë periduktale, reduktim të enëve të gjakut në paraduktuse, fibrozë interacinare dhe atrofi acinare [36,39].

1.2.3 Sjögren Syndrome në SSTh.

Sjögren Syndrome është një patologji e Gjendrave ekzokrine në të cilën Gjendrat Lakrimale dhe ato të pështymës invadohen nga një proces inflamator autoimun që përfshin infiltrimin e qelizave T-cell, që shkaktojnë vdekje (apoptosis) të qelizave acinare, ato duktale të Gjendrës së Lotit dhe hyposekretimin të pështymës dhe lotit [70,98,175]. Hyposekretimi amplifikohet nga një bllokim neurosensorial si pasojë e lëshimit të qelizave inflamatorë-cytokininës lokalisht, ose nga prezenca e antikorpeve qarkulluese anti-M3 që drejtohen kundër receptorëve muskarinikë në gjendrat respektive [98,99]. Egzistojnë dy lloje klasifikimesh të SS:

a. SS primare ndodh kur shfaqen shenjat e SSTh të kombinuara me simptomat e gojës së thatë, në prani të antikorpeve dhe reduktimit të prodhimit të pështymës nga Gjendrat e Pështymës, që konfirmohet nga biopsia e saj.

b. SS sekondare është ajo patologji, në të cilën ka çdo element të SSPrimare në terren të një sëmundje autoimune të indit lidhor si psh: Artriti Reumatoid, Lupusi Erythematos (98), Polyarteriti Nodoz, Skleroza Sistemike, Granulomatoza Wegner, Skleroza Biliare Primare [100].

Faktorët të cilët shpërthejnë inflamacionin autoimun nuk njihen mirë por supozohet të luajnë rol: faktori gjenetik, niveli i ulët i androgjenit, inflamacionet virale, ekspozimi ndaj faktorëve ambientale [22,34]. Një dietë e pakët me acide yndyrore të ngopura omega 3, dhe mungesa e vit C është raportuar nga studime klinike si një faktor risku që shpërthen aktivitetin inflamator [164,193,194]. Tharja okulare në SSTh vjen si pasojë e hyposekretimit lakrimal dhe ndryshimeve inflamatorë shoqëruese në Gjendrën lakrimale bashkë me prezencën e mediatorëve të inflamacionit në Filmin lakrimal, Gjendrën Lakrimale dhe sipërfaqen konjuktivale [47, 151,212].

1.2.4 Non Sjögren Syndrome SSTh.

Non Sjögren Syndrome SSTh ndodh nga mosfunksionimi i Gjendrës Lakrimale pa prezencën e sëmundjeve sistemike autoimune [78,98].

Procesi i plakjes lidhur me moshën në SSTh.

Me rritjen e moshës në popullatën normale shfaqet një rritje e propabilitetit për patologji duktale –obstruktive që prekin Gjendrën Lakrimale, që përfshijnë: fibrozën periduktale, fibrozën interacinare, atrofi të qelizave acinare [39,45].

Alacrimia Kongenitale është një shfaqje e rrallë e mungesës së Filmit Lakrimal në moshë të reja [94,95].

Dysautomia Familjare si pasojë e sëmundjeve autosomale recisive.

Disfunksioni lakrimal është shenja klinike me prominente në sëmundjet autosomale recisive si psh në: Reily Day Syndrome në të cilën sensitiviteti i rritur ndaj dhimbjes shoqërohet nga mungesa e refleksit të lotimit dhe emocioneve si pasojë e abnormalitetit neuronal në regjionin cervikal [86,87].

Obstruksioni i duktuseve të Gjendrës Lakrimale.

Ndodh si pasojë e cikatrizimit konjuktival si Trachoma apo Pemphigoidi cicatricial, Erythema multiforme si dhe diegjet termale dhe kimike. SSTh vjen si rrjedhojë e bllokimit të duktuseve lakrimale nga cikatricet, inflamacioni dhe formimi i membranave mukoze, pozicionimi i keq i palpebrave etj [124,125].

Hyposekretimi reflektor si pasojë e Bllokimit të inervimit sensorial dhe të refleksit motor.

Bllokimi i inervimit sensorial. Inervimi sensorial i Gjendrës Lakrimale realizohet nëpërmjet një dege të nervit trigeminal që inervon Gjendrën Lakrimale nga pleksusi nazolakrimal. Një reduktim i inervimit sensorial, në radhë të parë çon në ulje të sekretimit të lotit nga Gjendra Lakrimale dhe së dyti, ul numrin e pulitjes së kapakëve, duke rritur kështu avullimin e lotit nga sipërfaqja okulare [17,76,82].

Përdoruesit e lenteve të kontaktit. Tashmë dihet nga studime të shumta klinike, që përdoruesit e lenteve të kontaktit shfaqin shenja të SSTh, si pasojë e deinervimit trigeminal dhe atij korneal [47, 50,89]. I njëjti argument shpjegon shfaqjen e simptomave të SSTh në pacientët që i janë nënshtruar kirurgjisë refraktive si LASIK, LASEK [105,106,108].

Diabetes Mellitus. Prevalenca e SSTh në pacientët diabetikë ishte 18.1% e krahasuar me pacientë jodiabetikë që paraqesin SSTh në masën 14.1% referuar një studimi të kryer me dy grupe pacientësh në Kinë [137]. Hom and De Land raportuan se 53% e pacientëve diabetikë ose ata që ishin në border-line diabetikë tip II shfaqnin SSTh [129]. Në një studim tjetër i kryer nga Goëbels u konstatua një lidhje e ngushtë e SSTh me nivelin e HbA1C si dhe reduktim të refleksit lakrimal –Schirmer test [134]. Reshma et al. gjatë studimit të tyre studiuan ndryshimet pathologjike të sipërfaqes okulare tek diabetikët me SSTh [127].

Raportohet të ketë korrelacion të ngushtë midis dëmtimit sensorial nga diabeti, neuropatisë autonome ose zhvillimet e ndryshimeve mikrovaskulare në Gjendrën Lakrimale si pasojë e DM Tip II [126,135,142,148].

Keratiti neurotrofik. Deinervimi i shtuar i nervave sipërfaqësorë në segmentin anterior duke përfshirë kornenë, konjunktivën bulbare, palpebrale, çon në keratit neurotrofik si pasojë e Herpes Zoster Ophthalmicus nga toksiciteti, inflamacioni dhe komprimimi i nervit trigeminal [131,148].

Situata e krijuar shprehet me paqëndrueshmëri të Filmit Lakrimal, Keratit Punktiform Difuz, reduktim i qelizave Golbet, Keratiti Ulçerativ që mund të komplikohet me perforacion korneal [142].

Kjo situatë çon në reduktim të sekretimit lakrimal nga Gjendra Lakrimale, reduktim të pulitjes së kapakëve, si dhe humbje e suportit ushqyes të sipërfaqes okulare si pasojë e deinervimit dhe prezencës së substancës -P dhe nerve growth factor NGF.

Bllokimi i refleksit motor. Dëmtimi me origjinë qendrore i Nervit VII cranial që përfshin nervin intermedius çon në humbje të funksionit motor të Gjendrës Lakrimale. Në studime të shumta janë gjetur korrelacione të SSTh dhe përdorimit të medikamenteve sistemike: antihistaminat, beta-blokuesit, inhibitorët e serotoninës, androgjenët diuretikut, antidepresantët dhe medikamente psikotropikë [132,159,160,161].

Deficiti i Gjendrave sekretuese sekondare. Mos funksionimi i këtyre gjendrave sekondare vjen si pasojë e infiltrimit të Gjendrave Lakrimale nga inflamacione të tilla si: Sarkoidoza, Lymphoma, AIDS, Sëmundja -GVH.

1.3. SSTh avullues.

Kjo situatë ndodh si pasojë e humbjes së shtuar të shtresës ujore të Filmit Lakrimal në prani të sekretimit normal të Filmit Lakrimal nga Gjendrat Lakrimale. Janë përshkruar shkaqe të brendshme që favorizojnë këtë situatë. Kufijtë midis këtyre dy kategorive SSTh avullues dhe pamjaftueshmërisë së prodhimit të lotit nga Gjendra lakrimale, janë të pandara mirë dhe shpesh mekanizmat janë të dyfishtë dhe të kombinuar [36,37,50,65,66].

1.3.1 Shkaqet të brëndshme.

Disfunksioni i Gjendrës së Meiboimianit: MGD ose Blephariti Posterior ndodh si pasojë e bllokimit ose mbylljes të Gjendrave të Meiboimianit e cila është një nga shkaqet kryesore të Sindromit të Syrit të thatë avullues.

Shkaqet janë të shumta, përmendim Dermatitet Seborrhoike, Atopike, Acne Rosacea, Dermatozat. MGD mund të jetë parësor ose sekondar / i thjeshtë ose cikatricial [48,61,78,98].

Në MGD të thjeshtë orificiumet e gjendrave ngelen të lokalizuara në lëkurë dhe në palpebra anteriorisht bashkimit mukokutan.

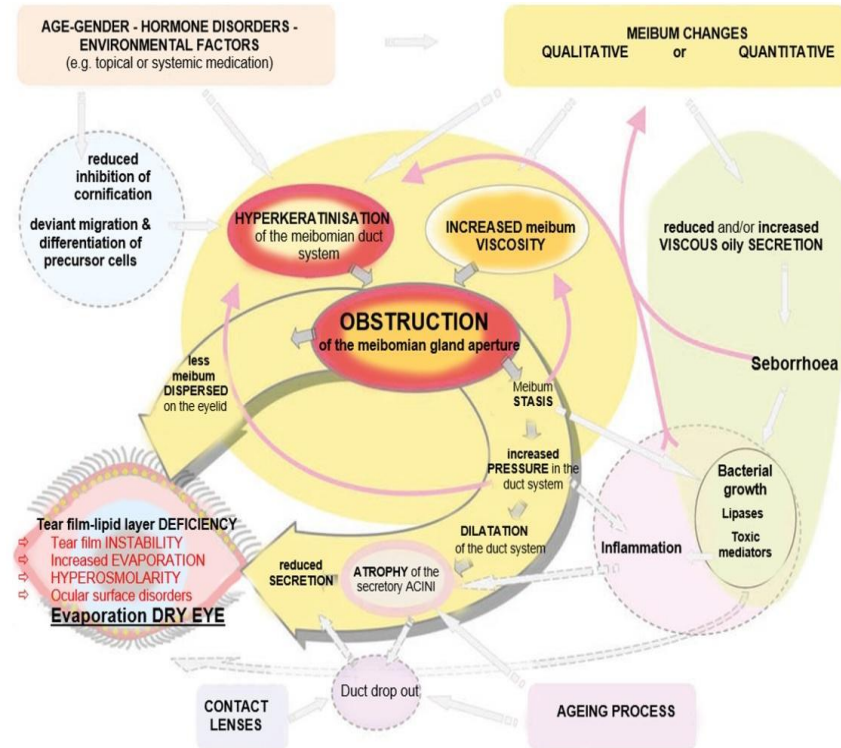
Në MGD cikatricial orificiumet e gjendrave janë të lokalizuara posteriorisht, brënda palpebrës dhe mukozës tarsale, bllokimi i tyre çon në paaftësi për të lëshuar sasinë e duhur të yndyrës në sipërfaqen okulare.

Është e rëndësishme të njohim rolin e organizmave patogjenë palpebralë në përbërjen e meibiomianit–yndyrës [41,58]. Shine et McCuley konstatuan që në individë të ndryshëm përmbajtja konstitucionale e Gjendrave të yndyrës ndryshon përbërjen [22,39,40]. Agjentët mikrobialë që mund të mbivendosen në MG janë: *Propionobacterium Acnes* dhe *Staphylococcus Auerus* të cilët mund të lëshojnë acide yndyrore dhe mono–dygliceride në përmbajtjen e FL, e cila mund të jetë burimi i formimit të sekrecioneve shkumoze ose shkumës meibiomiane [48,57,58].

MGD ndodh si pasojë e kombinimit të pesë mekanizmave patofiziologjike:

- ✓ *Inflamacioni i kapakëve.*
- ✓ *Inflamacioni konjuktival.*
- ✓ *Ndryshimet mikrobiale.*
- ✓ *Dëmtimi korneal.*
- ✓ *Ndryshimet në përmbajtjen lipidike.*

Kjo situatë, rezulton në tharje të sipërfaqes okulare cila çon në paqëndrueshmërinë e Filmit lakrimal. Egzistojnë metoda ekzaminuese për të matur shkallën e bllokimit të MG që quhet Meibography [116], si dhe sasinë e yndyrës që gjëndet në bregun e palpebrave që quhet Meibometry [31,33,118].



Figurë 1.10. SSTh avullues mekanizmi i veprimit (MGD).

<https://image.slidesharecdn.com/dryeyesyndrome>

MGD shoqërohet nga disa mekanizma patologjikë që përfshijnë: inflamacionin, faktorët mikrobialë dhe pamjaftueshmërinë yndyrorë. Infamacioni i kapakëve me proliferim mikrobial, lëshimi i cytoksinave inflamatore në korne, avullimi i shtuar i filmit lakrimal kombinohen duke krijuar një tablo të qartë se si fillon mosfunksionimi i MG [22,39]. Staza e yndyrës në MG shkatuar nga mbyllja e kanalikualve eskretore ose inflamacioni nga MG mund të promovojë rritjen bakteriale e cila çon në rritjen e esterazës dhe lipazës nga infiltrimi bakterial [40,41]. Si konsekuencë e saj ndodh ndyshimi i viskozitetit të meibiumit që thellon stazën e saj në MG. Staza e meibiumit çon në lëshimin e acideve yndyrorë të lira, rrjedhimisht në inflamacion dhe hyperkeratinizim [48]. MGD është një kompleks heterogjen që realizohet nga kombinimi i pesë faktorëve patofiziologjike që ndërveprojnë të ndarë nga njëri –tjetri. Inflamacioni i palpebrave, inflamacioni konjunktival, dëmtimi korneal si dhe ndryshimet mikrobiologjike shoqëruar nga paqëndrueshmëria e filmit lakrimal, e cila është propozuar nga International Workshop of MGD, shpjegon fare mirë qarkun vicioz të MGD [57,58,65].

Crregullimet e hapjes së kapakëve: Në rastet e pacientëve që vuajnë nga Myopia alta, Proptosis, Craniostenosis, Exophthalmus sipërfaqja okulare është tepër e ekspozuar ndaj ambjentit të jashtëm duke shkaktuar tharje të sipërfaqes okulare dhe hyperosmolaritet. Gjithashtu edhe keqpozicionimi i palpebrave nga shkaqe natyrale apo pas kirurgjisë plastike shkakton ekspozim të sipërfaqes okulare ndaj faktorëve të jashtëm [124].

Reduktimi i pulitjes së kapakëve: Procesi normal i pulitjes së kapakëve konsiston në veprimin e saj si një pompë në Sakusin lakrimal për të nxjerrë dhe shpërndarë më tepër lot në sipërfaqen korneale [17]. Kohëzgjatja e periudhës gjatë së cilës sipërfaqja okulare është e ekspozuar nga formimi i lotit deri në pulitjen tjetër quhet *blink* [76].

J. Wang et al shpjegojnë mekanizmat që kontribuojnë në shfaqjen e SSTh si pasojë e reduktimit të pulitjes së kapakëve janë të ndryshëm. Mund të përmendim avullimin e tepërt të shtresës ujore, dëmtimin e shtresës lipido-mucinike, ndryshimin e përmbajtjes së Filmit lakrimal, bllokimin e receptorëve të androgjenit, të cilat favorizojnë shfaqjen e SSTh [82].

1.3.2 Shkaqe të jashtme.

Sëmundjet e sipërfaqes okulare: mund të përmendim: Deficitin e Vit A, Pterigion, Keratitet, Pinguencula, Flyctenulosis, Konjuktivitin alergjik. Përdorimi për një kohë relativisht të zgjatur i preparateve topikale okulare që përmbajnë benzaklonium chloride (BAK) si psh: preparatet antiglaukumatoze, anestetikët topikalë çon në dëmtim të epitelit korneal duke shkaktuar Keratit Punktiform [131,142].

Përdoruesit e lenteve të kontaktit: arsyeja primare e intolerancës ndaj KL janë cilësuar diskomforti dhe ndjesia e tharjes së sipërfaqes okulare [47,50,65]. Përdoruesit e KL në 50% të rasteve shfaqin simptomat e SSTh [88,89].

Femrat: kanë predipozicion të vuajnë nga SSTh më tepër se meshkujt. 40% e meshkujve dhe 62% e femrave $P < 0.001$ [63,75]. Arsyet për këtë nuk janë eksploruar qartë por janë konsideruar një sërë faktorësh kontribues si psh: fluktuacioni hormonal gjatë dhe pas menopausës, gjatë ciklit menstrual, përdorimi i kontraktivëve orale dhe terapisë hormonale [83,85].

1.4 Mekanizmat kontribues të SSTh.

Mekanizmat kryesorë që kontribuojnë në shfaqjen e SSTh dhe Homeostazën e filmit lakrimal janë:

a. Hyperosmolariteti lakrimal.

b. Paqëndrueshmëria e filmit lakrimal.

1.4.1 Hyperosmolariteti lakrimal.

Shkakton dëmtime në sipërfaqen epiteliale korneale dhe konjuktivale duke aktivizuar një kaskadë eventesh inflamatore në sipërfaqen okulare me aktivizimin e mediatorëve të inflamacionit në Filmin lakrimal [50,51]. Dëmtimet epiteliale përfshijnë vdekjen qelizore (apoptosis), reduktim të qelizave Goblet, ndryshime strukturore dhe funksionale në shtresën e mucinës që çojnë në paqëndrueshmëri të Filmit lakrimal [52,67,112]. Kjo paqëndrueshmëri përkeqëson hyperosmolaritetin okular dhe kompletton ciklin vicioz të tij.

1.4.2 Paqëndrueshmëria lakrimale

Mund të ndodhë pa qenë e nevojshme shfaqja e hyperosmolaritetit lakrimal nga disa patologji si: Xerophthalmia, Konjuktiviti alergjik, përdorimi i preparateve topikale me prezervativë BAK dhe përdoruesit të lenteve të kontaktit KL [65,89]. Dëmtimi epitelial i shkaktuar nga SSTh ngacmon mbaresat nervore të nervave kornealë duke dhënë diskomfort, reduktim të pulitjes së kapakëve, reduktim të refleksit të lotimit, i cili shprehet me lotim të shtuar. Reduktimi i shtresës së mucinës në sipërfaqen okulare luan rol në shfaqjen e diskomfortit dhe rezistencës midis kapakëve dhe globit okular. Gjatë kësaj periudhe refleksi i shtuar ndodh si pasojë e proceseve inflamatore, duke ju referuar inflamacionit neurogjenik të Gjëndrës Lakrimale [59, 60,61]. Shkaqet madhore të hyperosmolaritetit lakrimal janë:

Ulja e prodhimit të filmit lakrimal nga gjëndra lakrimale ose / dhe Avullimi i shtuar i shtresës ujore të filmit lakrimal

Hyperosmolariteti i Filmit Lakrimal shkakton hyperosmolaritet të epitelit të sipërfaqes okulare, stimulon një kaskadë me evente inflamatore duke përfshirë MAP kinazat dhe NF Kb sinjalizuese të inflamacionit [56]. Kjo çon në prodhimin e cytokininave inflamatore si: interleukin IL-1 α dhe 1 β , tumor necrosis factor TNF- α dhe matrix metalloproteinase MMP-9 [68,69].

Disfunksioni i Gjëndrës Lakrimale nga inflamacioni lakrimal bën që mediatorët e inflamacionit të prodhohen në Gjëndrën lakrimale dhe të grumbullohen në Filmin lakrimal. Ritja e avullimit favorizohet nga faktorët e ambjentit ato klimaterikë si: lagështira dhe ventilimi i shtuar, nga MGD mos funksionimi i Gjëndrës së Meibomianit, e cila çon në paqëndrueshmëri të shtresës yndyrore të Filmit lakrimal [57,58,59,61].

Cilësia e vajit-yndyrës modifikohet nga veprimi i esterazës dhe lipazës që aktivizohen normalisht nga mikroflora e kapakëve të cilat janë të shtuara në numër në rastet e Blefariteve [31]. Nuk është e qartë në qoftë se kjo është karakteristikë e procesit të plakjes ose mund të ketë si shkak përdorimin e një sërë medikamentesh siç janë antihistaminat apo agjentët anti-muskarinike. Teoria më e pranueshme është ajo e inflamacionit që dëmton sipërfaqen okulare e cila vërehet në sëmundjet inflamatore autoimune si Sjögren Sindrome dhe ato Non –Sjögren Sindrome e Syrit të Thatë [98,99].

Inflamacioni shkakton shkatërrim të mukozave dhe indeve dhe njëkohësisht bllok neurosekretor reversibël. A-receptor block është gjetur në qarkulim si pasojë e antikorpeve qarkulluese të receptorëve M3 [111].

Inflamacioni favorizohet nga niveli i ulët i androgenit në qeliza dhe inde. Shpërndarja e Filmit lakrimal mund të dëmtohet nga cikatricet konjuktivale apo të kapakëve, ose nga reduktimi i refleksit sensorial në Gjëndrën Lakrimale [112].

Eventualisht dëmtimi kronik i sipërfaqes okulare çon në reduktim të ndjeshmërisë korneale dhe reduktimin e refleksit të lotimit [86,87]. Patologji të ndryshme mund të shkaktojnë këtë proces me mekanizmin e bllokimit sensorial të refleksit të lotimit, duke përfshirë kirurgjinë refractive: LASIK, LASEK, përdoruesit e lenteve të kontaktit dhe abuzimi kronik i anestetikëve lokale.

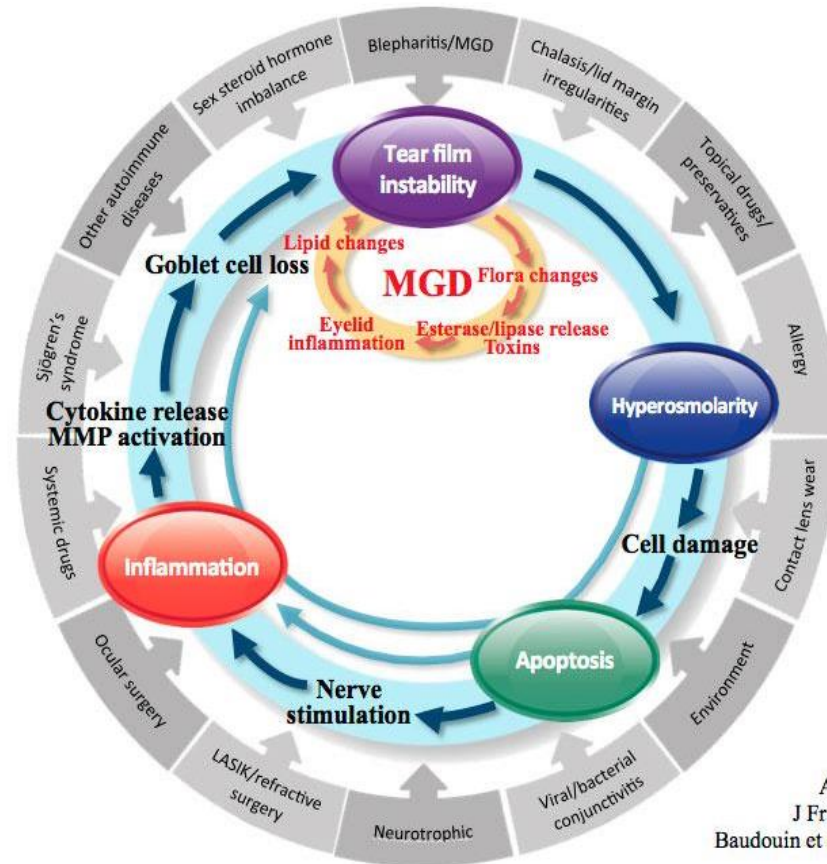


Figura 1.11. Cikli vicioz i SSTh sipas mekanizmave të shfaqjes së tij.

Paqëndrueshmëria e filmit lakrimal çon në hyperosmolaritet okular që provokon dëmtim qelizor i cili çon në apoptosis [70,166,175]. Si rrjedhojë, stimulohet inervimi i sipërfaqes okulare e cila çon në aktivizimin e inflamacionit dhe çlirimin e Cytokinave, aktivizimin e MMP duke provokuar në këtë mënyrë, humbjen e qelizave Goblet të konjuktivës. Humbja e qelizave Goblet rezulton në paqëndrueshmëri të filmit lakrimal [52,67,69,173]. Nga ana tjetër, ndryshimet lipidike me ndryshimet e florës së gjendrave të Meiboimianit dhe aktivizimi i inflamacionit në këto gjendra çon në aktivizimin e toksinave inflamatore si: lipaza dhe esteraza [60,61,62] duke provokuar pakësimin e sasisë së shtresës yndyrore në filmin lakrimal. Rrjedhimisht, ndryshimet çojnë në avullim të shtuar të filmit lakrimal nga sipërfaqja okulare, pra, SSTh [51,124,136].

1.5 Testet okulare diagnostike në SSTh.

Lissamine green test përdoret në qelizat epiteliale të sipërfaqes okulare, duke indentifikuar qelizat e devitalizuara. Procedura fillon duke hedhur një pikë lisamine green në fornixsin inferior në sy të pa anestezuar, i kërkohet pacientit të pulitë kapakët e syve dy herë në mënyrë që të shpërndahet ngjyuesi në konjuktivë dhe korne [28,29]. Koha ideale për të matur cilësinë e ngjyrimet është 5 min pasi kemi hedhur ngjyuesin në sy në slit-lamp vërehet ngjyrosje korneale dhe e konjuktivës bulbare.

Rosse Bengal test përdoret gjerësisht për të indentifikuar defektet dhe devitalizimet epiteliale të kornesë dhe konjuktivës. Hedhim një pikë Rosse Bengal në fornixsin inferior në sy të paanestezuar, i kërkohet pacientit të pulitë kapakët e syve dy herë në mënyrë që të shpërndahet ngjyuesi në konjuktivë dhe korne [23,24,25]. Koha ideale për të matur cilësinë e ngjyrimet është 3-5 min pasi kemi hedhur ngjyuesin në sy në slit-lamp vërehet ngjyrosje korneale dhe e konjuktivës bulbare.

Testi i hyperosmolaritetit quhet Tearlab osmolarity test dhe është shumë komod për tu përdorur tek pacientët [169]. Ky test kërkon një sasi shumë të vogël të Filmit lakrimal rreth 50µl lot nga sipërfaqja okulare për të analizuar dhe determinuar hyperosmolaritetin në mënyrë gjysëautomatike [33,34,39]. Proçeduara realizohet duke afruar një tub të hollë që prek meniskun e lotit në fornixsin inferior në bregun kapakut, i cili mbledh në nanolitër një kampion loti që analizohet në sekonda dhe jep informacion klinik me një lexim të osmolaritetit të filmit lakrimal, vlera normale është 307 mOsm/kg ndërsa vlerat mbi 320mOsm/kg tregojnë për SSTh.

Tear prism height test është një test domethënës i cili jep të dhëna për sasinë e filmit lakrimal duke vëzhguar gjatësinë e mesniskut lakrimal të sipërm dhe të poshtëm. Dy teknika përdoren për të realizuar këtë lloj testi:

1. E para mat tear meniscus e formuar në kapakun inferior për të marrë vlerat e volumit të Filmit lakrimal në slit –lamp.
2. Teknika e dytë është për të krahasuar gjatësinë e tear meniscus në gjerësinë e ndriçimit të slit-lamp duke e përdorur slit-beam horizontalisht deri sa barazohet gjërësia e saj me tear film meniscus. Gjatësia e tear meniscus në vlera më të ulura se 0.2mm tregon për sasi të reduktuar të volumit të lotit [23,113].

Schirmer test përdoret për të vlerësuar sa shpejt Gjendra Lakrimale prodhon filmin lakrimal. Është testi që përdoret zakonisht për të diagnostikuar SSTh, që ndodh kur Gjendra Lakrimale nuk është në gjendje të prodhojë sasinë e mjaftueshme të Filmit Lakrimal [22,32].

Schirmer test, konsiston në vendosjen e shiritit të letrës specifike Whatman # 41 e graduar nga 0-35 mm, njëkohësisht në të dy sytë në këndet laterale të syve mundësisht në qoftë se pacienti bashkëpunon pa prezencën e anestetikut. Vlerat normale të Schirmer test janë ≥ 15 mm letra e lagur nga filmi lakrimal për 5 minuta [90]. Për çdo vlerë më të vogël se 15 mm në gjatësinë kohore të 5 minutave pacienti paraqet SSTh të shkallëve të ndryshme.

TUBT (Tear up break up time) i përshkruar për herë të parë nga Norn [80,81], është një test klinik jo invaziv që përdoret për të pasur të dhëna për avullimin dhe cilësinë e Filmit Lakrimal në SSTh [111]. Për të matur TUBT një strip fluorosceini Wratten # 12 vendoset në të dy sytë, ndërkohë të pacientit i rekomandohet të shikojë sipër dhe të mos lëvizë apo të mbyllë kapakët. Pacienti ekzaminohet në biomikroskop nën efektin e filtrit të dritës cobalt blu. TBUT llogaritet duke parë numrin e sekondave nga pulitja e fundit e kapakut dhe shfaqjes së pikës së parë - Dry spot në Filmin Lakrimal duke e parë nën efektin e slit beam- cobalt blu filter [120,121]. Një vlerë e TUBT nën 10 sekonda konsiderohet jonormale dhe në varësi të vlerave të TUBT përcaktohet graviteti i SSTh avullues.

Ngjyrosja e sipërfaqes korneale me fluosocaine përdoret gjërësisht në pacientët me SSTh për të identifikuar defektet e epitelit korneal që lidhen ngushtë me gradën dhe gravitetin e SSTh [114,116]. Pacienti anestezohet duke përdorur Sol.Alcaine 0.5% dhe pas 2-3 minutash vendoset një strip fluoresceini Wratten # 12 në pjesën e poshtme të kapakëve duke i kërkuar pacientit të mos lëvizë dhe të shikojë sipër për disa sekonda [109]. Më pas, pacienti egzaminohet në biomikroskop nën efektin e cobalt-blue filter duke i kushtuar rëndësi të veçantë epitelit korneal dhe defekteve që mund të vihen re [28,30].

Testi i ndjeshmërisë korneale përdoret për të vlerësuar aftësinë e kornesë për t'u përgjigjur stimulit ngacmues [80,81]. Ky test vlerëson ndjeshmërinë dhe reduktimin e inervimit korneal nga sistemi nervor periferik i cili në pacientët Diabetike me SSTh është i kompromentuar. Pacientit pa përdorur anestezi i rekomandohet të mbajë sytë hapur dhe preket një shkop me pambuk ose fije pambuku në kornenë qendrore duke vëzhguar reagimin e pacientit [86,87,139]. Normalisht epiteli korneal është tepër i pasur me fibra nervore sipërfaqësorë, të ndjeshëm ndaj ngacmimit të jashtëm dhe si pasojë, reagimi varet nga shkalla e dëmtimit të nervave periferikë korneale.

InflammaDry është testi i vetëm që tregon nivelet e rritura të MMP-9, markues inflamator kyç për SSTh [68,69]. Ky test i shpejtë jep rezultatet në 10 minuta, i thjeshtë për ty kryer joinvaziv.

1.5.1 Pyetësorët specifikë që përdoren në SSTh.

Impakti i SSTh në jetën e përditshme vlerësohet nga një sërë pyetësorësh të cilët janë hartuar në menyrë të tillë që të japin të dhëna specifike në lidhje me detaje të ndryshme të SSTh [21,92,100,102,103,104]. Nga testet, më të përdorurit janë:

- ✓ McCarty Symptoms Questionnaire.
- ✓ Ocular surface Disease Index – OSDI [20].
- ✓ Dry Eye Questionnaire (DEQ -5).
- ✓ National Eye Institutes Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).
- ✓ Dry Eye –related Quality of Life Score (DEQS).
- ✓ Computer –vision Symptoms Scale (CVSS-17).
- ✓ Salisbury Eye Evaluation Questionnaire.
- ✓ Impact of Dry Eye on Every Day Life (IDEEL).
- ✓ McMonneis Questionnaire.

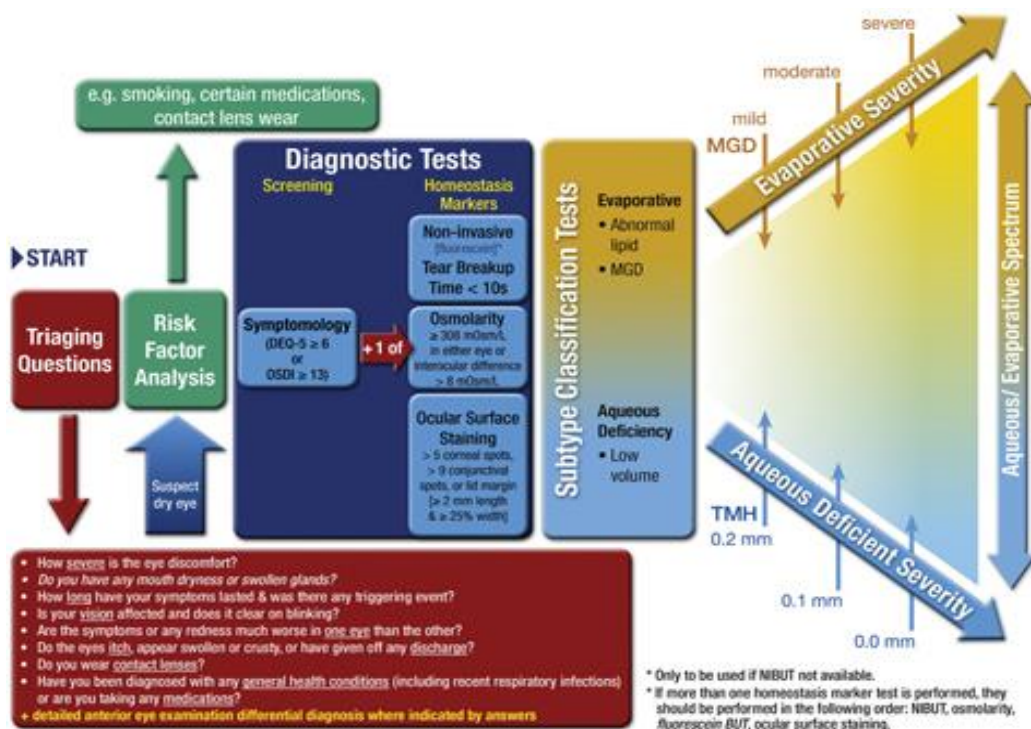


Figura 1.12. Diagnostikimi i SSTh sipas DEWS II.

Adapted and reprinted from *Ocular Surface* (2017) 544–579, Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers, R, et al. *TFOS DEWS II diagnostic methodology report*, p. 561, © 2017, with permission from Elsevier.

1.6 Etiopatogjeneza e SSTh.

SSTh shoqërohet me rritje të osmolaritetit të filmit lakrimal dhe inflamacion të sipërfaqes okulare. Filmi Lakrimal, Gjëndrat Lakrimale madhore dhe ato aksesore, gjëndrat e Meibomianit, qelizat Goblet të konjuktivës dhe të gjithë sipërfaqes okulare, rrugët e eskretimit të lotit, epiteli konjuktival, korneal punojnë së bashku si LFU (*lacrimal function unit*) për të ruajtur integritetin e Filmit Lakrimal [43,44]. LFU shërben për të ruajtur transparencën korneale dhe integritetin e sipërfaqes okulare [59,62,63,66].

Pra, koncepti nuk është thjesht mungesa e lotit ajo që çon në SSTh, por një sëmundje komplekse e sipërfaqes okulare në të cilën luajnë rol shumë komponentë të përcaktuar dhe studiuar më së miri në International Dry Eye Workshop I-II 2007- 2017 [1,38,47]. Kjo situatë e krijuar, çon në disbalancën e elektroliteve, proteinave, mucinës dhe dëmtim permanent të epitelit të sipërfaqes korneale, konjuktivale si dhe fibrave nervore korneale që shpërthejnë sekretimin lakrimal [71,151,156].

SSTh ndodh në dy raste: *kur ulet prodhimi i sekretimit të filmit lakrimal ose / dhe kur ka një avullim të shtuar shtresës ujore nga sipërfaqja okulare*. Karakterizohet nga simptomat e ndjesisë së irritimit në sy, ndjesi bezdie ne sy, turbullim ose veshje të pamjes, rritje e osmolaritetit lakrimal, paqëndrueshmëri të Filmit lakrimal, mosfunksionimin e epitelit të sipërfaqes okulare [25,34,50,52,173].

Ulja e sekretimit të filmit lakrimal dhe / ose rritja e sasisë së avullimit të filmit lakrimal çon në hyperosmolaritet cili përbën një hap kyç drejt qarkut vicioz që shpjegon fizpatologjinë e SSTh [68,69,71,134] (Figurë 1.10).

Hyperosmolariteti i rritur çon në rritjen e ndryshimeve morfologjike = vdekje (apoptosis) të qelizave konjuktivale, korneale dhe shpërthen kaskadën inflamatore. Inflamacioni kontribuon në thellimin e vdekjes së mëtejshme qelizore duke përfshirë humbjen e qelizave Golbet që ndodhen në konjuktivë [56,71]. Këto qeliza janë përgjegjëse për prodhimin e mucinës, të cilat, në rastet e uljes së prodhimit sasior të saj ndikojnë negativisht duke ulur inervimin korneal dhe ndjeshmërinë korneale ndaj inflamacionit [50,51,52].

Rrjedhimisht, përkeqësohet paqëndrueshmëria e Filmit lakrimal që çon në inflamacion okular. Mënyrat tradicionale për të kundërshtuar këtë rritje të osmolaritetit të filmit lakrimal në SSTh janë përdorimi i zëvendësuesve të lotit hypotonik [177,182,183] që ka relativisht një ndikim të shkurtër në sipërfaqen okulare.

Rezultatet e fundit për të antagonizuar osmolaritetin e Filmit lakrimal në SSTh kanë rezultuar osmoprotektivët, molekulat e vogla organike për të restauruar volumin e qelizës, stabilizuar funksionin e proteinave e cila lejon adaptimin në hyperosmolaritet [184].

Përsa i përket provave klinike në efikasitetin e SSTh kanë të përfshirë osmoprotektivës si: erythitol, taurinë, trehalose dhe L-carnitine [175,185,187,188]. Osmoprotektantët në SSTh mund të mbrojnë direkt qelizat kundër hyperosmolaritetit për të dalë nga rrethi vicioz, i cili shpjegon fiz- patologjinë e saj.

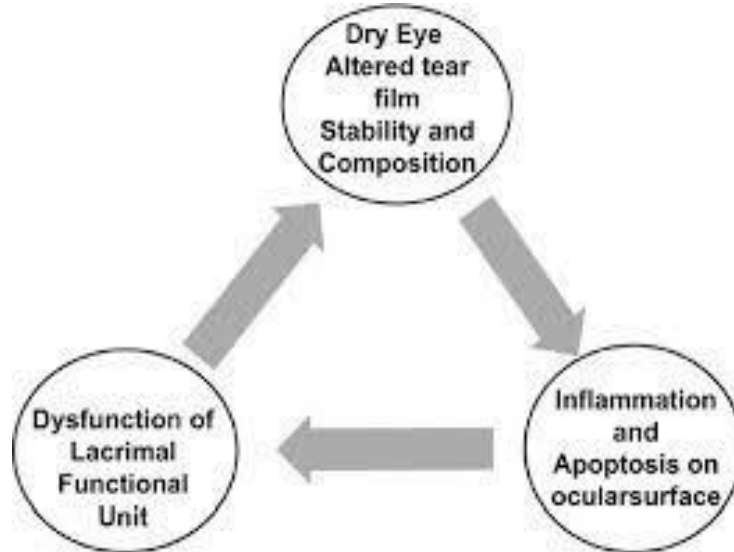


Figura 1.13. Fizpatologjia e SSTh.

Paqëndrueshmëria e filmit lakrimal dhe rritja e osmolaritetit të tij çon në një qark vicioz që rezulton në inflamacion të sipërfaqes okulare.

Gjithsesi, rivlerësimi për SSTh, cili bazohet në studimet e kohëve të fundit DEWS II [1], ka hedhur dritë të mjaftueshme për rolin e mediatorëve të inflamacionit [56,58,65,66]. *Që kur Omega 3 ($\omega 3$) dhe Omega 6 ($\omega 6$) janë emërtuar si acide ydyrore të pasaturuara (PUFAs), janë definuar si “esenciale” që nuk sintetizohen nga trupi njerëzor. $\omega 3$ and $\omega 6$ derivojnë respektivisht nga α -linolenic acid dhe acidi linoleic. Këto acide janë perkursorë të eicosanoideve me efekt të fuqishëm anti-inflamator (grupi I $\omega 3$) dhe efekt proinflamator (grupi I $\omega 6$) [59,60]. Një balancë e ekuilibruar midis $\omega 3$ dhe $\omega 6$ është e nevojshme për të parandaluar prevalencën e një efekti proinflamator të $\omega 6$. Në mënyrë të veçantë, duke liruar mediatorët që derivojnë nga prekursorët e $\omega 3$, si acidi docosahexaenoic (DHA) dhe acidi eicopentaenoic (EPA), rrealizohet kontrolli i shërimit të plagëve, migrimi i qelizave inflamatore dhe rigjenerimi neurogjenik [86,140,141,142].*

Prostaglandinat i përkasin një klase mediatorësh inflamatorë lipidikë që quhen eicosanoide, të cilat derivojnë nga oksigjenimi i acidit arachidonic (AA) dhe $\omega 6$ që

çlirohet sistematikisht nga membranat e qelizave ose si pasojë e aktivizimit të qelizave në përgjigje ndaj stresit rrethues.

Lëshimi i AA dhe gjenerimi i mediatorëve lipidike eicosanoid janë përgjegjëse për të shpërthyer një përgjigje inflamatore akute që i referohet dëmtimit korneal [63]. Gjithsesi, rezolucioni i vet ndërmjetësohet duke rizgjidhur mirë mediatorët lipidike që derivojnë nga prekursorët DHA dhe EPA të ω -3 PUFA. *Si rrjedhojë, është hedhur hipoteza që SSTh është një çrregullim metabolik i karakterizuar nga disbalanca midis ω -3 dhe ω -6, që sjell në prodhimin e pakët të mediatorëve lipidike [143].*

Qelizat epiteliale korneale, rregullatorët, leucidet polimorfoneukleare (PNMs) në limbin korneal dhe Gjëndrën lakrimale tregojnë prezencën e 15-lipoxygenasen (15-LOX), një enzime kyçe për gjenerimin dhe lëshimin e mediatorëve të specializuar, që janë shumë të rëndësishëm për kontrollin imunitar të sipërfaqes okulare [65].

Lipoksina endogjene A4 promovon shërimin e plagës të epitelit korneal, vendos angeogjenezën patologjike dhe ekspresionin e citoksinës proinflamatore [64] dhe kontrollon aktivimin e T-cell [66]. Neuroproteksioni D1 është i implikuar në mbijetesën e qelizës epiteliale [67] rigjenerimin nga stresi oksidativ dhe shërimin e plagëve [68]. Neuroproteksioni D1 mund të favorizojë rigjenerimin e nervit korneal dhe restaurimin e ndjeshmërisë korneale [69,70].

Është vërtetuar që këto mediatorë janë esenciale për homeostazën e Filmit lakrimal, mbijetesën e GCs, dhe sekretimit në përgjigje të stresit oksidativ. *Kjo nënvizon domethënien biologjike të ω -3 duke rizgjidhur mediatorët lipidikë në Filmin lakrimal dhe duke suportuar hipotezën që SSTh ka bazë metabolike.* Defiçit ushqyes apo metabolik i DHA dhe EPA mund të çojë në uljen e prodhimit të mediatorëve lipidikë në Filmin lakrimal [70,71].

Statistikat analitike të studimeve shkencore të shumta e mbështesin trajtimin e SSTh me suplemente orale me ω -3; administrimi oral i të cilit përmirëson vlerat e Schirmer Test dhe të TBUT [72,90,111,120,165,179].

1.7 Faktorët e riskut për SSTh.

Komiteti i DEWS-2007 dhe DEWS II -2017[1] referon se faktorët e riskut për SSTh janë evidentuar nëpërmjet studimeve epidemiologjike që analizojnë evidencat për mënyrën e jetesës, dermatografizmin, dietën ushqimore, sëmundjet e ndryshme, kushtet ambientale, përdorimin e medikamenteve të ndryshme dhe procedurave terapeutike [53,54,55,78, 90,94,98,113,167,171,172].

1.7.1 Faktorët demografikë (jo të modifikueshme).

- ✓ Moshë e rritur.
- ✓ Gjinia femërore.
- ✓ Raca aziatike.

1.7.2 Sëmundjet e ndryshme si faktorë risku për SSTh:

- ✓ Defiçitin e vitaminës A.
- ✓ Terapinë rrezatuese.
- ✓ Hepatitin C- infeksionin.
- ✓ Defekti i andogjenit.
- ✓ Disfunksioni i vezoreve.
- ✓ Diabetes Mellitus.
- ✓ HIV dhe human T cell lymphotropic virus.
- ✓ Sëmundjen Alergjike
- ✓ Sëmundjet e indit lidhor –kolagenozat.
- ✓ Sarcoidosis.

1.7.3. Medikamentet dhe procedurat invazive / joinvazive si faktorë risku për SSTh janë:

- ✓ Diuretikët.
- ✓ LASIK, LASEK, PRK.
- ✓ Ekstraksioni Ekstrakapsular.
- ✓ Terapia radioaktive.
- ✓ Transplanti i placës së kockave.
- ✓ Terapia me estrogen –post menopauzë

- ✓ Keratoplastia Penetruese.
- ✓ Kimioterapia për tumorët sistemike.
- ✓ Inhibitorët e serotoninës, antidepressantët.
- ✓ Anksiolitikët.
- ✓ Beta-blokuesit.
- ✓ Kontraceptivët.

1.7.4 Kushtet ambientale janë:

- ✓ Lagështira e ulët.
- ✓ Temperaturat e larta.
- ✓ Cilësia e ulët e ajrit qarkullues.

1.7.5 Faktorët e riskut që lidhen me dietën dhe mënyrën e jetesës:

- ✓ Përdoruesit e lenteve të kontaktit.
- ✓ Konsumi i duhanit.
- ✓ Përdorimi i alkolit.
- ✓ Përdorimi i kafeinës.
- ✓ Dieta e ulët me omega -3 acide yndyrore të ngopura ose omega-6 acide yndyrore të ngopura.
- ✓ Ekspozimit ndaj PC dhe çdo lloj teknologjie digitale (high tech).

1.8 Manaxhimi dhe terapia për SSTh.

Sipas studimeve dhe rekomandimeve të DEWS-2007 dhe TFOS DEWS II -2017(fig.1-11), është bërë e mundur strukturimi i manaxhimit, terapive të mundshme për trajtimin e SSTh duke u bazuar në studime të shumta klinike dhe epidemiologjike [1,35,41,75,139,141,142] (*Tabelë-Shtojca*).

Ky protokoll u bazua duke ju referuar literaturës dhe studimeve të kryera nga Dry Eye Preferred Practice Patterns of the AAO, International Task Force (ITF) Delphi Panel të SSTh [25,26,27] (*Tabelë -Shtojca*).

Trajtimet e rekomanduara u bazuan duke ju referuar shkallës së gravitetit të SSTh bazuar në ITF-grading scheme dhe mënyrat e trajtimit u zgjodhën nga protokollet e terapive, të cilat ishin studiuar papaprakisht përsa ju përket efekteve kurative. Qëllimi ishte, të identifikohesh terapia më efikase për manaxhimin e SSTh dhe strategjia e ndjekjes në kohë [53,54,77,109,118,121,152,161,168,185,191,195].

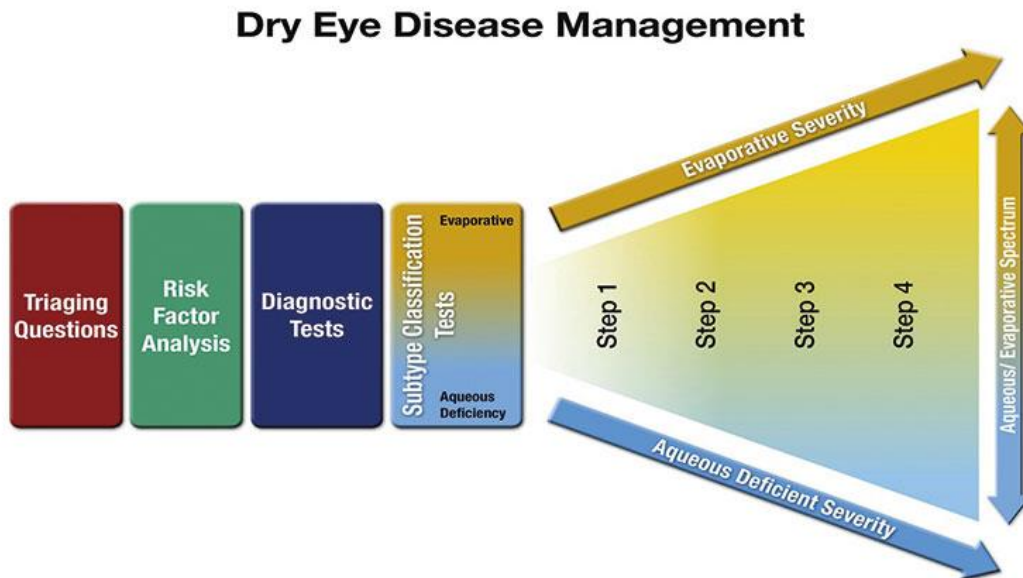


Fig.1-14. Manaxhimi i SSTh sipas TFOS DEWS II -2017.

1.8.1 Procedura ndihmëse.

(si pjesë përbërëse e terapisë medikamentoze) rekomandohen:

1. Pulitje të shpeshta të kapakëve- ushtrime gjatë aktivitetit jetësor të përditshëm.
2. Maskë ngrohëse për fjetje [46].
3. Përdorimi çdo ditë i larësve të qerpikëve duke bërë masazh të qerpikëve: Shkumë NAVIBLEF tre herë në ditë.
4. Masë me ngrohtësi (warming device) të cilën e mban pesëmbëdhjetë minuta tre herë në ditë [53,54,55].
5. Shtrydhjen manuale të MG.



Figurë 1.15. Maske nxehtësie për Gjëndrat e bllokuara të Meiboimianit.



Figura 1.16. Shtrydhja manuale e Gjëndrave të bllokuara të Meiboimianit.

1.8.2 Lubrifikantët e sipërfaqes okulare.

Lubrifikantët e sipërfaqes okulare, që kanë për funksion të lubrifikojnë dhe ushqejnë sipërfaqen okulare, janë solucione të përbëra nga: elektrolitë, agjentë viskoziteti, proteina, prezervativë okularë. Është dokumentuar se përdorimi i tyre ka një efekt përmirësues përse ju përket simptomave subjektive të pacientëve [151,152,153,162,177,184]. Lubrifikantët okularë janë solucione buffer izotonike, që varësi të kompozicionit të tyre duhet të kenë një pH neutral ose lehtësisht alkaline [180,181,185]. Osmolariteti i këtyre solucioneve varion nga $181-354\text{mOsm L}$ të cilët përdoren në formë solucioneve ose xheli. Përbërësit e lubrifikantëve okularë janë:

- **Prezervativët** janë pjesë e rëndësishme e lubrifikantëve okularë që ruajnë kompozicionin e molekulave të preparatit dhe kohëzgjatjen e gjysmëjetës së veprimit. Benzaklonium chloride (BAK) është më i përdorshmi, më të rekomandueshmet janë solucionet monodozë për të parandaluar kontaminimin me rritje bakteriale [79,157,158]. Për shkak të efekteve anësore të sudiuara dhe përshkruara në literaturë të prezervativëve, po bëhen studime për të eliminuar sa më tepër të jetë e mundur përdorimin e tyre në lubrifikantët okularë. Për t'i siguruar pacientit një përdorim të gjërë dhe në kohëzgjatje të preparatit, eliminimi i efekteve anësore të BAK është i domosdoshëm për të ulur toxicitetin epitelial [156].

- Përmbajtja në **elektrolite ose hekur** ka treguar efikasitet në trajtimin e dëmtimeve të sipërfaqes okulare në SSTh. Potasiumi dhe bikarbonatet duhen të jenë më të rëndësishmit ndër to, duke promovuar rikuperimin e funksionit barrierë të epitelit të dëmtuar epitelial dhe integritetin e mucinës [181,183,200,203].
- **Osmolaritikët** janë pjesë e rëndësishme e përmbajtjes së sol. lubrifikantë duke ruajtur balancën midis osmolaritetit coloidal dhe atij crystalloid. Kanë për detyrë të ruajnë osmolaritetin okular [173,184,187,189].
- **Agjentë viskoziteti** të cilët janë të rëndësishme për të ruajtur karakteristikat fizio-kimike të Filmit lakrimal dhe për të ulur toksicitetin e epitelit okular në formën e makromolekulave: hydroxymethylcellulose (HMC), carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl-guar (HP-guar) [185,186].

1.8.3 Mbajtësit e filmit lakrimal në sipërfaqen okulare.

- **Okluzioni punktal** është përdorur për herë të parë në 1975 nga Freeman [77,107] në formën e tapave të silikonit që vendosen në punktet lakrimale dhe zgjaten në kanalikulat lakrimale, të cilat janë lehtësisht të përdorshme për aq kohë sa shikohet e arsyeshme.

Tapat e silikonit ndahen në të absorbueshme Freeman style, dhe të paabsorbueshme që janë të përbëra nga kolagjeni dhe polimere, efekti i të cilave zgjat nga tre ditë deri në gjashtë muaj [148]. Përdorimi i tyre duke ju referuar literaturës përfshin përmirësimin e ngjyrimin korneal përmirësim të vlerave të TBUT-së, rritje e osmolaritetit të Filmit lakrimal dhe rritje e densitetit të qelizave konjuktivale Goblet [150,151,212].

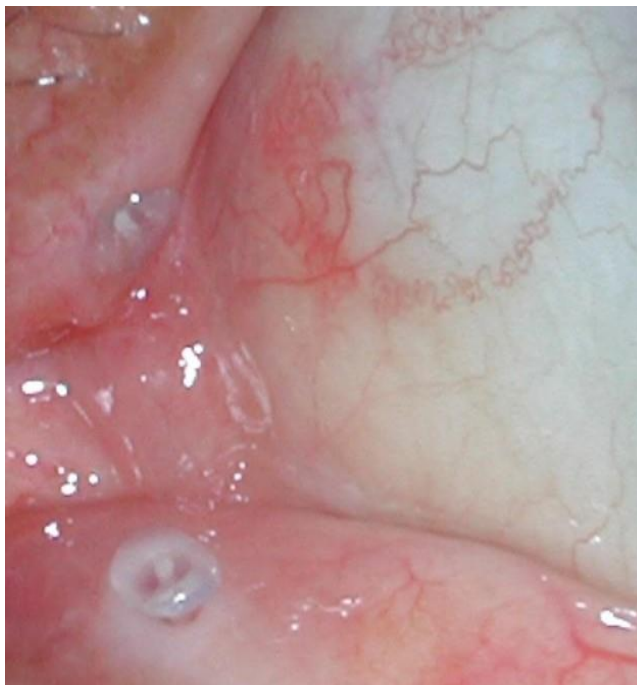


Figura 1.17. Okluzion i punktumeve me përbërës silikoni.

- **Syze hidratuese të dhomës së përparme** janë përdorur për të rritur lagështinë e sipërfaqes okulare. Efikasiteti klinik i tyre është raportuar në studime klinike. Megjithatë, nuk përdoren gjërësisht në klinikën e përditshme [168].
- **Lente kontakti** me përbërje të lartë oksigjeni të përshkueshëm, kanë si qëllim të ndihmojnë në riepitelizimin korneal [163,177,179].
- **Stimuluesit e filmit lakrimal –sekretologet** stimulojnë prodhimin e filmit lakrimal. Në fund të viteve 1970 janë përdorur gjërësisht sekretologët oralë si Pilocarpinë dhe Cevimelinë. Por efektet anësore gjatë përdorimit të tyre, çuan në prodhimin e sekretologëve topikalë të miratuar nga FDA si: Dicuafosfol, Ecabet sodium dhe rebamipide, 15(SH)-HETE [184,185].
- **Terapia hormonale** është cituar se shton prodhimin e filmit lakrimal nga Gjëndra lakrimale dhe redukton avullimin e tij nga sipërfaqja okulare duke përmirësuar vlerat e Schirmer dhe TUBT në studime klinike [133,135,156,161,162].

1.8.4 Përbërësit biologjike të lotit.

Përbërësit biologjikë të lotit janë lëngjet biologjike jofarmakologjike, si përdorimi i serumit ose i pështymës të pa konsevuara [179,180]. Serumi është përmbajtja e gjakut të centrifiguar që ngelet në fund të procesit në epruvetë i cili është rekomanduar gjërësisht për t'u përdorur në trajtimin e SSTh në 1990 nga Tsubota [108]. Këto përdorime serumesh autologe kanë rezultuar efikase në përmirësimin e simptomave, përmirësimin e perametrave të TUBT dhe riepitelizimin e shpejtë të defekteve korneale [126,127,134,139].

1.8.5 Terapia antiinflamatore.

Terapia antiinflamatore përdoret gjërësisht kur disfunksioni i Gjëndrave Lakrimale dhe hyperosmolariteti nxisin kaskadën inflamatore të shfaqjeve klinike dhe lëshimin e mediatorëve të inflamacionit në sipërfaqen okulare [119,155,156,158,159,186,187]. Më të përdorëshmit janë:

- *Cyclosporine* –RESTASIS® në varësi të shkallës së gravitetit të SSTh.
- *Kortikosteroidet* –MAXIDEX, FLUMETHOLONE në varësi të gravitetit të SSTh dhe prezencës së komplikacioneve.
- *Tetracyclinat*: DOXACYCLINE në doza 100 mg dy herë në ditë në ditë për trajtimin e Blefaritit Kronik.
- Ne 2016 FDA miratoi prepartin e ri: një klasë të re preparati me funksion limfocitar (LFA-1), **XIIDRA** efikasiteti i të cilit u provua në studime të shumta klinike në mijra pacientë [184,191,211,212].



Figura 1.18. Xiidra-solucion topikal miratuar nga FDA-2016.

- **Terapi suplementare me omega-3 fatty acids** përdoret gjërësisht në trajtimin e SSTh, duke promovuar prodhimin e Filmit lakrimal nga Gjëndra lakrimale dhe duke përmirësuar simptomat klinike të pacientëve [179,193,197,198].
- **Imunosupresorët sistematikë** veprojnë duke nxitur sekretimin e Filmit lakrimal nga Gjëndra lakrimale [176,178].
- **SED –Serum i standartizuar i gjakut të centrifiguar** në formë pikash në sy së fundmi rezulton tepër i suksesshëm.
- **Tivanisiran** –preparat i Sylentis për të cilin po bëhen akoma studime klinike 2018.

1.8.6 Procedurat kirurgjikale.

Procedurat kirurgjikale më të përdorshme janë: tarsorrhaphy laterale, kirurgji plastike e palpebrave, transplant i membranave mukoze, transpalant me membranë amniotike, transplant i Gjendrës submandibulare së përshtymës [163,164].



Figura1.19. Tarsorrhaphy Laterale.

<http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/video/plastics/2/Lateral-tarsorrhaphy.htm>

1.8.7 ILP –Intense Pulsed Light.

ILP –Intense Pulsed Light është një procedurë gjërësisht e përdorëshme në SSTh të shkaktuar nga MGD duke përmirësuar funksionin e tyre dhe simptomat e SSTh. Përdorimi, konsiston në aplikimin e lazerit për 5 minuta me ose pa anestezi duke përdorur një llampë xenoni në frekuencë 500-1000nm gjatësi vale –LUMENIS M22. Mekanizmi i veprimit konsiston në eliminim e mirkoorganizmave patogjene, hollimin e sekrecioneve të trashura të Gjendrës së Meibomianit, duke ndihmuar daljen e meibiumit nga MG [54,167,171].



Figura 1.20.ILP- në pacientët me SSTh.

<http://www.dryeyesyndrome.co.nz/about-eeeye-ipl.html>

1.9 Diabetes Mellitus Tip II.

DM2 është një sëmundje kronike, multi-sistemike që ndryshe quhet non-depending insulin, e cila kërkon një ndjekje kronike për të limituar zhvillimin e komplikacioneve sistemike të zgjatura dhe me pasoja të rënda për shëndetin e pacientit.

1.9.1 Patogjeneza:

Diabetes Mellitus II, ndodh si pasojë e uljes së ndjeshmërisë periferike ndaj insulinës, dëmtimit të prodhimit të glukozës nga hepari dhe shkatërrimit të qelizave β –ta në ishujt e Langerhansit që shkakton deficiet të insulinës [88, 96].

Prek zakonisht moshat e rritura, të sëmurët shpesh kanë histori familiare me këtë sëmundje. Njihet edhe si diabet që nuk varet nga insulina (non insulin dependent diabetes mellitus).

Shkaktohet nga:

- a. Mosfunksionimi i mirë i qelizave beta, ose...
- b. Nga rezistenca e indeve ndaj insulinës; ishujt e Langerhansit fillimisht përpiqen të kapërcejnë rezistencën periferike ndaj insulinës duke prodhuar më shumë insulin. [202] Me kalimin e kohës, ishujt e Langerhansit bëhen të paaftë për të prodhuar insulinë (plaken para kohe).

Shenjat dhe simptomat:

- ✓ dehidrim,
- ✓ polidipsi,
- ✓ polifagi,
- ✓ poliuri,
- ✓ humbje peshe,
- ✓ lodhje.

Definicioni i Diabetit Mellitus tip 2, sipas American Diabetes Association (ADA) [215] bazohet në disa kritere për të vendosur diagnozën:

- 1) FPG –testi i tolerancës së glukozë $s \geq 126$ mg/dL (7.0 mmol/L)
- 2) Testi i tolerancës së glukozës pas 2-h pas 75-g glukozë orale (OGTT) me vlerë ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L),
- 3) Testi i glukozës në gjak me vlerë ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) shoqëruar shenja klinike të hyperglycemisë ose kriza hyperglicemike,
- 4) Testi i HbA1c $\geq 6.5\%$ (48mmol/L).

1.9.2 Faktorët gjenetikë.

Një korrelacion domethënëses është gjetur midis receptorit insulinik INSR dhe IGF2 (insulin-like growth factor) tek pacientët diabetikë tip II [201,205]. Gjenet përgjegjës si: TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) dhe HNF4A i cili lokalizohet në kromozomin 20, supozohet të lidhen direkt me disfunksionin e qelizave β [204]. Gjithashtu, është gjetur një lidhje midis DM Tip II dhe klasës II të histocompatibility HLA –genes, që quhen gjene kandidatë të cilat lokalizohen në kromozomin 6. Rreth 95% e pacientëve diabetikë paraqet aletet HLA –DR3 ose DR 4 ose të dy.

1.9.3 Epidemiologjia e Diabetus Mellitus Tip II.

Sipas World Health Organization [2] në vitin 2011 numëroheshin në botë afërsisht 336 milion diabetikë me prevalencë rreth 2.85%. Duke marrë parasysh të dhënat e IDF Diabetes Atlas për 2015, u konstatuan 415 milion diabetikë të moshës 20-79 vjeç. Parashikohet që në 2040 të ketë një dyfishim të rasteve me diabet në vëndet në zhvillim 640 milion, në grupmoshat 20-79 vjeç.

Në Shtetet e Bashkuara të Amerikës 11.3 % e adultëve kanë DM Tip II [96], Në Shqipëri sipas IDF Diabetes Atlas (edicioni 5) prevalenca e Diabetit Tip 2 është 3.12% përafërsisht 75 mijë persona [199,201,202]. Kjo prevalencë parashikohet të rritet deri në 3.6% deri në vitin 2030. Kina ka numrin më të madh të pacientëve diabetikë 98.4 milion banorë [149], pastaj vjen India me 61.5 milion [211] dhe USA me 24.4 milion banorë [117].

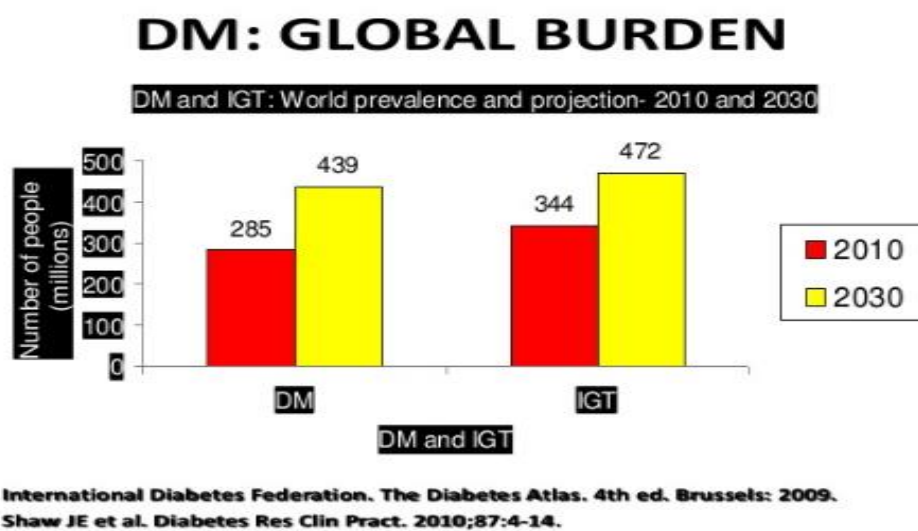
International Diabetes Federation (IDF) ka rekomanduar një target të nivelit të HbA1C < 7.0% si faktor të rëndësishëm për të konfirmuar diagnozën e DM Tip II [201,202]. DM tip II karakterizohet nga një sërë mekanizmash të cilët shoqërohen me disfunkcionimin Pankreasit: *hypoglycemia*, mosprodhimi i mjaftueshëm i insulinës, rezistenca e përthithjes ndaj saj dhe sekretimi i shtuar i glucagonit.

Si rrjedhojë, ndodhin një sërë ndryshimesh në mikrovaskulaturë, makrovaskulaturë dhe komplikacione neuropatike. Komplikacionet mikrovaskulare përfshijnë: patologjitë retinale, renale dhe sëmundjet neuropatike [126].

Komplikacionet makrovaskulare përfshijnë: sëmundje të arterieve koronare dhe sëmundjet periferike vaskulare [135,137,140]. Neuropatia diabetike përfshin dëmtimin e nervave autonomë periferikë.



Figura 1.21. Matja e nivelit të HbA1c tek pacientët diabetikë Tip II.



Grafiku 1.2 Paraqitja grafike e prevalencës së DM Tip II sipas IDF për 2030.

1.10. Diabetus Mellitus Tip II dhe Sindromi i Syri të Thatë lidhja midis tyre.

Sipas studimeve të kohëve të fundit të kryera në mbarë botën, gjysma e pacientëve diabetikë paraqesin SSTh. Një studim konkludon se 53 % e pacientëve diabetikë vuajnë nga simptomat e SSTh [127,130,131,133].

Autorët e një studimi tjetër, referojnë se 54.3% e pacientëve diabetikë shfaqin simptomat e tharjes së sipërfaqes okulare [129], të tjerë studiues raportojnë ndryshime në përmbajtjen proteinike të FL dhe sipërfaqes okulare tek diabetikët, diagnostikuar me SSTh si dhe ulje të vlerave të Schirmer dhe TUBT tek subjektet e investiguara [125,126,136,137,138,139].

DM2 shpesh shoqërohet me disa ndryshime okulare si: Retinopatia Diabetike, Ndryshime Refraktare, zhvillimin e Kataraktës, Paralizë të nervave, Glaukoma dhe Edemë Makulare. Gjithsesi, një nga komplikacionet okulare më të shpeshta tek pacientët diabetikë është dhe SSTh [146,148].

DM2 në ditët e sotme përshkruhet si një nga sëmundjet kronike me pasoja katastrofike për shëndetin e pacientëve. Gjithsesi lidhja e DM me SSTh mbetet e paqartë pavarësisht studimeve të shumta të kryera [127,128,141,142]. Mendohet që:

- ❖ *Hyperglycemia kronike,*
- ❖ *Neuropatia diabetike periferike,*
- ❖ *Ulja e nivelit të insulinës,*
- ❖ *Mikrovaskulopatitë,*
- ❖ *Deficitet sistemike hyperosmotike*

janë faktorë risku që lidhin këto dy patologji bashkë.

Në subjektet me DM tip II, SSTh manifestohet me mosfunksionimin e menjëhershëm të LFU dhe Filmit lakrimal dhe dinamikë jonormale të tij. Proteina të ndryshme janë identifikuar si përgjegjëse dhe kontributorë në patogjenzën e DM shoqëruar me SSTh me specifike prishjen e funksionit të LFU [71,74,130,133].

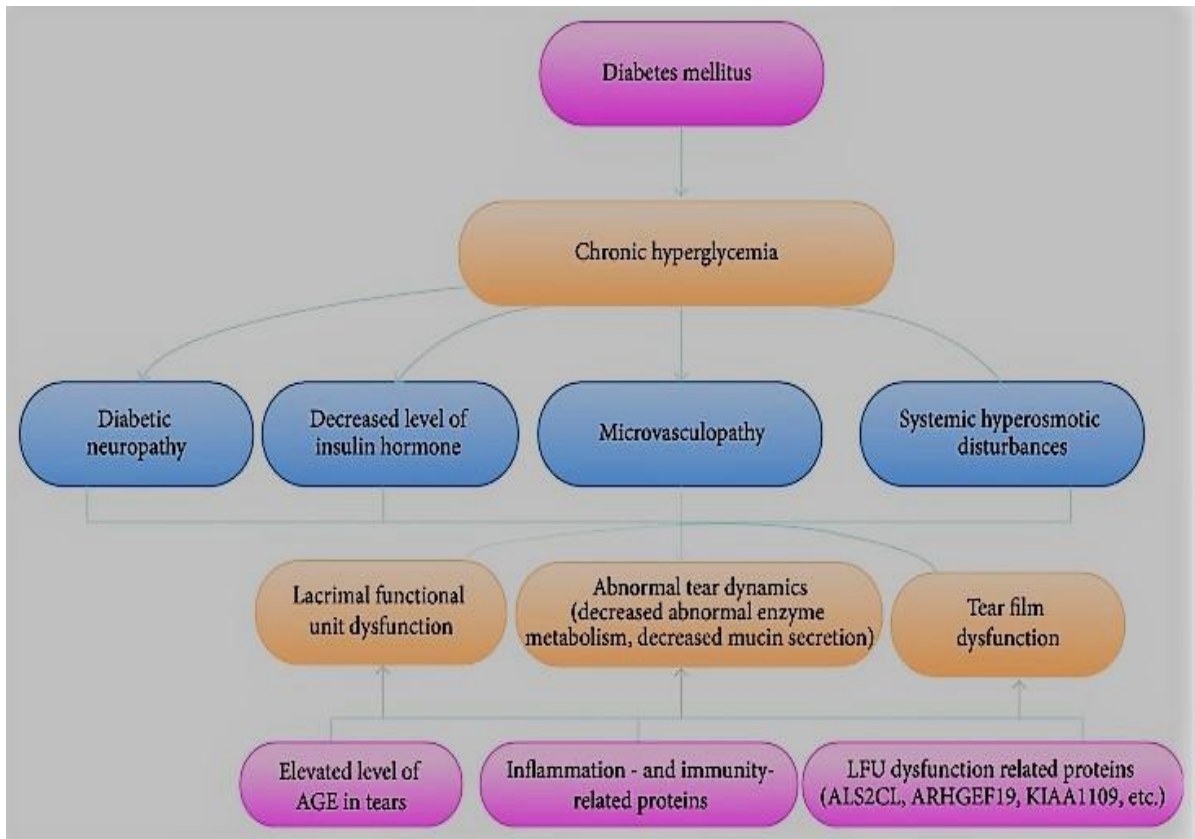


Figure 1.22. Skema e veprimit të hyperglycemisë kronike në SSTh.

Efekti i hyperglycemisë në çdo komponent të LFU mund të përcillet nëpërmjet sistemit neural duke çuar në çrregullime hyperosmotike sistematike, mikrovaskulopati, ulje të sekretimit të insulinës në gjak, neuropati diabetike. [61,62]. Të gjitha këto ndryshime, çojnë në disfunktion të LFU, çrregullime të përbërjes së lotit dhe inflamacion të sipërfaqes okulare rrjedhimisht në SSTh. Aktivizohet rritja e nivelit të ACE në filmin lakrimal. Proteina inflamatore (të gjetura në LFU) përfshihen në patogjenezën e SSTh -diabetike: ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIP11, ZMIZ2, lacritin, polipoprotein AII, e gjetur në nivele të rritura në DMSSTh [63,173]. LFU luan një rol të rëndësishëm në sekretimin dhe përmbajtjen e FL dhe duke ruajtur balancën fiziologjike të sipërfaqes okulare. Dëmtimi i çdo komponenti të LFU çon në pamjafueshmëri prodhimi të FL ose avullim të shtuar të tij nga sipërfaqja okulare [40,41].

Niveli i insulinës luan rol të rëndësishëm në proliferimin e Gj.L si dhe në qelizat e epitelit korneal. Hyperglycemia çon në alteracione histologjike patologjike në Gj.L, që lidhet me rolin e stresit oksidativ qelizor në DMSSTh. Niveli i HbA1c është gjetur i rritur në përmbajtjen e filmit lakrimal në këta pacientë [148].

Teoritë, të cilat shpjegojnë lidhjen e SSTH me DM Tip II janë:

1.10.1 Neuropatia periferike nga hyperglycemia.

Në sipërfaqen okulare hyperglycemia, dëmtimet mikrovaskulare si dhe dëmtimi i nervave korneale bllokon mekanizmin feed-back, i cili kontrollon sekretimin e Filmit lakrimal nga Gjendra Lakrimale. Kur inervimi i sipërfaqes okulare është i dëmtuar Gjendra Lakrimale nuk sekretion lot në sasinë e duhur, klinikisht kjo situatë shpjegohet me uljen e refleksit korneal të shkallëve të ndryshme [137]. Studimet kërkimore të ndryshme kanë konkluduar në përfundimin se, vërehet një ulje të volumit dhe densitetit të strukturës sub-bazale të nervave korneale, gjithashtu në Mikroskopinë Konfokale ka studime që zbulojnë një ndryshim anatomik të nervave korneale në konfiguracionin e tyre [137,140,146].

1.10.2. Deficit i insulinës.

Insulina sekretohet nga Gjëndrat ekzokrine në formën e pështymës dhe Filmit lakrimal. Në sy, metabolizmi i Gjendrës Lakrimale dhe Kornesë, rritja dhe proliferimi i qelizave epiteliale janë të ndikuara nga niveli i insulinës, i cili në nivele të ulëta interferon në balancën biomekanike të këtyre strukturave duke shkaktuar tharje okulare [142,143].

1.10.3. Inflamacioni.

Është një konsekuencë tjetër e DM Tip II e cila, ndikon negativisht në uljen e prodhimit të Filmit lakrimal nga Gjendra Lakrimale që si rrjedhojë vuan nga inflamacioni kronik nëpërmjet çlirimit të cytokinave inflamatore nga hyperglycemia [125,131].

1.10.4. Niveli i HbA1c.

Duke ju referuar literaturës, studimeve të shumta duke analizuar osmolaritetin e Filmit lakrimal është gjetur një përqëndrim i lartë i nivelit të HbA1c në lot [141]. Si rrjedhojë, shkaktohet hyperosmolaritet që çon në vdekjen e qelizave konjuktivale dhe korneale duke shpërthyer inflamacionin kronik në këto shtresa [146].

1.10.5. Metabolizmi jonormal i enzimave.

Aldozë reduktaza është një enzimë e rëndësishme, e cila ka rolin e saj në patogjenzën e SSTh. Niveli i lartë i glukozës në DM Tip II çon në aktivizmin e aldozë reduktazës. Është provuar se, akumulimi i sorbitolit në qeliza shkakton edemë qelizore dhe mosfunksionimin e saj. Kjo rezulton në dëmtimin e strukturës së Gjendrës Lakrimale dhe disfunksion të kësaj të fundit me pasojë uljen e prodhimit të Filmit lakrimal [173,176,178].

1.10.6. Ulja e prodhimit të sekretimit të mucinës.

Në sipërfaqen okulare janë gjetur 7-8 lloje mucinash të cilat sekretohen nga qelizat Goblet të konjuktivës [52,67,112]. Qelizat konjuktivale dhe ato të epitelit korneal kontribuojnë në prodhimin e shtresës mukoze të Filmit lakrimal të cilat në DM dëmtohen nga faktorët e sipërpërmendur. Kjo çon në reduktim të prodhimit të qelizave Goblet duke ulur rrjedhimisht prodhimin e mucinës, si pasojë ndryshon natyra hydrofilike e Filmit Lakrimal që çon në paqëndrueshmëri të tij [86,87,94,152].

1.10.7. Defiçiti i filmit lakrimal.

Diabeti me nivelin e lartë të HbA1c ndikon negativisht në funksionin barrierë të epitelit korneal që çon në dëmtime të kornesë. Si rrjedhojë, ulja e funksionit të Filmit Lakrimal rrit nivelin e stresit oksidativ të epitelit korneal. Filmi lakrimal luan një rol të rëndësishëm në rregullimin e funksionit pompë të epitelit korneal dhe bashkëveprimin me shtresat rrethuese [151,211]. Shtresa lipidike e Filmit lakrimal, stabiliteti i saj, ndjeshmëria korneale, sasia e Filmit lakrimal janë gjetur në mënyrë domethënëse të ulura në pacientët diabetikë [152].

II. METODOLOGJIA

2.1. QËLLIMI I STUDIMIT.

Studimi ka për qëllim të mbledhë të dhëna për prevalencën e Sindromit të Syrit të Thatë tek subjektet e diagnostikuar me Diabetus Mellitus Tip II me: moshën, gjininë, nivelin e hemoglobinës së glukozuar, kohëzgjatjen e sëmundjes primare, ndjeshmërinë korneale, faktorit etiologjik dhe gravitetit të SStH. Informacioni i grumbulluar do të jetë një ndihmesë e madhe për profesionistët e shëndetësisë si: Mjeku i Familjes, Endokrinologu, Okulisti dhe vetë pacientët. Të dhënat e mbledhura do të ndihmojnë specialistët e shëndetit publik dhe politikëbërësit në hartimin e strategjive ndërhyrëse, që synojnë në parandalim e diagnostikim të hershëm si dhe trajtim në kohë të SStH. Qëllimi është parandalimi i komplikacioneve të sëmundjes, uljen e kostos së trajtimit dhe përmirësimin e cilësisë së jetës së pacientit.

2.2 Objektivat e studimit.

Studimi ka këto objektiva kryesorë:

- ❖ Përcaktimi i prevalencës së Syrit të Thatë tek pacientët me Diabetus Mellitus Tip II
- ❖ Njësimi i prevalencës së SStH sipas:
 - A. Nivelit të HbA1c.
 - B. Moshës së subjekteve.
 - C. Gjinisë (sexit).
 - D. Kohëzgjatjes së sëmundjes primare.
 - E. Ndjeshmërisë korneale.
- ❖ Përcaktimi i përqindjes së subjekteve që paraqesin SStH avullues (MGD) dhe përqindja e subjekteve me SStH nga pamjaftueshmëria e prodhimit të Filmit lakrimal nga Gjendra lakrimale.

- ❖ Përcaktimi i shkallës së gravitetit të SSTh (i lehtë, i moderuar, i rëndë, shumë i rëndë).

2.3. Metodologjia e studimit.

Tipi i studimit

Studimi është i tipit (cross –sectional), që synon në njësimin e prevalencës së SSTh tek subjektet me diabet tip II.

2.3.1. Popullata e Studimit.

Ky studim është realizuar duke ju referuar vizitave të subjekteve, të cilët janë paraqitur në Shërbimin e Okulistikës pranë Poliklinikës së Specialiteteve Nr.2 në Tiranë gjatë periudhës Qershor 2012 –Gusht 2014. Në studim u përfshinë të gjithë pacientët e dërguar për konsultë nga Kabineti i Endokrinologjisë në Poliklinikën e Specialiteteve Nr.2, pacientë të paraqitur për ekzaminim rutinë në Kabinetin e Okulistikës që kanë referuar se vuajnë nga Diabetes Mellitus Tip II ose që kanë qënë të dyshuar që vuajnë nga Diabeti Tip II.

2.4 Kriteret pranuese në studim.

Në studim kanë marrë pjesë edhe pacientë të ardhur respektivisht nga Departamenti i Okulistikës dhe Endokrinologjisë në QSUT, të dërguar për konsultë apo të ardhur rastësisht, të cilët plotësojnë kriteret vlerësuese diagnostikuese të përshtatshme për studim. Çdo subjekt ju nënshtrua pyetësorit specifik dhe egzaminimeve plotësuese të nevojshme për të diagnostikuar SSTh dhe për të vlerësuar gravitetin dhe komplikacionet e sëmundjes.

Në studim u përfshinë 323 subjekte, nga të cilët 183 prej tyre plotësonin kriteret pranuese. Moshë e 183 subjekteve varioje nga ±45-83 vjeç, 89 meshkuj dhe 94 femra iu nënshtruan egzaminimeve diagnostikuese, testeve klinike dhe përgjigjes së pyetësorëve specifikë të përzgjedhur nga studiuesi sipas udhëzimeve të DEWS I-II [1]. Pacientët u informuan nga studiuesi për qëllimin e studimit, si dhe mënyrat egzaminuese dhe testet diagnostike që do të kryenin. Me konsensusin e çdonjërit nga pacientët u procedua me konsultat përkatëse. Vetëm një pjesë shumë e vogël e pacientëve 32 subjekte (10%) refuzoi të bëhej pjesë në studim. Ky grup pacientësh nuk është përfshirë në studim dhe në shifrat e sipërpërmendura.

Përgjithësisht, pacientët u treguan bashkëpunues, të interesuar për të njohur rezultatin e egzaminimit dhe të vëmëndshëm ndaj këshillave dhe terapisë së përshkruar nga studiuesi në varësi të rastit të paraqitur.

2.5 Kriteret përjashtuese në studim.

1. Në studim nuk u përfshinë pacientët me DM Tip II të cilët përdorin preparate medikamentoze, që alterojnë prodhimin e filmit lakrimal nga Gjendra Lakrimale, si psh:
 - a. Antihistaminikët.
 - b. Antidepresantët.
 - c. Kontraceptivët oralë.
2. Subjektet që përdorin lente kontakti.
3. Subjektet që i janë nënshtruar kirurgjisë refraktive: LASIK, LASEK, PRK.
4. Subjektet e diagnostikuar për Alergji.
5. Pacientët me Sjögren Syndrome.
6. Pacientët me Artriti Rheumatoid.
7. Pacientët me Lupus Eritematoz të Diseminuar.
8. Pacientët me Parkinson.
9. Femrat shtatzëna.
10. Pacientët e diagnostikuar me Glaukomë kronike me terapi topikale antiglaukomoze.
11. Pacientët që vuajnë nga konjuktiviti bakterial, viral, keratopati të ndryshme.

Në mënyrë që të shmangej efekti i një sërë faktorëve konfondues të cilët mund të ndikojnë në rezultatin e studimit, selektimi i pacientëve që do përfshiheshin në studim u analizua dy herë përta i përket pjesës së përzgjedhjes së tyre. Selektimi i pacientëve u realizua në mënyrë të tillë që lejonte përcaktimin e një rezultati të qartë dhe të bazuar në vlerësime klinike dhe statistikore për të përmbushur qëllimin e studimit në mënyrë sa më korrekte.

Pacientët ju përgjigjen *Pyetërorit Specifik (SHTOJCA)*, të përpiluar nga studiuesi duke ju referuar kritereve vlerësuese diagnostikuese të përshtashme për studim sipas DEWS 2007 dhe TFOS DEWS 2017, pasi ju shpjegua nga studiuesi çdo pacienti funksionimi dhe rëndësia e pyetërorit.

Gjithashtu e njëjta procedurë u ndoq për *Pyetërorin e ODSi-index* nga ALLERGAN®, (*SHTOJCA*) duke ju shpjeguar funksionin e tij dhe se si do të procedohej, mënyrës se si çdo person do përgjigjej dhe në rastet kur nuk mundej, nuk do ti përgjigjej pyetërorit. Pacientit iu përgjigjën pyetërorit specifik të detajuar nga studiuesi për SStH dhe DM Tip II dhe egzaminimeve objektive plotësuese të nevojshme për të diagnostikuar SStH dhe për të vlerësuar gravitetin e sëmundjes si dhe komplikacionet e mundshme të sipërfaqes okulare.

2.6 Testet ekzaminuese për diagnostikimin e SStH tek DM Tip II.

Duke u pasur parasysh qëllimin e studimit dhe grumbullimin e rezultateve, studiuesi hartoi formatin specifik për pacientët diabetikë tip II, të bazuar në udhëzimet e DEWS I-II, që përmbante të dhëna specifike për demografinë, ankesat e pacientit, ekzaminimin objektiv dhe testet specifike për të konfirmuar SStH tek këta pacientë.

Pasi u mblodhën të dhënat për gjeneralitetet e mësipërme duke ju referuar: emër, mbiemër, moshë, gjinia, kohëzgjatja e sëmundjes primare e DM Tip II.

Rëndësi ju kushtua dhe informacionit të sëmundjeve bashkëshoqëruese që referonte çdo pacient apo familjarët e pacientëve në rast se ata nuk mbanin mend sëmundjet nga të cilat vuanin. Gjithashtu, subjektet e studimit u pyetën nëse ishin në dijeni për nivelin e HbA1c në momentin e zbulimit të DM Tip II si dhe nivelin e tij në vite ose në kohët e fundit 3-6 muaj, apo vitin e fundit, dhe si e vlerësonin ata specifikisht nivelin e HbA1c në vite.

Pyetje specifike që ju bë çdo pacienti të ekzaminuar ishte: Si mendoni juve në lidhje me nivelin e HbA1c që kur e keni zbuluar Diabetin dhe deri tani? Si ndjeheni me mjekimin e rekomanduar nga Endokrinologu? Është i stabilizuar apo jo? Ka luhatje të këtij niveli ndër vite?

Pjesa më e madhe e tyre nuk kishin njohuri apo të dhëna për nivelin e HbA1c pasi nuk i kishin kushtuar rëndësi ekzaminimit laboratorik të HbA1c.

Në disa raste ishin familjarët ata që na dhanë të dhëna të rëndësishme përse i përket fluktacionit të nivelit të HbA1c në vite, gjatë trajtimit dhe ndjekjes nga kolegët Endokrinologë.

Në ato raste kur as familjarët nuk kishin njohuri për nivelin e HbA1c u kërkua ndihma e Kabinetit të Endokrinologjisë në Poliklinikën e Specialiteteve Nr.2 dhe Klinikës së Endokrinologjisë në QSUT, të cilët na vunë në dispozicion kartelat klinike të pacientëve që dispononin, në mënyrë që të gjykohej nga ana jonë me efikasitet, niveli i HbA1c në momentin e diagnostikimit të DM Tip II dhe niveli i tij në vite në varësi të kohëzgjatjes së DM, si dhe trajtimit dhe prezencës së komplikacioneve të Diabetit.

Mprehtësia e pamjes me dhe pa korrëjtim u krye mbas marrjes së anamnezës dhe gjeneraliteteve. Funkzioni visual është matja e mprehtësisë së pamjes gjatë mbajtjes së syve hapur pa pulitur kapakët për të paktën 10 sek, që është e nevojshme për të realizuar pamjen normale dhe kryerjen e aktiviteteve të përditshme të jetës.

Pacientët u testuan për mprehtësinë e pamjes me dhe pa korrëjtim duke plotësuar **Formularin Specifik**, i detajuar nga studiuesi sipas DEWS 2007- TFSO DEWS 2017, i cili gjëndet i pasqyruar në kapitullin *Shtojcat*.

Më pas ju nënshtruan ekzaminimit objektiv siç paraqitet më poshtë, duke vlerësuar, palpebrat në biomikroskop HUVITZ- 5000 për të parë prezencën e MGD (Disfunksioni i Gjendrës së Meiboimianit) apo të Blefaritit Anterior.



Figura 2.1. Blephariti Anterior.

<https://www.google.al/search?q=Figure+Blefariti+Anterior>



Figura 2.2. Chalasion në palpebrën superiore.

<https://www.google.al/search?q=Chalazion+palpebra+superiore>



Figura 2.3. Blephariti Posterior.

<https://www.google.al/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi9sYP9jOfWAhWEDMAKHQjhB7AQjhwIBQ&url=https%3A%2F%2Fdacarett.com%2Fque-es-la-blefaritis>

Gjithashtu, vëmendje të veçantë gjatë ekzaminimit ju kushtua ngjyrimet konjuktival me fluoresceinë dhe kornesë në efektin e blu-cobalt-filtër në biomikroskop HUVITZ -5000 për të investiguar patologji të mundshme dhe komplikacione si SPK apo Ulçera korneale, që mund të shfaqeshin si pasojë e tharjes okulare nga SSTh, në këto struktura të rëndësishme për filmin lakrimal dhe sipërfaqen korneale.

Pjesë e rëndësishme e sudimit paraqet dhe ekzaminimi i fundus okuli për të vlerësuar stadin e Retinopatisë Diabetike me 90 lensD, si pasojë e dëmtimeve mikrovaskulare retinale. Subjeket e diagnostikuar me RDP ose NPDR, u referuan për trajtim dhe ndjekje nga specialistët e retinës në QSUT.

U realizua dilatimit të pupilave me Sol. Cyclogyl 0.5% dy deri tre herë nga dy pika, i cili ka për qëllim relaksim të muskujve dilatator pupilae. Duke dilatuar pupilën bëhet e mundur vizualizimi i qartë i retinës dhe strukturave përbërëse të saj sipas kriterëve klasifikues të ETDR (Early Treatment Diabetic Retinopathy).

Gjatë dilatacionit një pjesë e vogël e pacientëve, nëntë prej tyre, paraqiten reaksion alergjik ndaj preparatit kështu që ekzaminimi u ndërpre në mënyrë që pacienti të qetësohej e trajtohej, dhe për tu rikthyer mbas disa ditësh.

Në këta pacientë u përdor Sol.Tropicamide 1% dy deri tre herë nga dy pika.

Disa pacientë paraqitën vështirësi gjatë dilatacionit, 28 prej tyre, kështu që u kombinua përdorimi i Sol.Cyclogyl 0.5% dhe Sol.Tropicamide 1% me Sol.Phenylephrine 2.5% me rezultat në dilatacion.

Dilatacionit i dobët lidhet me inervimin e ulët të muskujve pupilarë të dëmtuar nga neuropatia periferike në këta pacientë diabetikë.

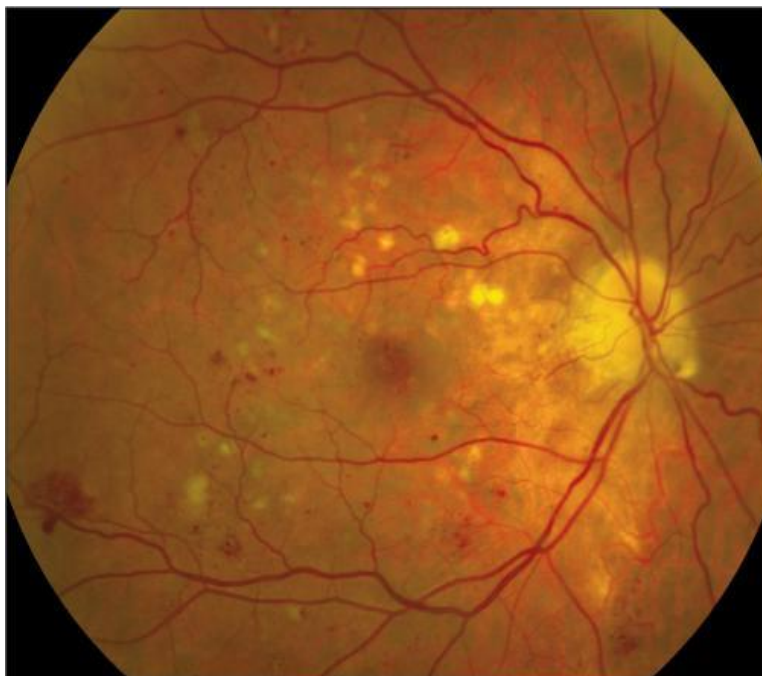


Figura 2.4. Retinopatia Diabetike Joproliferative.

<https://www.aao.org/eye-health/.../non-proliferative-diabetic-retinopathy-vision>



Figura 2.5. Retinopatia Diabetike Proliferative.

www.diabeticretinopathy.org.uk/proliferative.html

2.7. Testet specifike për diagnostikimin e SSTh në diabetikët Tip II.

2.7.1 Schirmer test.

Ky test u përdor për të vlerësuar çfarë sasive Gjendra Lakrimale prodhon Filmin lakrimal. Është testi që përdoret zakonisht për të diagnostikuar SSTh, cili ndodh kur Gjendra Lakrimale nuk është në gjendje të prodhojë sasinë e mjaftueshme të Filmit lakrimal të nevojshme për të mbajtur syrin të hidratuar dhe të shëndetshëm. Schirmer test konsiston në vendosjen e shiritit të letrës specifik Whatman # 41 e graduar nga 0-35 mm, njëkohësisht në të dy sytë, në këndet laterale të syve. Një pjesë e vogël e pacientëve 33 (19%) prej tyre, nuk bashkëpunoi pa prezencën e anestetikut. Pjesa më e madhe e tyre, 150(81%) subjekte e kryen ekzaminimin pa anestezi topikale.

U vu re, që gjatë testit një pjesë e pacientëve raportuan praninë e trupit të huaj në sy dhe ndjesi diegie ose bezdi, por këto efekte anësore ishin të përkohëshme. Vlerat normale të Schirmer test janë ≥ 15 mm nga letra e lagur nga filmi lakrimal për 5 minuta. Për çdo vlerë më të vogël se 15 mm në gjatësinë kohore të 5 minutave pacienti paraqet SSTh.

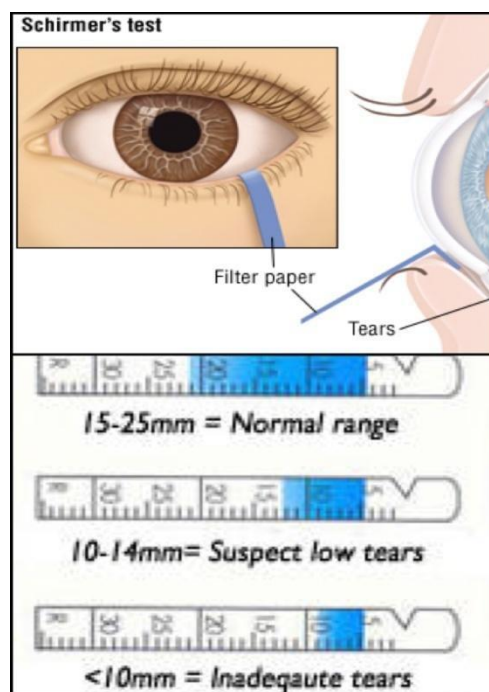


Figura 2.6. Schirmer test me vlerat shpjeguese.

2.7.2 TUBT (Tear up break up time).

TUBT i përshkruar për herë të parë nga Norn, është një test klinik joinvaziv që përdoret për të pasur të dhëna për avullimin e FL nga sipërfaqja okulare, dhe cilësinë e filmit lakrimal në SSTh.

Për të matur TUBT një strip fluorosceini Wratten # 12 u instalua në të dy sytë, ndërkohë që pacientit ju rekomandua të shikojë sipër dhe të mos lëvizë apo të pulitë kapaket. Pacientët u egzaminuan në biomikroskop nën efektin e filtrit të dritës cobalt blu.

TBUT llogaritet duke parë numrin e sekondave nga pulitja e fundit e kapakut dhe shfaqjes së pikës së parë të lotit në sipërfaqen korneale në filmin lakrimal duke parë nën efektin e cobalt blu filter në biomikroskop. Një vlerë e TUBT nën 10 sekonda konsiderohet jonormale dhe në varësi të vlerave të TUBT përcaktohet shkalla e gravitetit të SSTh avullues.

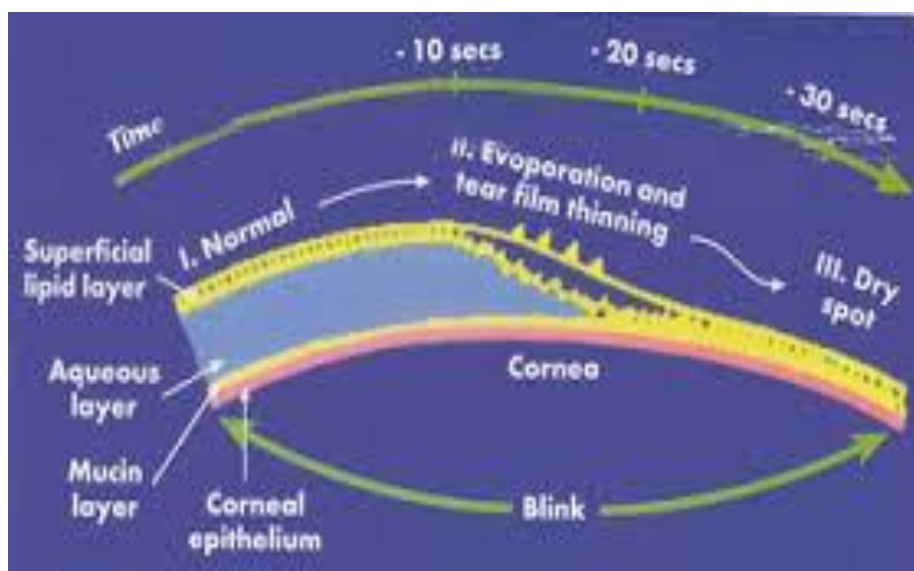


Figura 2.7. TUBT (Tear up break up time) dhe mekanizmi i formimit të lotit.

www.aaopt.org/test-efficacy-fluorescein-tear-break-time-tbut-test-dry-eye-diagnosis.

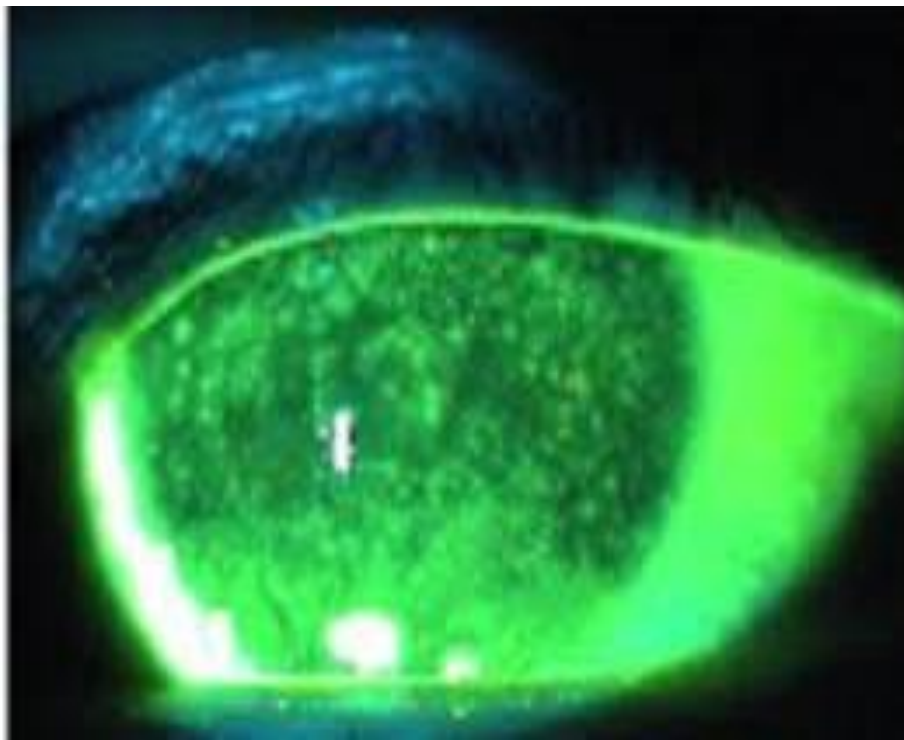


Figura 2.8. Tear up break –up time në biomikroskopi.

webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/TBUT/index.htm Jun 2, 2015

2.7.3 Ngjyrosja e sipërfaqes korneale me fluoresceinë.

Ngjyrosja e sipërfaqes korneale me fluoresceinë përdoret gjërësisht në pacientët me SSTh për të investiguar defektet e epitelit korneal që lidhen ngushtë me shkallën e gravitetit të saj.

Pacientët u anestezuan duke përdorur sol. Alcaine 0.5% dhe pas 2-3 minutash ju vendos një strip fluoresceinë Wratten # 12 në pjesën e poshtëme të kapakëve, duke ju kërkuar të mos lëvizin dhe të shikojnë sipër për disa sekonda. Më pas pacientët u egzaminuan në biomikroskop nën efektin e cobalt-blue filtër duke i kushtuar rëndësi të veçantë epelit korneal dhe defekteve që mund të vihen re.

Ngjyrosja korneale sipas NEI (National Eye Institute), u klasifikua në katër grade:

Grada 0 –pa ngjyrim.

Grada 1-ngjyrosje e lehtë e $\geq \frac{1}{2}$. të sipërfaqes së epitelit korneal.

Grada 2-ngjyrosje e moderuar e $\frac{1}{2}$ të sipërfaqes së epitelit korneal.

Grada 3- ngjyrosje e konsiderueshme e $> \frac{1}{2}$. të sipërfaqes së epitelit korneal.

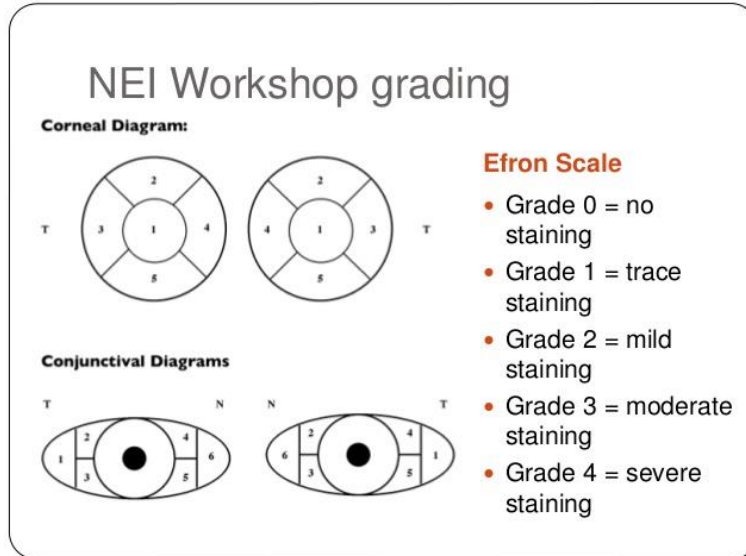


Figura 2.9. Skema e klasifikimit të ngjyrosjes korneale.



Figura 2.10. Ngjyrim korneal me fluoresceinë.



Figura 2.11. Defekte epiteliale korneale nga SSTh.

2.7.4 Testi i ndjeshmërisë korneale.

Ky test u përdor për të vlerësuar aftësinë e kornesë për t'ju përgjigjur stimulit ngacmues i cili vlerëson ndjeshmërinë e inervimit korneal nga sistemi nervor periferik i cili në pacientët Diabetikë 2 dhe me SSTh është i kompromentuar.

Pacientëve pa përdorur anestezi ju rekomaduan të mbajnë sytë hapur dhe studiuesi me një shkop të mbuluar me pambuk ose fije pambuku prek kornenë qendrore duke vëzhguar reagimin e pacientit.

Normalisht epiteli korneal është tepër i pasur me fibra nervore sipërfaqësore të ndjeshëm ndaj ngacmimit të jashtëm, si pasojë reagimi varet nga shkalla e dëmtimit të nervave periferikë korneale.



Figura 2.12. Testi i Sensitivitetit korneal.

2.7.5 OSDI –Interpretimi i pyetësorit specifik për të vlerësuar shkallën e SSTh.

Vlerësimi i impaktit që ka SSTh tek pacientët me Diabetes Mellitus Tip II lidhur me gravitetin e SSTh dhe cilësinë e jetës së tyre duke ju referuar Pyetësorit të Indeksit të Sëmundjeve të Sipërfaqes Okulare (ODSI) by ALLERGAN® gjendet i pasqyruar në kapitullin (*Shtojca*).

Hartimi i pyetësorit specifik hartuar e përzgjedhur nga autori për të marrë të dhëna specifike të vlefshme për të siguruar realizimin e qëllimeve të paracaktuara. Ocular Surface Disease Index (OSDI), u vu në funksion nga Outcomes Research Group at Allergan Inc (Irvine, Calif), në 1997-ën dhe përbëhet nga 12- pyetësorë të dizenuar për të pasur një vlerësim të shpejtë të simptomave dhe irritimit të sipërfaqes okulare në pacientët e diagnostikuar me SSTh dhe impaktin e tyre i cili lidhet me funksionin pamor.

Aplikimi i Rasch analysis për t’ju përgjigjur pyetësorit të OSDI nga pacientët me SSTh, është gjetur shumë përfitues përse i përket kuptimit të parametrave psikometrikë të SSTh.

Ky pyetësor konsiston në grumbullimin e të dhënave, në bazë të përgjigjeve nga pacientët përse ju përket simptomave që ndjen gjithësecili në sipërfaqen okulare, i cili ka pesë pyetje. Aktivitetin e përditshëm në veprimtarinë e tij jetësore, e cila përmban katër pyetje si dhe efektin që kanë faktorët klimaterikë në sipërfaqen okulare që ka tre pyetje.

Mbasi pacienti ju përgjigjet, pyetjeve kalohet në grumbullimin e pikëve në fund të çdo sesioni dhe duke i përmbledhur në fund shumën e gjithë pikëve si dhe numrin e pyetjeve të cilave ju është përgjigjur pacienti në faqen Nr.1, kapitulli **SHTOJCAT**. OSDI llogaritet duke përshkallëzuar një chart nga 0-100 pikë dhe duke vlerësuar të dhënat e marra nga pikët e mbedhura dhe numrin e pyetjeve të pacientit e shumëzuar me 25 dhe e pjestuar me numrin e pyetjeve të cilave ju është përgjigjur pacienti, duke përdorur formulën e mëposhtëme.

$$\text{OSDI}^{\circledast} = (\text{sum of scores}) \times 25 \\ (\# \text{ of questions answered})$$

Formula e përlogaritjes së OSDI-pikët.

Në bazë të kësaj formule llogaritet shkalla e gravitetit të SSTh duke e klasifikuar në: SSTh të lehtë, SSTh të moderuar, SSTh të rëndë dhe SSTh shumë të rëndë.

Në fund të faqes nr.2, kapitulli **SHTOJCAT**, shënohen të dhënat dermografike të pacientit, data e kryerjes së testit, sa kohë ka pacienti që referon simptomat e SSTh. Në fund, pasi janë analizuar dhe studiuar të gjithë parametrat e grumbulluar në pyetësor, bëhet vlerësimi nga specialisti për çdo pacient dhe komentet e tij lidhur me situatën patologjike specifike për çdo pacient.

Ocular Surface Disease Index – OSDI by ALLERGAN® përbëhet nga:

➤ 12 elementë:

Funksioni pamor -6 pikë.

Simptomat okulare -3 pikë.

Faktorët e ambjentit rrethues -3 pikë.

➤ Frekuenca e simptomave duke ju referuar

Përgjigjet: ndjesia që ka pacienti

Asnjëherë.

Nganjëherë.

Një pjesë të kohës.

Gjithë kohën.

➤ Algoritmi i pikëve të mbledhura publikuar.

100 pikë - mosfunksionim total.

0 pikë – normal.

➤ Vlerësuar në pacientët me SSTh.

2.2 Ankesat dhe klinika e SSTH tek pacientët me DM Tip II.

Subjektet e paraqitur për konsultë u intervistuan nga mjeku egzaminues dhe u pyetën me hollësi për ankesat që paraqesnin lidhur me diskomfortin e sipërfaqes okulare. Ankesat më shpesh të referuara ishin:

- ❖ Ndjesi gërvishtje në sy.
- ❖ Fotofobia.
- ❖ Alteracione të pamjes më shpesh turbullime të saj.
- ❖ Ndjesi kruajtje në sy.
- ❖ Ndjesi trupi të huaj në sy.
- ❖ Ndjesi tharje të sipërfaqes okulare.
- ❖ Lotim të shpeshtë deri në ekksesiv.
- ❖ Ndjesi dhimbje në sy.
- ❖ Lodhje të syve.



Figura 2.13. Shenjat klinike të sindromit të syrit të thatë tek pacientët diabetikë.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861815/#sec6title>

Shenja klinike më prominente ishte ndjesia e gërvishtjes në sy dhe lotimi, i cili në rastet e komplikuar nga lezionet korneale, Konjuktivitete dhe Keratopatia Punktiforme ishin më të shprehura.

Një pjesë e mirë e pacientëve me kohëzgjatje më të madhe të DM dhe nivele të larta të HbA1c ishin asimptomatikë edhe pse ekzaminimet diagnostikuese me testet klinike të përmendura më sipër konfirmuan diagnozën e SSTh. Mendohet se mungesa e ankesave ka lidhje me neuropatinë periferike dhe humbjen e ndjeshmërisë së kornesë për tju përgjigjur ngacmimit, si pasojë e kohëzgjatjes së DM2.

Për të vlerësuar llojin e SSTh përsa i përket klasifikimit sipas DEWSI-II, përveç egzaminimeve të sipërpërmendura pacientëve ju kushtua rëndësi të vecantë për të egzaminuar palpebrat dhe Gjëndrat e Meibomianit.

Ky ekzaminim u krye nga vetë studiuesi për të anashkaluar problematika në mënyrën e vlerësimit të rasteve që alteronin studimin. MGD është definuar nga Tear Film and Ocular Surface Society në 2011, si një jonormalitet mos funksionimi difuz i Gjendrës së Meibomianit (MG), i karakterizuar nga mbyllja terminale e dukteve meibomiane dhe ndryshime sasiore ose/dhe cilësore në sekretimin gjëndror [170].

Sipërfaqja okulare është e mbuluar nga filmi prekorneal, që është një përzierje e mucinës, ujit dhe lipideve të cilat janë tepër të rëndësishme për të stabilizuar Filmin lakrimal dhe parandaluar avullimin e tij nga sipërfaqja okulare. Në MGD ndodh bllokimi i orificiumit dhe stazë të yndyrës në Gjendrën e Meibomianit që rezulton në ulje të prodhimit, sekretimit dhe paraqitjes jonormale të lotit në shtresën yndyrore të tij [171].

Këto faktorë, çojnë në rritje të avullimit të shtresës ujore nga Filmi lakrimal dhe si pasojë rritje të osmolariteti dhe inflamacion të sipërfaqes okulare. Ulja e prodhimit të Filmit lakrimal çon në mbajtjen dhe akumulimin e produkteve inflamatore në sipërfaqen okulare përgjatë bregut të kapakëve si rrjedhojë hyperkeratinizim dhe stenozë të duktuseve dhe MGD [172].

Pacientët u egzaminuan në biomikroskop në zoom x 16, duke ushtruar presion dixhital midis pjesës nazale dhe në mes të palebrave superiore dhe inferiore duke shtypur gjëndrat e Meibomianit drejt globit okular deri sa yndyra të dilte nga orificiumi i Gjendrës.



Figura 2.14. Presion dixhital i ushtruar mbi MG, dalja e meibumit.

MGD u vlerësua dhe klasifikua në katër gradë duke shtuar dhe plus-disease, duke u bazuar në tre kritere: MG shkalla e sekretimit dhe viskozitetit, simptomat dhe ngjyrimi korneal me ngjyruet.

Grade	Viscosity
1	Normal, clear, may have a few particles
2	Opaque with normal viscosity
3	Opaque with increased viscosity
4	Severe thickening (toothpaste like)

MG: Meibomian gland

Tabela 2.1 Klasifikimi i MGD sipas viskozitetit të MG.

Stage	MG expression	Symptoms	Corneal staining
1	+ (minimally altered expressibility and secretion quality)	None	None
2	++ (mildly altered expressibility and secretion quality)	Minimal to mild	None to altered
3	+++ (moderately altered expressibility and secretion quality)	Moderate	Mild to moderate
4	++++ (severely altered expressibility and secretion)	Marked	Marked, central in addition
Plus disease	Coexisting or accompanying disorders of the ocular surface and/or eyelids		

MG: Meibomian gland, MGD: MG dysfunction

Tabela 2.2. Klasifikimi i MGD sipas gradimit të DEWS-2007.

Përsa i përket klasifikimit të SSTh u vlerësoan: Ankesat e pacientëve, rezultatet nga testet specifike, Pikët e grumbulluara nga OSDI nga Allergan®.

1.Në Schirmer test vlerat përkatëse për të klasifikuar SSTH ishin:

- SSTh forma e rëndë 0-8mm/5 min
- SSTh forma e moderuar 9-11mm/5 min
- SSTh forma e lehtë 12-23 mm/5 min

2. Vlerat e TBUT u shprehën në:

- 1-5sec forma e rëndë
- 5-8sec SSTh forma e moderuar
- 8-10 sec SSTh forma e lehtë

3.Pikët e Pyetësorit Specifik OSDI by Allergan u klasifikuan:

- 5-12 pikë u vlerësoan si Normale pa SSTh.
- 15-19 pikë SSTh e formës së lehtë
- 20-34 pikë SSTh e formës së moderuar
- 35-100 pikë SSTh e formës së rëndë dhe shumë e rëndë.

Pikëve të pyetësorit ODSI by Allergan ® ju shtuan dhe ankesat, simptomat dhe shenjat klinike të pacientëve duke u bazuar në raportin e DEWS dhe udhëzuesin e ITF të paraqitur në Pyetësorin Specifik të çdo pacienti, i cili gjëndet në *Kapitullin Shtojcat* (Tabelë).

III. REZULTATET.

Pas 2 vitesh grumbullimi të të dhënave, plotësimit të formularit specifik si dhe selektimit të tyre duke respektuar kriteret e studimit, u realizua përpunimi dhe analizimi i të dhënave për të nxjerrë rezultatet me qëllimin final: realizimin e përfundimeve të studimit. Në total 183 subjekte, të moshës ±45-83 vjeç nga ato 89 meshkuj dhe 94 femra ju nënshtruan ekzaminimeve diagnostikuese, testeve klinike dhe përgjigjes së pyetësorëve të cilët plotësonin kriteret pranuese në studim.

3.1 Analiza statistikore.

Të dhënat janë analizuar me programin statistikor SPSS. Shpërndarja e variablave të vazhduar është testuar me testin Kolmogorov-Smirnov.

Për variablat e vazhduar është paraqitur statistika deskriptive e tyre: Mesatare, deviacioni standard (SD), vlera minimale, maksimale dhe kuartilet.

Është përdorur testi i studentit, Man Whitney, ANOVA me testin post-hoc, Tuckey-Cramer dhe Kruskal Wallis për krahasimin e mesatareve ndërmjet variablave të vazhduar.

Variablat kategorike janë paraqitur si përqindje dhe është përdorur testi hi-katror për krahasimin e përqindjeve ndërmjet variablave.

Për krahasimin e variablave kategorikë para dhe pas interventit është përdorur testi statistikor Mc Nemar. Është përdorur korrelacioni jo parametrik i Spearman për vlerësimin e mardhënies ndërmjet variablave.

Është përdorur modeli i linear i përgjithshëm, univariat dhe multivariat, për vlerësimin e shoqërimit të numrit mesatar të pacientëve me SSTh me faktorët e pavarur. Vlera e $p \leq 0.05$ është konsideruar statistikisht e rëndësishme.

Testet statistikore janë të dyanshme. Janë përdorur tabela dhe grafikë për vizualizimin e të dhënave.

Devijimi standart është masa e variacionit ose shpërhapjes së të dhënave, apo shpërndarjes së probabilitetit.

Devijimi standart i ulët do të thotë se pikat e të dhënave janë të grupuara shumë afër të njëjtës vlerë (mesatare), ndërsa devijimi standart i lartë nënkupton se të dhënat janë të vendosura në një grup më të madh vlerash.

Më saktë Devijimi standart është një tregues i ndryshueshmërisë i cili tregon se si janë shpërndarë rezultatet rreth mesatares aritmetike.

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2 - \bar{x}^2}$$

$\sigma \rightarrow$ *sigma (devijimi standart)* $N \rightarrow$ *numri i përgjithshëm i të dhënave*

$x_i \rightarrow$ *të dhënat* $\bar{x} \rightarrow$ *mesatarja aritmetike*

$$\sum_{i=1}^N x_i^2 - \bar{x}^2$$

\rightarrow *shuma e çdo të dhëne në katror minus mesatarja aritmetike në katror*

Vlera P përdoret për të analizuar të dhënat, për të kontrolluar, testuar hipotezat për popullacionin=gjykime statistikore (çfarë mund të jenë defektet në një produkt, gjasat që një parti të fitojë zgjedhjet).

Kemi 2 Hipoteza:

H_0 - hipoteza null

H_1 – hipotezë alternative

Niveli i signifkancës: Probaliteti i Hedhjes së hipotezës zero kur ajo është e vërtetë.

Shënohet me α ku vlerat tipike janë 0.001; 0.05; 0.10.

Vlera P \rightarrow Vlera e probabilitetit

Nëse $P \geq 0,001$ Mos refuzo H_0

$P \leq 0,001$ Refuzo H_0

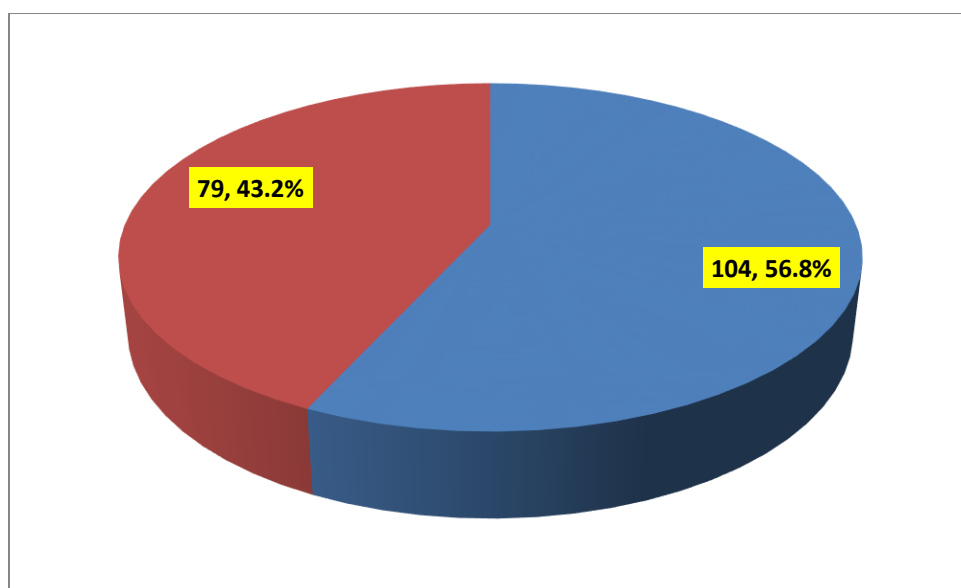
Hipotezat alternative të studimit tonë janë si më poshtë:

1. Prania e SSTh tek subjektet me Diabet Mellitus tip II, e cila është prezente në një shkallë të konsiderueshme.
2. Prevalenca e SSTh në subjektet mbi 50 vjeç është më e lartë krahasuar me moshat nën 50 vjeç.
3. Prevalenca e SSTh tek subjektet femra është më e lartë se në meshkuj.
4. Prevalenca e SSTh dhe graviteti i saj rritet me kohëzgjatjen e Diabetit Mellitus Tip II
5. Prevalenca e SSTh dhe graviteti i saj rritet në përpjestim të drejtë me nivelin e hemoglobinës së glukozuar.

3.2 Rezultatet e studimit.

Nga 183 pacientë diabetikë të egzaminuar, 104 prej tyre paraqitën SSTh me gravitet të shkallëve të ndryshme.

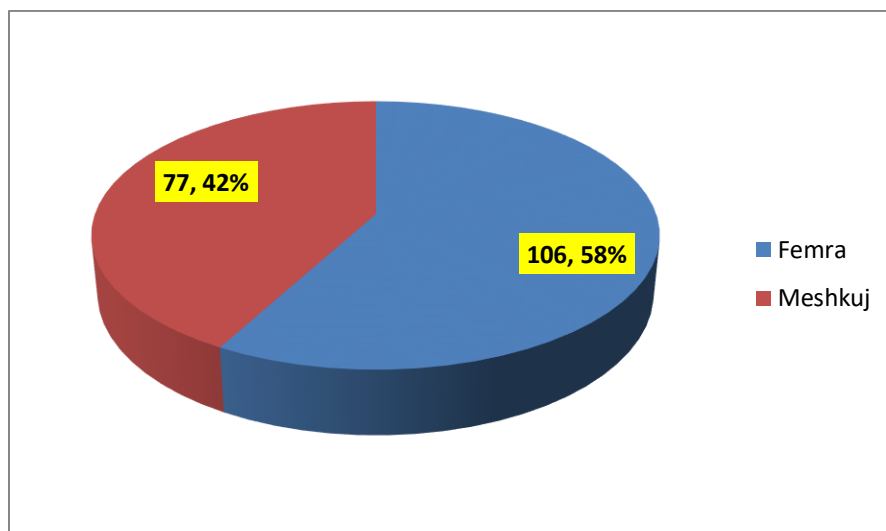
3.2.1 Prevalenca totale e SSTh me Diabetes Mellitus Tip II.



Grafiku 3.1. Paraqitja e rasteve me SSTh tek pacientët diabetikë.

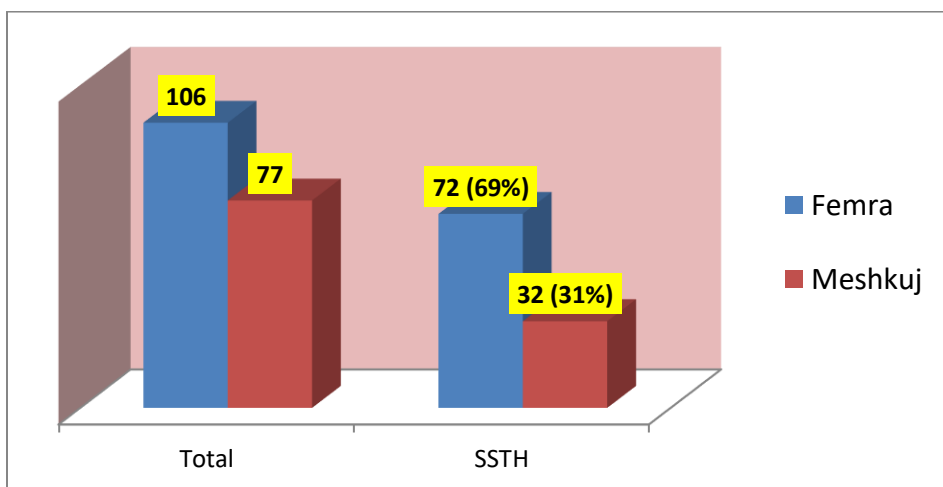
Ashtu siç paraqitet edhe në grafikun e mësipërm në **Grafikun 3.1**, në studim u konstatua së 56.8% e pacientëve diabetikë u diagnostikuan SSTh duke ju referuar 104 rasteve.

3.2.2 Shpërndarja e subjekteve të marrë në studim sipas gjinisë.



Grafiku 3.2. Shpërndarja sipas gjinisë e subjekteve diabetikë.

Nga 183 pacientët që u paraqitën në studim, 106 ishin femra dhe 77 ishin meshkuj. Nga **grafiku 3.2** vërehet një përqindje më e madhe e femrave në studim me 58%, ndërsa pjesëmarrja e meshkujve me 42%.



Grafiku 3.3 Shpërndarja sipas gjinisë dhe SStH në subjektet me DM Tip II.

Nga 104 subjekte diabetikë të diagnostikuar me SSTh, sipas **grafikut 3.3** vërehet një prevalencë më të lartë të Sindromës së Syrit të Thatë tek gjinia femërore me 72 (69%) raste kundrejt 32 (31%) raste tek meshkujt në pacientët e diagnostikuar me SSTh.

Tabela 3.1 Raportet e gjasave për të shfaqur SSTh.

Te dhënat	SSTh	OR	95% C.I		Sig.
			Lower	Upper	
Gjinia	Meshkuj *	1	1.70 to 5.19		0.0001
	Femra	2.98			
Syri	Majtë *	1	0.142 to 38.087		0.06
	Djathtë	0.03			

*reference kategori

***95% C.I

Sipas tabelës numër 3.1 vërejmë se raportet e gjasave për të shfaqur Sindromin e Syrit të Thatë sipas kategorive të mësipërme janë:

Gjinia femërore ka 2.98 herë më shumë gjasa për të shfaqur Sindromin e Syrit të Thatë se sa meshkujt me interval koinfidence (CI95% 1.70 to 5.19).

Përsa i përket syrit të majtë apo të djathtë nuk ka ndryshime domethënëse, si rrjedhojë gjasat për të shfaqur SSTh janë njësoj për të dy sytë (P value < 0.06).

3.2.3 Shpërndarja e subjekteve sipas moshës.

Në tabelën 3.2 paraqitet informacioni në lidhje me moshën e pacientëve të përfshirë në studim. Siç mund të vihet re, **Tabela 3.2** shpreh shpërndarjen e moshës mesatare, minimale dhe maksimale dhe deviacionin standard të pacientëve të përfshirë në studim. Moshë mesatare e 189 subjekteve të përfshirë në studim ishte ± 63.2 vjeç, moshë minimale ishte ± 45 vjeç dhe moshë maksimale ± 83 vjeç me devijacion standart 22.4.

Tabelë 3. 2 Vlerat e moshës mesatare, minimale dhe maksimale tek subjektet diabetike tip II të marre në studim.

Të dhënat	MOSHA në vjeç
Mesatarja moshës \pm SD	63.23 \pm 22.4 vjeç
Moshë minimale	45 vjeç
Moshë makismale	83 vjeç

Tabela 3.3 Shpërndarja deskriptive e moshës sipas grupeve me SSTh dhe pa SSTh.

SSTh		Moshë
Me SSTh (104)	Mesatarja moshës \pm SD	64.5 \pm 12.7 vjeç
	Moshë minimale	53
	Moshë makismale	83
Pa SSTh (79)	Mesatarja moshës \pm SD	54.2 \pm 4.7vjeç
	Moshë minimale	45
	Moshë makismale	68
	Vlera P	0.001

Në tabelën 3.3 paraqiten vlerat mesatare të shoqëruara me deviacionin standard dhe vlerat maksimale dhe minimale të moshës në dy grupet e studiuara, me Sindrome të Syrit të Thatë dhe ata që nuk kanë SSTh.

U morën në studim 79 pacientët që nuk vuanin nga SSTh dhe 104 që vuanin nga SSTh. Tek grupi i pacientëve që u diagnostikuan me SSTh u përfshinë 104 individë me moshë mesatare ± 64.5 vjeç, moshë minimale ± 53 vjeç dhe maksimale 83 vjeç me devijacion standart 12.7. Tek grupi i pacientëve që nuk paraqiten SSTh u përfshinë 79 pacientë me moshë mesatare ± 54.2 vjeç, ku mosha minimale ishte ± 45 vjeç dhe maksimale ± 68 vjeç me një devijacion standart 4.7. Mosha minimale e shfaqjes së SSTh tek DM2 është ± 53 vjeç.

Nga analiza e krahasimit të moshës mesatare për të dy grupet e studiuara që kanë SSTh dhe që nuk kanë SSTh, vërejmë një nivel sinjifikance të lartë $p < 0.001$.

3.2.4. Prevalenca e i SSTh sipas kohëzgjatjes së DM Tip II.

Pacientët që u përfshinë në studim u klasifikuan sipas kohëzgjatjes së DM Tip II: 19.0 % e pacientëve (34 raste) referuan që vuanin prej një periudhe disa mujore deri në 5 vjet të diagnostikuar me Diabet Mellitus Tip II nga Shërbimi i Endokrinologjisë, ndërsa 48.0% e subjekteve bënë pjesë në grupin nga 5 deri në 10 vjet DM tip II, me (87 raste) të ekzaminuara, 34.0% e pacientëve (62 raste) kishin nga 10 deri në 22 vjet që vuanin nga Diabetus Tip II.

Tabela 3.4 Shpërndarja e subjekteve të marrë në studim me Diabeti Tip II sipas kohëzgjatjes së diabetit.

Kohëzgjatja e diabetit Tip II në vite	Nr (%)
0 - 5 vjet	34 (19.0)
5- 10 vjet	87(48.0)
> 10 vjet	62(34.0)
Totali	183(100.0)

Tabela Nr 3.5 Vlerat e Gjasave(OR) të SSTh sipas kohëzgjatjes së DM TipII.

Kohëzgjatja e diabetit Tip II ne vite	Nr (%)	SSTh Nr (%)	OR	95% CI***	P value
0 - 5 vjet*	34 (18.0)	8(23.5)	1	Referencë kategori	
5- 10 vjet	87(48.0)	52(59.8)	4.83	1.83 to 13.65	0.001**
> 10 vjet	62(34.0)	44(70.1)	7.94	2.78 to 23.82	0.001
Totali	183(100.0)	104			

*Referencë kategori.

95% CI***

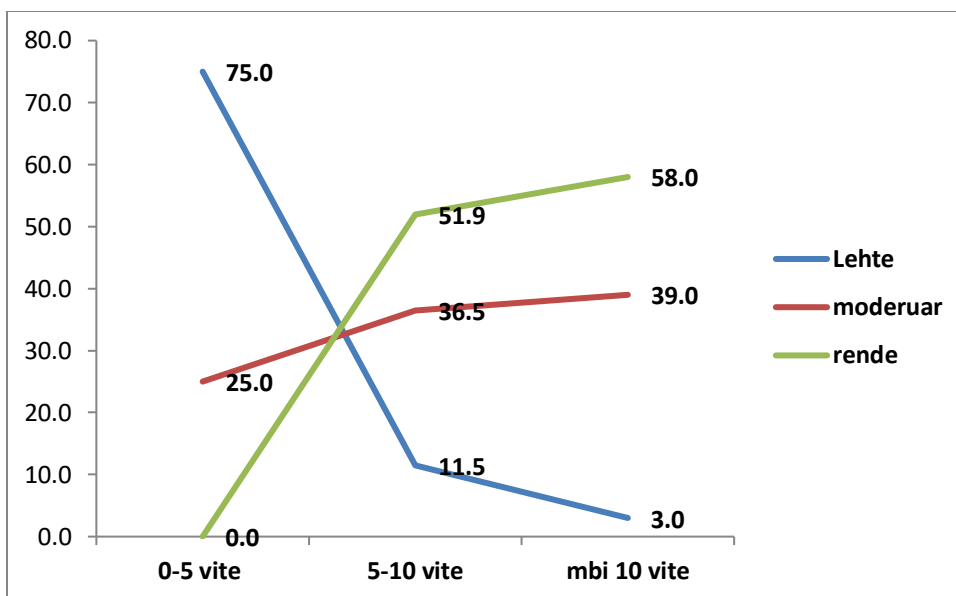
Nga tabela e mësipërme vihet re se gjasat e SSTh në lidhje me kohëzgjatjen e DM2 rriten ndjeshëm, pra kohëzgjatja e sëmundjes primare nga ≥ 5 -10 vjet, rritet 4.83 herë më

tepër se ato me $\geq 0-5$ vjet, dhe në subjektet që paraqesin kohëzgjatje të DM2 ≥ 10 vite rritet 7.94 herë krahasuar me kohëzgjatjen e DM2 nga $\geq 0-5$ vite.

Tabela 3.5. Numri i rasteve dhe % e tyre sipas kohëzgjatjes me Diabet dhe gravitetit të Sindromit të Syrit të Thatë.

Graviteti SSTh	0 - 5 vjet Nr (%)		5- 10 vjet Nr (%)		> 10 vjet Nr (%)	
I lehtë	6	75.0	6	11.5	2	3.0
I moderuar	2	25.0	17	36.5	15	39.0
I rëndë	0	0.0	25	51.9	27	58.0
Totali	8	100.0	52	100.0	44	100.0

Në **tabelën 3.5** është pasqyruar shpërndarja e shkallës së gravitetit të SSTh dhe kohëzgjatjes së DM2, specifikuar në vite. Në subjektet me $\geq 0-5$ vjet me DM predominim në masën 75.0% vërehet prezenca e SSTh të shkallës se lehtë. Në grupin e dytë të subjekteve me kohëzgjatje të DM nga $\geq 5-10$ vjet predominon SSTh në formën e rëndë në masën 51.9%. Në grupin e tretë të subjekteve me kohëzgjatje të DM ≥ 10 vjet, vërehet predominim i formës së rëndë të SSTh me 58.0%.



Grafiku 3.4. Kohëzgjatja e DM Tip II dhe korelacioni i SSTh në format e saj.

Me rritjen e kohëzgjatjes së diabetit rritet ndjeshëm dhe prezenca e SSTh në format e moderuara dhe të rënda të saj. Format e lehta janë në përqindje të lartë (75.0%) në 0-5 vite të kohëzgjatjes së diabetit kjo tregon së SSTh nuk njihet ose njihet shumë pak nga Mjekët e Përgjithshëm Okulistë dhe Endokrinologë.

Grafiku 3.4 tregon shpërndarjen e shkallës së gravitetit të Sindromit të Syrit të Thatë sipas kohëzgjatjes së Diabetit tip II në subjektet e përfshirë në studim.

Në grupin e subjekteve me kohëzgjatje të DM \geq 0-5vjet, 6 pacientë (75.0%) shfaqën SSTh të lehtë dhe (25.0%) në format e moderuar dhe zero në të rëndë. Në grupin e subjekteve me kohëzgjatje të DM nga \geq 5-10 vjet, 6 pacientë (11.5 %) u shfaqën SSTh të shkallës së lehtë 17, SSTh të shkallës së moderuar (36.5%) dhe 25 pacientë (51.9%) shfaqën SSTh të shkallës së rëndë.

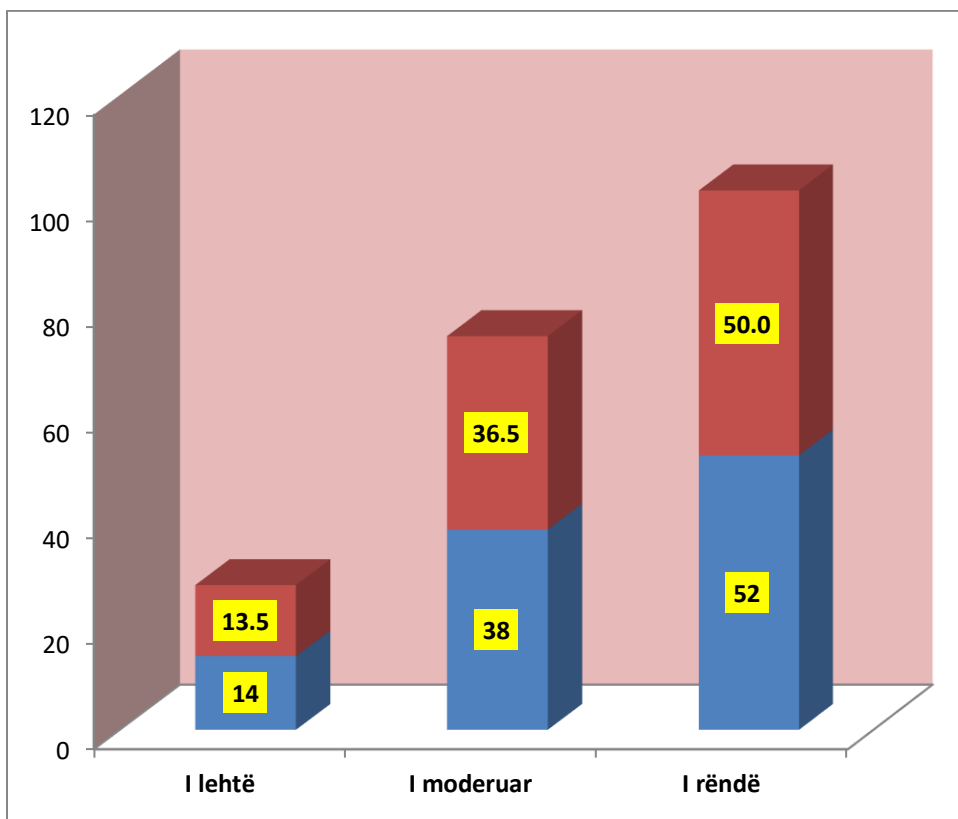
Në grupin e pacientëve me DM2 \geq 10 vjet, 2 pacientë shfaqën SSTh të lehtë (3.0%), 15 pacientë SSTh të moderuar (39.0%) dhe 27 SSTh të rëndë (58.0%). Në grafik vërejmë një sinjifikancë tepër domethënëse të rasteve me SSTh të moderuar dhe të rëndë tek subjektet me kohëzgjatje të DM \geq 5-10 vjet dhe DM \geq 10 vjet e krahasuar me grupin e subjekteve me kohëzgjatje të DM nga 0-5 vjet.

3.2.5 Shpërndarja e subjekteve me SSTh sipas shkallës së gravitetit.

Tabela 3.6 Shpërndarje e subjekteve me SSTh sipas shkallës së gravitetit.

Graviteti SSTh	Nr. rasteve	%
I lehtë	14	13.5
I moderuar	38	36.5
I rëndë	52	50.0
Totali	104	100.0

Në **tabelën 3.6** paraqitet informacioni lidhur me numrin e rasteve me Diabet tip II, të grupuar sipas shkallës së gravitetit të SSTh. Siç mund të vihet re nga **tabela 3.6** dhe paraqitja grafike në **grafikun 3.5**, nga 104 pacientët me SSTh, 14 subjekte (13.5%) e tyre paraqiten me shkallë të graviteti të lehtë, 29 subjekte (36.5%) me shkallë të moderuar, dhe 52 subjekte (50.0%) me shkallë të rëndë.



Grafiku 3.5. Shpërndarja sipas gravitetit të Syrit të Thatë.

Nga **grafiku 3.6** vërejmë se predominojnë (50.0%) 52 raste nga 104 pacientë me SSTh me gravitet të shkallës së rëndë.

Këto rezultate u grumbulluan duke ju referuar testeve egzaminuese specifike, ankesave të pacientëve, shenjave klinike si dhe pikëve të mbledhura nga pyetësi i specifik ODSI by ALLERGAN®.

3.2.6 Korrelacioni i SSTh dhe niveli i HbA1c në studim statistikor.

Tabela 3.7 Shpërndarja e subjekteve me Diabet tipit II sipas vlerave të hemoglobinës së glukozuar HbA1c.

Niveli i HbA1c (%)	Nr i rasteve	%
6.5 - 7.5	55	30.0
7.6 - 10.5	76	42.0
10.6 ≥ 14.0	52	28.0
Totali	183	100.0

Në **tabelën 3.7** pasqyrohet shpërndarja e subjekteve që morën pjesë në studim duke ju referuar nivelit të HbA1c.

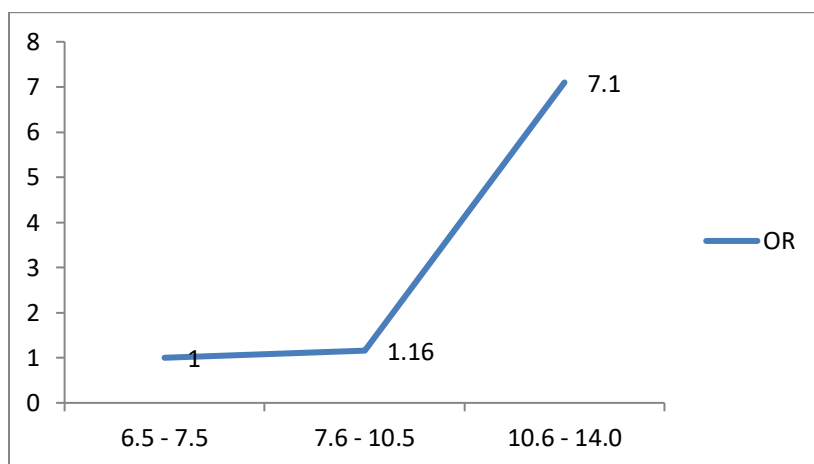
Në 183 subjekte që u paraqitën në studim, si nivel startues i Hemoglobinës së glukozuar HbA1c për pacientët diabetikë u morën vlerat mbi 6.5%. Nga studimi rezultoi në 183 subjekte, 55 prej tyre, pra (30.0%) subjekte diabetike paraqitën vlera të HbA1c të tilla që varionin nga $\geq 6.5\%$ - 7.5%. Pjesa tjetër e subjekteve, 76 prej tyre referoi vlera të HbA1c që varionin nga $\geq 7.6\%$ - 10.5% e cila përbënte pjesën dërrmuese të 183 subjekteve të përfshirë në studim (42.0%). Ndërkohë, 52 subjekte diabetikë (28.0%) paraqitën vlera të larta të HbA1c që varionin nga $\geq 10.6\%$ $\geq 14.0\%$.

Tabelë 3.8. Analiza statistikore e subjekteve me SSTh në lidhje me nivelin e HbA1c.

Kohëzgjatja e diabetit Tip II në vite	Nr (%)	SSTh Nr (%)	OR	95% CI***	P value
≥ 0 - 5 vjet*	34 (18.0)	8(23.5)	1	Reference kategori	
≥ 5- 10 vjet	87(48.0)	52(59.8)	4.83	1.83 to 13.65	0.001**
≥ 10 vjet	62(34.0)	44(70.1)	7.94	2.78 to 23.82	0.001
Totali	183(100.0)	104			

**Referencë kategori*

Nga tabela e mësipërme vihet re se gjasat e SSTh në lidhje me kohëzgjatjen e sëmundjes primare janë shumë domethënëse $p < 0.001$. Pra, në subjektet me kohëzgjatje DM nga ≥ 5 -10 vjet rritet propabiliteti për SSTh 4,83 herë , akoma më i shprehur është ky propabilitet tek subjektet me kohëzgjatje të DM nga ≥ 10 vjet, 7.94 herë krahasuar me DM2 me kohëzgjatje ≥ 0 -5 vjet.



Grafiku 3.6. Shpërndarja sipas vlerave të hemoglobinës së glukozuar HbA1c.

Në **grafikun 3.6** shprehet shpërndarja e gravitetit të Sindromit të Syrit të Thatë tek pacientët diabetikë sipas nivelit të Hemoglobinës së Glukozuar.

Ky grafik përfshin pacientët që u diagnostikuan me SSTh të shkallëve të lehta, të moderuar dhe të rëndë në varësi të nivelit të HbA1c. Në këtë grafik vërejmë që nuk ka

ndonjë sinjifikancë të lartë midis grupit të HbA1c në nivele $\geq 6.5\%$ - 7.5% dhe grupit të $\geq 7.6\%$ - 10.5% përsa i përket shprehjes së gravitetit të sëmundjes, $p < 0.001$. Kjo na bën të kuptojmë se është detyra jonë si klinikistë t'ju kushtojmë rëndësi edhe subjekteve me SSTh me gravitet të lehtë dhe lehtësisht të moderuar në këto grupe subjektesh.

Por sinjifikanca e gravitetit të SSTh është tepër domethënëse me rritjen e nivelit të HbA1c në nivele $\geq 14\%$, $p < 0.0001$.

Tabela 3.9. Numri i rasteve sipas nivelit të hemoglobinës së glukozuar HbA1c dhe gravitetit të sindromit të syrit te thatë.

Niveli i HbA1c Nr (%)	SSTh e lehtë Nr (%)	SSTh e moderuar Nr (%)	SSTh e rëndë Nr (%)	Totali Nr (%)
6.5 - 7.5	20(65.0)	3(2.0)	1(0.3)	24(23.0)
7.6 - 10.5	8(31.0)	21(89.0)	7(20.7)	36(34.6)
10.6 \geq14	2(4.0)	14(9.0)	28(79.0)	44(42.4)
Total	30(100.0)	38(100.0)	36(100.0)	104(100.0)

Në tabelën 3.9 pasqyrohet shkalla e gravitetit të SSTh në lidhje me nivelin e HbA1c sipas vlerave specifike. Tek subjektet me nivel të HbA1c në vlera $\geq 6.5\%$ - 7.5% u diagnostikuan 20 subjekte me SSTh shkallë të lehtë ose 65.0%, 3 me shkallë të moderuar ose 3.0% dhe 1 me shkallë të rëndë ose 0.3%.

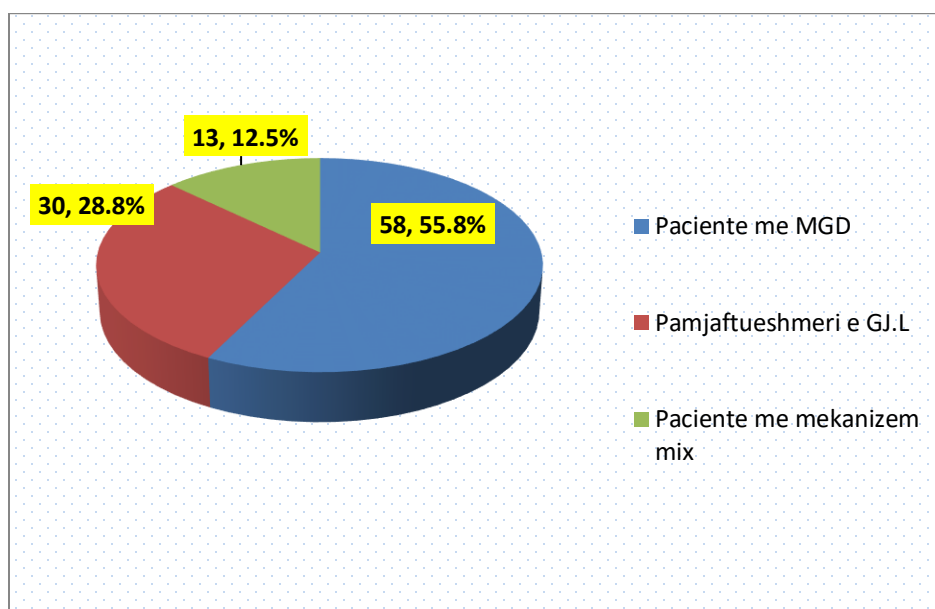
Në grupin e dytë në vlera të HbA1c $\geq 7.6\%$ - 10.5% , 8 subjekte ose 31% prej tyre vuanin nga SSTh shkalla e lehtë, 21 subjekte ose 89.0% me SSTh shkalla e moderuar, 7 subjekte ose 20.7% prej tyre me SSTh të shkallës së rëndë.

Nga vlerat e larta të HbA1c që varionin nga $\geq 10.6\%$ - 14% u diagnostikuan 2 subjekte ose 4.0% e tyre me SSTh të shkallës së lehtë, 14 subjekte ose 9.0% me SSTh shkalla e moderuar dhe 28 ose 79.0% prej tyre me SSTh të shkallës së rëndë. Vërehet një rritje e

numrit të rasteve me gravitet të lartë të SSTh në raport proporcional me rritjen e nivelit të hemoglobinës së glukozuar, në total në masën 42.4%.

3.2.7 Prevalenca e SSTh me Disfeksionin e Gjëndrave të Meiboimianit dhe pamjaftueshmërisë së prodhimit të filmit lakrimal nga Gjëndra lakrimale tek pacientët diabetikë.

Në 104 pacientë diabetikë me SSTh sipas ekzaminimeve klinike dhe testeve diagnostike 58 subjekte u diagnostikuan me MGD pra 55.8%, 30 subjekte paraqitën pamjaftueshmëri të prodhimit të filmit lakrimal nga Gjëndra lakrimale pra 28.8% dhe 13 subjekte u diagnostikuan me mekanizëm të dyfishtë ose miks, pra 12.5%.



Grafiku 3.7. Shpërndarja sipas sipas faktorit etiologjik.

Në **grafikun 3.7** janë shfaqur vlerat në shifra dhe përqindje të subjekteve diabetikë të diagnostikuar me SSTh si pasojë e mosfunksionimit të MG, pamjaftueshmërisë së prodhimit të lotit nga Gjëndra lakrimale dhe me mekanizëm të dyfishtë. Kjo do të thotë se shkaku i SSTh në diabetikët ndodh edhe si pasojë e kombinimit të dy mekanizmave si MGD dhe mosprodhimi i lotit nga Gjëndra lakrimale në të njëjtën kohë. Në grafik

vërejmë se mbizotëron prania e subjekteve me MGD në shifrat 55.8%, e cila na bën të mendojmë që MGD dhe syri i thatë diabetik kanë një korrelacion domethënës në krahasim me faktorët etiologjikë të sipërpërmendur.

Tabela 3.10. Shpërndarja e subjekteve me SSTh sipas faktorit etiologjik.

Faktori etiologjik	Nr	%
Pacientë me MGD	58	55.8
Pamjaftueshmëri e Gj. Lakrimale	30	28.8
Pacientë me mekanizëm i dyfishtë (miks)	13	12.5
Totali	104	100.0

Siç vërehet në **tabelën 3.10**, 55.8% e pacientëve diabetikë të përfshirë në studim vuajnë nga disfunzioni i Gjëndrave të Meibomianit që i referohet kasifikimit SSTh si avulluese. Përsa i përket subjekteve të diagnostikuara me mekanizëm të dyfishtë llogjika të çon në përfundimin se SSTh është një kombinim mekanizmesh etiologjikë, i cili shpjegon qarkun vicioz të tij.

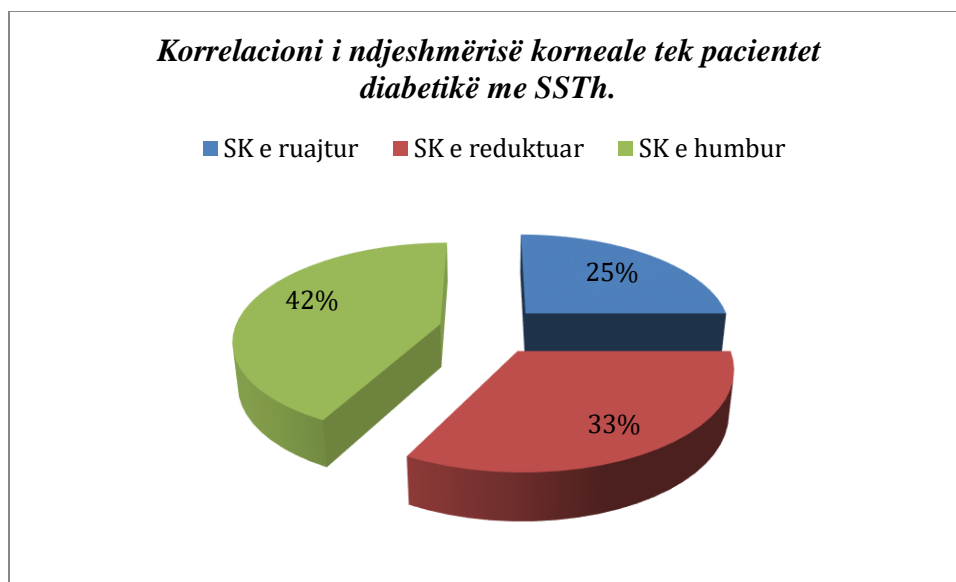
3.2.8 Shpërndarja e subjekteve me SSTh sipas ndjeshmërisë korneale.

Sipas **tabelës 3.10**, nga 104 subjekte diabetikë tip II diagnostikuar me SSTh, 44 raste (42.0 %) e tyre kanë humbje totale të ndjeshmërisë korneale e cila suporton teorinë e autonomisë periferike gjatë të cilës dëmtohet inervimi periferik tregues për gravitetin e DM2. 34 raste (33.0 %) e tyre e kanë të reduktuar ndjeshmërinë korneale pra, niveli i dëmtimit të inervimit korneal është disi i ruajtur. 26 subjekte (25.0%) diabetikë me SSTh e kanë të paprekur inervimin periferik korneal që tregon dhe për një shprehje të lehtë të sëmundjes. Duke u bazuar në këto të dhëna arrihet në konkluzionin: se shumë subjekte diabetikë nuk investigohen për SSTh sepse mungojnë ankesat e pacientit, si pasojë këta të fundit nuk paraqiten për kontroll tek specialisti. Ky kontigjent subjektësh me kalimin e kohës mund të zhvillojë komplikacione të tilla si SPK, Ulcera korneale deri në perforacion korneal.

Tabelë 3.11 Shpërndarja e subjekteve me SSTh sipas ndjeshmërisë korneale.

Ndjeshmëria Korneale	Nr. rasteve	%
Ruajtur	26	25.0
Reduktuar	34	33.0
Humbur	44	42.0
Totali	104	100.0

Grafiku 3.8. Paraqitja e korrelacionit të ndjeshmërisë korneale tek pacientët diabetikë me SSTh.



Siç vërehet edhe nga **tabela 3.11** si dhe nga **grafiku 3.8**, në 104 pacientë, me SSTh të shkallës së moderuar dhe të rëndë, rezultojnë 78 pacientë, nga të cilët 34 (33.0%) shfaqën reduktim të ndjeshmërisë korneale dhe 44 prej tyre pra 42.0% shfaqën humbje totale të ndjeshmërisë korneale. Vetëm 26 (25.0%) subjekte me SSTh kishin të ruajtur ndjeshmërinë korneale.

3.2.9 Korrelacionet e SSTh duke ju referuar Spearman's Correlation me:

- ✓ Gjinië: femrat si referencë.
- ✓ Syrin OD/OS.
- ✓ Moshën.
- ✓ Disfunksioni i Gjëndrave të Meibomianit.
- ✓ Ndjeshmërinë korneale.
- ✓ Nivelin e HbA1c.
- ✓ Kohëzgjatjen e DM.

Tabelë 3.12 . Korrelacionet midis Sindromës së Syrit të Thatë dhe faktorëve të tjerë.

Variablet e marrë në studim	Spearman'sCorrelation	P value
Gjinia	r=0.456*	0.001
Syri	r=0.015	0.722
Mosha	r=0.589**	0.001
MGD	r=0.701**	0.001
Ndjeshmëria Korneale	r=0.692**	0.001
HbA1c	r=0.633**	0.001
Kohëzgjatja e DM	R=0.7	0.0001
Total	183	

*Referencë kategori

**Pvalue <0.05 niveli i sinjifikancës statistikore

95% CI*** intervali besimit

- Nga **tabela 3.12** vërejmë një lidhje korrelative pozitive midis SSTh dhe gjinisë me predominim të gjinisë femërore, $r=0.456$, $p<0.001$.
- Në lidhje me syrin e majtë apo të djathtë nuk rezultoi ndonjë lidhje korrelative domethënëse, $r=0.015$, vlera e p është 0.722.
- Moshja dhe sindromi i syrit të thatë rezultojnë me një lidhje korrelative pozitive të moderuar e cilat tregojnë se me rritjen e moshës rritet dhe graviteti i sindromit të syrit të thatë $r = 0.589$, $p<0.001$.
- Një lidhje korrelative e fortë pozitive u vu re midis SSTh dhe Disfunksionit të Gjëndrave të Meibomianit me një koeficient korrelacioni $r = 0.701$ dhe vlerë sinjifikance $p<0.001$.
- Ndjeshmëria korneale paraqet një lidhje të fortë pozitive korrelative me sindromin e syrit të thatë, $r = 0.692$, lidhja paraqitet shumë domethënëse, në vlerën $p<0.001$.
- Një lidhje sinjifikante korrelative u vu re midis SSTh dhe kohëzgjatjes së DM2, $r=0.07$, $p<0.0001$ e cila do të thotë që sa më e madhe kohëzgjatja e DM2 aq më i madh propabiliteti për të shfaqur SSTh.

IV. DISKUTIME.

- ✓ Në studim u konstatua se nga 183 subjekte të diagnostikuar me DM Tip II , 104 prej tyre, shfaqën SSTh të shkallëve të ndryshme, pra 56.6 % është prevalenca SSTh me sëmundjen Diabetike.

Në 104 pacientë të diagnostikuar me SSTh rezultuan, 72 (69 %) femra dhe 32 (31%) meshkuj. SSTh rezulton me *predispozicion më të shprehur tek gjinia femërore me 69% të rasteve dhe gjinia mashkullore me 31% të rasteve.*

- ✓ Gjinia femërore ka 1,8 herë më shumë gjasa për të shfaqur sindromin e syrit të thatë se sa meshkujt (CI95% 0,005 – 0.45).

Mosha mesatare e 104 pacientëve të përfshirë në studim ishte ± 63.23 vjeç, mosha minimale ishte ± 45 vjeç dhe mosha maksimale ± 83 vjeç me devijacion standart 22.4. U morën në studim dy grupe pacientësh diabetikë: pacientë që nuk vuanin nga SSTh dhe ata që vuanin nga SSTh. 79 pacientë që nuk paraqitën SSTh me moshë mesatare ± 54.2 vjeç, minimumin ± 45 vjeç dhe maksimumin e moshës ± 68 vjeç me një devijacion standart 4.7. Tek grupi i pacientëve që u diagnostikuan me SSTh u përfshinë 104 individë me moshë mesatare ± 64.5 vjeç moshë minimale ± 58 vjeç dhe maksimale ± 83 vjeç me devijacion standart 12.7.

Mosha në kufi ose mbi 53 vjeç e subjekteve diabetikë kishte më shumë gjasa për SSTh në pacientët e përfshirë në studim.

- ✓ Mosha dhe sindromi i syrit të thatë rezultojnë me një lidhje korrelative pozitive të moderuar, e cila tregon se me rritjen e moshës rritet dhe shkalla e gravitetit të sindromit të syrit të thatë. $r = 0.589, p < 0.001$.

Në grupin e pacientëve me kohëzgjatje të DM $\geq 0-5$ vjet, 6 (75%) pacientë shfaqën SSTh të lehtë dhe 2 (25%) në shkallën e moderuar të SSTh e moderuar dhe zero në shkallën e rëndë të SSTh.

Në grupin e pacientëve me kohëzgjatje të DM nga $\geq 5-10$ vjet 6 (11.5%) pacientë shfaqën SSTh të shkallës së lehtë, 17 (36.5%) prej tyre SSTh të shkallës së moderuar dhe 25 (51.9%) pacientë SSTh të shkallës së rëndë.

Në grupin e pacientëve me DM mbi 10 vjet, 2 (3%) pacientë shfaqën SSTh të lehtë, 15 (39%) pacientë shfaqën SSTh të moderuar dhe 27(58%) prej tyre shfaqën SSTh të shkallës së rëndë.

Në grupin e subjekteve me kohëzgjatje të DM2 me $\geq 0-5$ vjet nga 34 diabetikë të paraqitur në studim, 8 (23.5%) shfaqën SSTh, me DM2 $\geq 5-10$ vjet nga 87 subjekte diabetikë 52 (59.8%) shfaqën SSTh. Në grupin e subjekteve me DM2 ≥ 10 vjet ne 62 diabetikë, 44 (70.1%) rezultuan me SSTh me një korrelacion sinjifikant $p < 0.001$.

Nga analiza korelative rezultoi një korrelacion i fortë pozitiv midis kohëzgjatjes së Diabetit dhe shkallës së gravitetit të Sindromit të Syrit të Thatë. Koeficienti i korrelacionit Spearman's është $r=0.832$ $p < 0.001$.

Në studim u përfshinë 183 subjekte me vlera të ndryshme të HbA1c si më poshtë: 55 pacientë (30%) me nivele të HbA1c me vlera $\geq 6.5-7.5\%$, 76 pacientë (42%) me nivele të HbA1c nga $\geq 7.5-10.5\%$, 52 pacientë (28%) me nivele të HbA1c nga $\geq 10.6-14\%$. Me predominim të nivelit 7.5-10.4 të HbA1c në masën 42%.

Nga studimi rezultoi se tek 104 subjektet e diagnostikuar me SSTh, 24 (23%) subjekte paraqitën vlera të HbA1c të tilla që varionin nga $\geq 6.5\% - 7.5\%$. Një pjesë tjetër e subjekteve, 36 (34.6%) prej tyre referoi vlera të HbA1c që varionin nga $\geq 7.6\% - 10.5\%$, u konstatua se 44 (42.4%), paraqitën vlera të larta të HbA1c që varionin nga $\geq 10.6\% - 14\%$.

Tek subjektet me nivel të HbA1c në vlera $\geq 6.5\% - 7.5\%$ u diagnostikuan 20 (65%) subjekte me SSTh shkalla e lehtë, 3 (2.1%) me shkallë të moderuar dhe 1 (0.3%) me shkallë të rëndë të SSTh. Në grupin e dytë me HbA1c nga $\geq 7.6\% - 10.5\%$, 21 (89%) prej tyre vuanin nga SSTh shkalla e moderuar e SSTh, 8 (31%) pacientë me SSTh shkalla e lehtë dhe 7 (20.7%) prej tyre me SSTh e rëndë. Nga vlerat e larta të HbA1c që varionin nga $\geq 10.6\% - 14\%$ u diagnostikuan 28 (79%) subjekte me SSTh të shkallës së rëndë, me komplikacione të kornesë – SPK, nga të cilët 19 paraqitën SPK dhe 9 Ulçera Korneale. 2 (4%) subjekte me SSTh shkallën e lehtë dhe 14 (9%) prej tyre me SSTh të moderuar.

- ✓ *Rezultatet e regresionit logjistik të cilat paraqesin raportin e gjasave për të shfaqur sindromin e syrit të thatë në shkallë të rëndë, vihen re gjasa më të larta tek grupi me hemoglobinë të glukozuar në vlera $10,6\% \geq 14\%$, CI 95% 0,56-8,95. Pra, sa më i lartë niveli i HbA1c aq më e shprehur SSTh dhe graviteti i saj.*

Përsa i përket klasifikimit të SSTh, duke u bazuar në gravitetin e shfaqjes së saj: nga 104 pacientët me SSTh, 14 subjekte (13.5%) e tyre paraqitën me shkallë të gravitetit të lehtë, 38 subjekte (36.5%) me shkallë të moderuar, dhe 52 subjekte (50%) me shkallë të rëndë.

Në 104 subjekte me SSTh të shkallës së moderuar dhe të rëndë rezultojnë 78 pacientë, nga të cilët 34 (33%) shfaqën reduktim të ndjeshmërisë korneale dhe 44 prej tyre pra, 42%

shfaqën humbje totale të ndjeshmërisë korneale. Vetëm 26 (25%) subjekte me SSTh kishin të ruajtur ndjeshmërinë korneale.

- ✓ *Ndjeshmëria korneale paraqet një lidhje të fortë pozitive, korrelative me sindromin e syrit të thatë, $r = 0,692$, lidhja paraqitet shumë domethënëse në vlerën $p < 0.001$.*

Në 104 subjektet diabetikë të diagnostikuar me SSTh, 58 prej tyre (55.8%), të përfshirë në studim vuajnë nga Disfunksioni i Gjëndrës së Meibomianit që i referohet klasifikimit SSTh si avulluese, 30 subjekte (28.8%) prej tyre vuajnë nga pamjaftueshmëria e prodhimit të filmit lakrimal nga Gjendra Lakrimale si pasojë e neuropatisë autonome. Gjithashtu 13 subjekte (12.5%) u diagnostikuan me mekanizëm etiologjik të dyfishtë (miks) që i referohet teorisë së ciklit vicioz të SSTh sipas Christophe Baudouin et al [156], i cili konkludon se kufijtë midis dy faktorëve etiologjike janë të pandarë mirë, të dy kontribuojnë njëkohësisht në shfaqjen e SSTh.

- ✓ *Një lidhje korrelative e fortë pozitive u vu re midis SSTh dhe Dysfunksionit të Gjëndrave të Meibomianit me një koeficient korrelacioni $r = 0,701$ dhe vlerë sinjifikance $p < 0.001$.*
- ✓ *Në lidhje me syrin e majtë apo të djathtë nuk rezultoi ndonjë lidhje korrelative domethënëse.*

Një pjesë e mirë e subjekteve me kohëzgjatje më të madhe të DM dhe nivele të larta të HbA1c ishin asimptomatikë dhe nuk referonin të kishin shqetësime okulare, edhe pse egzaminimet diagnostikuese me testet klinike të përmenduar më sipër konfirmuan diagnozën e SSTh. Mungesa e shenjave klinike mendohet të ketë lidhje me uljen e ndjeshmërisë së refleksit korneal nga neuropatia korneale periferike sidomos në pacientët diabetikë me nivele tepër të larta të HbA1C si dhe me kohëzgjatjen e sëmundjes primare në vite. Si faktorë rrisht të cilat u konstatuan në studim por që nuk u analizuan me detaje, mund të klasifikojmë sëmundjet okulare koegzistente dhe faktorë të tjerë të jashtëm.

Në sëmundjet okulare prezente u paraqitën inflamacionet e sipërfaqes okulare: Pterigion Flyctenulosis, Deficiti i Vitaminës A dhe Pingueculitis që përkeqësojnë situatën e SSTh. Sëmundjet shoqëruese më të shpeshta që u hasën në pacientët Diabetikë me SSTh ishin: Hypertensioni Arterial, AVC-ischemic, Neuropatia Diabetike, Sëmundjet Rheumatizmale, Prostata tek meshkujt si dhe në disa raste ulje të dëgjimit unilateral.

Në faktorët e jashtëm futen: dieta e ulët me omega-3 acide yndyrore të ngopura, kushtet klimaterike: si temperaturat tepër të larta me reduktim të përqindjes së lagështirës deri në tharje të saj, era e fortë, kondicioneri i ftohtë ose tepër i ngrohtë.

Sindromi i syrit të thatë shoqërohet me diskomfort okular, fluktuacione të pamjes, ulje të saj dhe rritjen e riskut për inflamacione okulare.

Mungesa harmonizimit të shenjave klinike dhe simptomave në SSTh përbën një problem në diagnostikimin e sëmundjes, kështu që lind nevoja të kryhen një grup testesh në mungesë të shenjave klinike për të diagnostikuar SSTh. Limitimet e mundshme të studimit përfshijnë faktin që ne, nuk kemi vlerësuar kontekstin social dhe klimaterik ose faktorët ambientale të popullatës së studiuar: lagështira e ajrit, tharja e ambienteve etj.

Gjatë studimit doli në pah që SSTh dhe korrelacioni me DM Tip II paraqet shumë interes sepse ka shumë më tepër material për t'u studiuar dhe objektiva të tjera përveç atyre të trajtuara në këtë studim. Mendoj që tema paraqet tepër interes studimor, dhe të dhënat e mundshme që korrelojnë SSTh me DM Tip II duhen trajtuar më thellë e më gjerësisht në të ardhmen.

Në bazë të rezultateve të studimit tonë, duke e krahasuar atë me studimet e tjera të kryera jashtë vendit nga studiues të ndryshëm vërejmë përafërsi në rezultatet e studimit. Duke i cituar si më poshtë vijon:

- ✓ *Christophe boudouin et al* analizuan në studimin e tyre mekanizmat fiz-patologjike rolin e hyperosmolaritetit okular dhe pamjaftueshmëri të prodhimit të lotit si dhe menaxhimin e SSTh. 2015
- ✓ Në një studim të kryer nga *Lajly Najafi, Mojtaba Malek* rezultoi se SSTh është më prevalente në pacientët me RDP dhe CSME (0.006). Gjithashtu SSTh dhe DR treguan korrelacion sinjifikant me nivelin e HbA1c. 2018
- ✓ *Reshma Shaikh* e studimin e tij kryer në popullatën Indiane gjeti një korrelacion statistikor ndërmjet SSTh dhe kohëzgjatjes së DM, prezencës së retinopatisë dhe kontrollit të varfër glicemik të HbA1c. 2016
- ✓ *Hom and De Land* raportuan se 53% e pacientëve diabetikë të përfshirë në studim, tip II shfaqnin SSTh. 2010
- ✓ *Feng Y et al.* Curr Eye Res. vënë re Disfunksioni i Meibomian Gland në pacientët diabetikë me Dry Eye in China. Pub Med25051400.2014
- ✓ Në një studim tjetër i kryer nga *Goebels* u vë re një lidhje e ngushtë e SSTh me nivelin e HbA1C si dhe reduktim të refleksit lakrimal –Schirmer test 2004. *Goebels* sugjeron që sasia e uljes së refleksit të lotimit në pacientët diabetikë është e reduktuar si pasojë e reduktimit të sensitivitetit korneal dhe konjunktival ose mund të ndodhë si pasojë e neuropatisë që afekton Gjëndrën lakrimale 2008.

- ✓ *Hostani et al. vunë re ulje të prodhimit të filmit lakrimal nga Gjendra Lakrimale në pacientët diabetikë, gjatë studimit të tyre 2006.*
- ✓ *Lajly Najafi, Mojtaba Malek. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus, September-October 2013, vol 27, issue 5, pages 459-462.*
- ✓ *Reshma Shaikh. Prevalence of dry eye disease in type 2 diabetic patients and its correlation with the duration, glycemic control and retinopathy .2013 :106;567-89.*
- ✓ *Xinyuan Zhang et al. Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China Received Accepted 20 March 2016.*
- ✓ *Nepp J., Abela C., Polzer I., Derbolav A., Wedrich A. Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca? Cornea. 2000;19(4):487–491. doi: 10.1097/00003226-200007000-00017.*
- ✓ *Nakata M., Okada Y., Kobata H., et al. Diabetes mellitus suppresses hemodialysis-induced increases in tear fluid secretion. BMC Research Notes. 2014;7(1, article 78) doi: 10.1186/1756-0500-7-78.*
- ✓ *Khuwaja A.K, Rafique G, White F, Azam S.I. Macrovascular complications and their associated factors among persons with type 2 diabetes in Karachi, Pakistan, a multi-center study. J Pak Med Assoc 2004;54:60-6.*
- ✓ *Figuroa-Ortiz LC, Jiménez Rodríguez E, García-Ben A, García-Campos J. Study of tear function and the conjunctival surface in diabetic patients. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2011;86(4):107–12.*
- ✓ *B. Li, M. Sheng, L. Xie et al “Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry,” Investigative Ophthalmology and Visual Science, vol. 55, no. 1, pp. 177–186, 2014.*
- ✓ *Alves Mde C, Carnevalheira JB, Módulo CM, Rocha EM. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(6 Suppl):96–103.*
- ✓ *Gupta I, Mengi RK, Bhardwaj S. Tear secretion and tear film function in diabetics. JK SCIENCE. 2010;12(4):172–4.*
- ✓ *Hostani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K. Reversal of abnormal Corneal epithelial cell morphologic. Characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT –1 12. Am J Ophthalmol. 1995;19(3):288*
- ✓ *M. Dogru, C. Katakami, and M. Inoue, “Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus,” Ophthalmology, vol. 108, no. 3, pp. 586–592, 2001.*
- ✓ *S. L. Misra, D. V. Patel, C. N. J. McGhee et al., “Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus,” Journal of Diabetes Research, vol. 2014, Article ID 848659, 6 pages, 2014.*

- ✓ *C. Dias, T. M. Batista, L. P. Roma et al., "Insulin replacement restores the vesicular secretory apparatus in the diabetic rat lacrimal gland," Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, vol. 78, no. 3, pp. 158–163, 2015.*

4.1 Trajtimi i SSTh tek pacientët me DM Tip II.

Gjatë studimit tonë në 104 subjekte me SSTh u diagnostikua dhe shkalla e dëmtimit sipas klasifikimit të SSTh [1, 25, 26, 27], në varësi të komplikacioneve që u paraqitën duke zbatuar protokollin e trajtimit të tij nga AAO (*Shtojca*). Trajtimi ka për qëllim:

Të rikthejë homestazën e filmit lakrimal sipas DEWS II [1,151].

- ✓ *Të minimizojë simptomat e SSTh dhe të reduktojë ose të eliminojë infamacionin duke ju rikthyer normalitetit të strukturës së sipërfaqes okulare.*
- ✓ *Të rifitojë prodhimin normal të volumit të lotit dhe integritetin e epitelit korneal dhe konjuktival.*
- ✓ *Të luftojë infamacionin që çon në destabilizim të filmit lakrimal.*
- ✓ *Të identifikojë, minimizojë ose eliminojë faktorët e mundshëm të riskut që favorizojnë SSTh.*
- ✓ *Të identifikojë sëmundje bashkëshoqëruese me SSTh dhe ti referojë tek specialisti përkatës.*
- ✓ *Të informojë pacientin për SSTh dhe çfarë pritet nga trajtimi duke kërkuar dhe ndihmën e tij bashkëpunuese me mjekun kurues.*

Në total, 14 pacientë u diagnostikuan me SSTh të shkallës së lehtë, të cilët u trajtuan me sol. Xiloial 10 ml / sol. Systane 3-6 herë nga dy pika në sy. Gjithashtu pacientëve ju rekomandua dieta e pasur me omega 3-fatty-acids si dhe përdorimi i suplementeve orale si: OcuVite 25 mg 1tab në ditë për 6 muaj dhe përsëri rikontroll tek specialist. Pacientët u rekomanduan të paraqiten për kontroll tek Okulisti fillimisht pas 1 muaji dhe çdo 3-6 muaj në rast se nuk paraqesnin rekurrencë të shenjave klinike. 33 pacientë u diagnostikuan me SSTh të shkallës së moderuar, nga të cilët 13 paraqitën inflamacion të kornesë (SPK) dhe konjuktivit bakterial. Trajtimi konsistoi në përdorimin e sol. Xiloial 10 ml dhe/ose sol. Systane® 15 ml 3-6 herë nga 2 pika në ditë për përdorim kronik, Sol.Vigamox 0.5% ose Sol.Ciloxan® 0.3% u përdorën për rreth pesë –shtatë ditë, tre herë nga dy pika. Në varësi të rastit, pasi nuk u evidentuan erozione korneale në biomikroskop fuo- negative u përdor dhe Sol. Maxidex 5ml për disa ditë duke ulur dozën e preparatit deri në fund të trajtimit. Pjesa tjetër u trajtua me Sol.Xiloial 3-6 herë në ditë,

Sol. Restasis® (subjektet që e siguruan preparatin jashtë shtetit) 3 herë në ditë dhe suplemente okulare 1tab në ditë për 3-6 muaj. 52 raste u diagnostikuan me SSTh të formës së rëndë nga të cilët 30 shfaqën SPK dhe 11 prej tyre konjuktivit bashkëshoqërues, 12 prej tyre shfaqën dhe fluctenuslosis dhe pinguentulitis si sëmundje bashkëshoqëruese. 2 pacientë paraqitën ulcera korneale dhe 6 prej tyre erozione dhe defekte korneale fluo + në biomikroskop HUVITZ-5000 dhe u trajtuan sipas protokollit të trajtimit në bazë të diagnozës sipas udhëzuesit të AAO (*shtojca*). 12 pacientëve ju rekomandua mbyllja e kanalikulave me tapa silikoni dhe 4 pacientëve ju rekomandua tarsorrhaphy laterale. Përveç trajtimit të mesipërm, në rastet e diagnostikuara me MGD u përdor gjithashtu Doxacycline 100 mg për 7-10 ditë ose deri 14 ditë për-os e shoqëruar me masazh dhe larje të Gjëndrave të Meibomianit dhe qerpikëve me Sol. Naviblef tre herë në ditë dhe u rekomandua përdorimi i zgjatur i tij si pjesë e higjienës së kapakëve për çdo ditë. Kompresa të ngrohta të Gjëndrave të Meibomianit me procedura të ngrohta bënin pjesë në terapinë e trajtimit të MGD. Terapia me suplemente orale u rekomandua për një periudhë një vjeçare duke e shoqëruar dhe me dietë të pasur me multivitamina dhe omega 3-acide yndyrore të ngopura deri në kontrollin tjetër nga specialisti. Pacientët u rekomanduan të paraqiten për kontroll tek specialisti çdo dy muaj dhe në raste riaktivizimi të SSTh. Përsa i përket efikasitetit të trajtimit, u mundësua vlerësimi i tij vetëm në 50% të rasteve, pasi vetëm gjysma e subjekteve të trajtuar u paraqit rregullisht në rikontrolle duke zbatuar protokollin e trajtimit. Këta persona referuan përmirësim dhe lehtësim të shenjave klinike dhe gjendjes emocionale -QOL. Një pjesë pacientësh, 30% nuk ishin të rregullt në trajtim e rikontrolle, si pasojë vlerësimi i trajtimit nuk u konfirmua. Rreth 20% e subjekteve që u vizituan e ju dha trajtim, nuk u paraqiten më për kontroll.

4.2 Dieta ushqimore me suplemente natyrore e rekomanduar tek pacientët diabetikë me SSTh.

Një hidratim i rregullt i qelizave trupore dhe marrja e përditshme e nutrienëve ushqimorë të rëndësishëm për funksionin normal të tyre, mund të ndihmojë, parandalojë ose lehtësojë shumë simptoma të SSTh. Në përgjithësi, personat që përdorin një dietë ushqimore të shëndetshme të pasur me fruta të freskëta, perime, drithëra dhe një sasi të moderuar të peshkut ka treguar një ulje të diskomfortit të sipërfaqes okulare në subjektet me SSTh [1.193].

SSTh shpesh mund të përmirësohet edhe nga konsumimi në sasira të bollshme të ujit të pijshëm duke ju referuar studimeve të AllAboutVision.com [195].

Megjithëse uji i pijshëm, normalisht nuk klasifikohet si ushqim, është përbëresi ushqimor më esencial për qelizat e trupit të njeriut dhe shumë njerëz në ditët e sotme vuajnë nga pasojat e dehidrimit qelizor.

Njëzet përqind e nevojës së ujit nga qelizat trupore sigurohet nga konsumimi i ushqimeve me përmbajtje uji dhe pjesa tjetër sigurohet nga pirja e ujit të pijshëm.

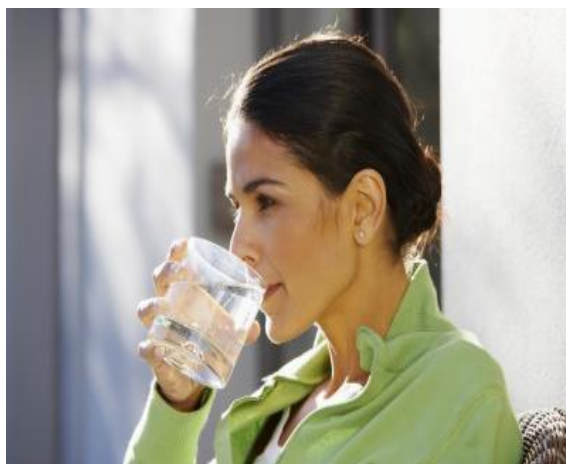


Figura 4.1. Përdorimi i ujit të purifikuar.

4.2.1 Omega-3 Acide yndyrore të lira.

Acidet yndyrore të lira esenciale janë përgjegjës për prodhimin e shtresës yndyrore dhe ujore të filmit lakrimal. Burimet ushqimore më të mira për të siguruar sasinë e duhur të këtyre acideve janë: vaji i peshkut dhe produktet e detit si: salmoni, peshku, sardelet dhe peshku ton. Burime të tjera të konsiderueshme përfshijnë: vajin e farave të lirit dhe drithërat e ndryshme. Sipas Dr. Marc Grossman, i cili bën pjesë në projektin studimor të Vision Works USA [164,165,179], personat që vuajnë nga SSTh kanë konstatuar një rritje të prodhimit sasior të filmit lakrimal, mbas 10 ditësh përdorimi të acideve yndyrore të lira dhe vitaminave B-6 dhe C.



Figura 4.2. Salmon i pasur me omega-3 acide yndyrore të lira.

4.2.3 Antioksidantët.

SSTh mund të shkaktohet gjithashtu dhe nga dëmtimi qelizor i radikaleve të lira, stresit oksidativ favorizuar nga mosha dhe procesi i plakjes, dieta e varfër ushqimore, mungesa e aktivitetit fizik, dhe një mënyrë jetese jo e shëndetshme si: pirja e duhanit, konsumimi i alkoolit, përdorimi i preparateve medikamentoze dhe stresit kronik [166].

Përdorimi i një diete ushqimore të pasur me antioksidantë mund të ndihmojë në ngadalësimin e procesit të oksidimit. Antioksidantët mund të sigurohen nga konsumimi i bollshëm i të gjitha llojeve të perimeve jeshile e të kuqe duke cilësuar: spinaqin, rukolën, sallatën jeshile, lakrën e bardhë dhe të kuqe.

Frutat e pyllit si: luleshtrydhet, manaferrat, qershitë janë tepër të pasura me antioksidantë dhe konsumimi i tyre rekomandohet gjërësisht [197,198]. Perimet me ngjyra, si karrota, panxhari, specat, rrepat e kuqe mund të konsumohen për shkak të sasisë të konsiderueshme të antioksidantëve që përmbajnë.



Figura 4.3. Perimet jeshile me gjethe.



Figura 4.4. Frutat e pyllit.



Figura 4.5. Drithërat e ndryshme.

4.2.4 Potasium dhe Zink.



Figura 4.6. Fruta të ndryshme të pasura me potasium dhe zink.

Të gjitha llojet e mineraleve janë të rëndësishme për shëndetin e syve por dy prej tyre janë klasifikuar si më të rëndësishëm dhe produktivë: potasium dhe zink. Potasiumi normalisht është gjetur në sasi tepër të ulëta tek pacientët me SSTh [195]. Burimet ushqimore të pasura me potasium përfshijnë: bananen, bajamet, lajthitë, arrat, drithërat e ndryshme, frutat e thara si: kumbulla e zezë, kajsia, fiku si dhe avokadoja. Zinku luan rol të rëndësishëm në funksionin metabolit të disa enzimave të ndryshme në shtresën vaskulare të sipërfaqes okulare sipas studimeve të referuara në revisten shkencore: “Prescription for Nutritional Healing” [196]. Ushqimet që kanë përbajtje të konsiderueshme zinku janë: majaja e birrës, peshku, radhiqe, agrumet, mëlçia, kërpudhat, farat e lulediellit dhe gruri. Të gjitha këto perime kombinohen me nutrientë vitaminikë si: vitamina A (lutein, zeaxanthin, dhe beta-carotene), vitamina C, dhe vitamina E. Të gjitha këto vitamina kanë cilësi antioksidative që mbrojnë qelizat e organit pamor nga radikalet e lira duke ruajtur funksionin e tyre me përmirësimin e cilësisë së jetës [172.174.196].

4.3 Mprehtësia e pamjes dhe cilësia e jetës së pacientëve me SSTh, në diabetikët tip II.

SSTh në pacientët diabetikë rezulton në paqëndrueshmëri të filmit lakrimal dhe hyperosmolaritet dhe inflamacion të sipërfaqes okulare, turbullime të pamjes e cila prek në mënyrë domethënëse cilësinë e jetës së pacientit [93].

Vështirësia në pamje, çon në probleme gjatë përdorimit të makinës, leximin dhe punën në kompiuter (PC). Të gjitha këto, kanë një impakt negativ në shëndetin psikologjik të pacientëve, të cilët përjetojnë ankth dhe depresion gjatë kryerjes së aktiviteteve ditore [172].

SSTh gjithashtu, alteron dhe pjesën e produktivitetit në vendin e punës dhe cilësinë e saj duke shkaktuar humbje domethënëse ekonomike. Efektet e SSTh dhe impakti në pamje që përjetoher nga shumë pacientë, kërkon vëmendje të rëndësishme nga okulistët [174].

Funksioni visual është matja e mprehtësisë së pamjes gjatë mbajtjes së syve hapur pa pulitur kapaket për të paktën 10 sek, që është e nevojshme për të realizuar pamjen normale për të kryer aktivitetet e përditëshme të jetës. Duke matur dinamikën e mprehtësisë së pamjes mund të diagnostikojmë uljen e saj në pacientët me SSTh edhe pse ata mund të mos e vënë re këtë fenomen.

Duke ju referuar një sërë testeve dhe metodave për të matur mprehtësinë e pamjes, BCVA – mprehtësinë e pamjes me korrigjim, egzistojnë dhe egzaminime të ndryshme që masin aberracionet okulare dhe korneale, funksionin visual dinamik duke përdorur Optical Quality Analysis System [101,113].

Meqënëse është e vështirë që ti kemi të gjitha këto aparatura në praktikën klinike dhe në institucionet mjekësore përkatëse forma më e mirë për të vlerësuar funksionin visual-mprehtësinë e pamjes ngelet BCVA.

V. PËRFUNDIME.

Si përfundim, mund të konkludojmë që studimi ia arriti qëllimit duke grumbulluar informacion të vlefshëm përsa iu përket objektivave të caktuara, si dhe informacioneve të tjera shtesë. Në studim morën pjesë 323 subjekte të diagnostikuara me Diabetes Mellitus Tip II, nga të cilët 140 u përjashtuan nga studimi për shkak të mosplotësisë së kritereve pranuese. 183 (65.5%) subjekte u përfshinë në studim.

- Në studim, u konstatua se nga 183 pacientë të diagnostikuara me DM Tip II, 104 rezultuan me SSTh, ***pra 56.8% prej tyre shfaqën SSTh të shkallëve të ndryshme.***

U konstatua se niveli i HbA1c në vlerat $\geq 6.5-7.5\%$ kishte korrelacion me 23% të rasteve diagnostikuara me SSTh, në vlerat $\geq 7.6\% - 10.5\%$ HbA1c kishte korrelacion me 34.6% të rasteve SSTh, 42.4% të rasteve me SSTh u konstatua në subjektet me vlerat $\geq 10.6 - 14\%$ të HbA1c. Në vlerat e HbA1c $\geq 6.5-7.5\%$ u vërejt se 20(65%) e subjekteve DM2 kishin SSTh të shkallës së lehtë, në vlerat e HbA1c $\geq 7.6-10.5\%$ predominante me 12(89%) të rasteve SSTh e formës së moderuar, në vlerat e HbA1c $\geq 10.6-14.0\%$ predominante me 28(79%) SSTh e formës së rëndë. Sa më i lartë niveli i saj aq më e rëndë shkalla e gravitetit të SSTh.

- ***Sipas analizës korrelative rezultoi një lidhje e fortë pozitive midis shkallës së gravitetit të SSTh dhe nivelit të hemoglobinës së glukozuar, $r = 0.822$ $p < 0.001$.***

Mosha më e predispozuar për të shfaqur SSTh sipas studimit, ishte mosha ± 53 vjeç.

- ***Mosha dhe sindromi i syrit të thatë rezultojnë me një lidhje korrelative pozitive të moderuar e cilat tregojnë se me rritjen e moshës rritet dhe graviteti i Sindromit të Syrit të Thatë, $r = 0.589$, $p < 0.001$.***

Në 104 pacientë të diagnostikuara me SSTh u konstatua se 31% prej tyre ishin meshkuj dhe 69% femra me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre.

- ***Gjinia femërore ka 1.8 herë me shumë gjasa për të shfaqur Sindromin e Syrit të Thatë se sa meshkujt (CI95% 0.005 – 0.45).***

DM2 me kohëzgjatje $\geq 0-5$ vjet gjetëm SSTh në 23.5% të rasteve, DM2 $\geq 5-10$ vjet u vërejt se raste me SSTh në masën 59.8%, DM2 ≥ 10 vjet, u vërejt se SSTh me 70.1%. Në subjektet me kohëzgjatje të DM $\geq 0-5$ vjet predominante në masën 75% SSTh i shkallës së lehtë, në grupin e dytë të subjekteve me kohëzgjatje të DM $\geq 5-10$ vjet predominante SSTh në formën e moderuar dhe të rëndë në masën 36.5% dhe 51.9%. Në grupin e tretë të subjekteve me kohëzgjatje të DM ≥ 10 vjet, u vërejt se predominim i formës së rëndë të SSTh me 58%.

- *Nga analiza korrelative rezultoi një korrelacion i fortë pozitiv midis kohëzgjatjes së diabetit dhe gravitetit të Sindromit të Syrit të Thatë. Koefficienti i korrelacionit Spearman's është $r = 0.832$, $p < 0.001$.*

Ndjeshmëria korneale rezulton me 33% të rasteve me SSTh, e reduktuar, 42% shfaqën ndjeshmëri kornelae të humbur, vetëm 25% e kishin të padëmtuar.

- *Ndjeshmëria korneale paraqet një lidhje të fortë pozitive, korrelative me Sindromin e Syrit të Thatë, $r = 0.692$, lidhja paraqitet shumë sinjifikante në vlerën $p < 0.001$.*

Në 104 pacientët diabetikë të diagnostikuar me SSTh, 58.8% e subjekteve të përfshirë në studim vuajnë nga Disfunksioni i Gjendrës së Meiboimianit, 28.8% vuajnë nga pamjafueshmëria e prodhimit të Filmit lakrimal nga Gjendra Lakrimale dhe 12.5% paraqesin SSTh me mekanizëm të dyfishtë pra, avullim të tij nga sipërfaqja okulare dhe pamjafueshmëri e prodhimit të lotit në të njëjtën kohë.

- *Një lidhje korrelative e fortë pozitive u vu re midis SSTh dhe Disfunksionit të Gjendrave të Meiboimianit me një koefficient korrelacioni $r = 0.701$ dhe vlerë sinjifikance $p < 0.001$.*

Në 104 subjektet me SSTh u diagnostikuan 13.5% e tyre me SSTh të shkallës së lehtë, 36.5 % me SSTh të moderuar dhe 50% me SSTh të shkallës së rëndë.

❖ VI. REKOMANDIME.

- Në Shqipëri nuk është kryer ndonjëherë një studim i tillë përsa i përket korrelacionit të SSTh në diabetikët tip II.
- Ky proces diagnostikimi dhe trajtimi i SSTh në kohë, është i rëndësishëm pasi intergriteti i sipërfaqes okulare tek këta pacientë vlerësohet dhe trajtohet për të evituar komplikacionet që vijnë: si SPK, Ulcerat korneale, perforacioni korneal dhe diskomfortin e pacientit që ndikon në cilësinë e jetës së tij dhe aktivitetin e përditshëm.
- Katarakta është një sëmundje bashkëshoqëruese, e cila ka nevojë për Phacoemulsifikim. Diagnostikimi në kohë i SSTh dhe trajtimi i saj, bën të mundur efikasitetin e ndërhyrjes kirurgjikale të sipërpërmendur për të siguruar uljen e nivelit të diskomfortit të pacientit dhe suksesin e interventit.
- Këta pacientë mund të bashkëshoqërohen nga Glaukoma Kronike, e cila ka nevojë për kirurgji filtrative, paraprakisht para interventit duhet ruajtur intergiteti i kornesë dhe sipërfaqes okulare duke diagnostikuar e trajtuar në kohë SSTh.
- Një pjesë e pacientëve diabetikë me SSTh, janë përdorues të lenteve të kontaktit për korigjimin e defekteve të refraksionit, të cilët mund të jenë kandidatë për kirurgji refraktive. Për këtë arsye, paraprakisht duhet diagnostikuar dhe trajtuar në kohë SSTh.
- Gjatë këtij studimi vumë re që SSTh në subjektet diabetikë, përgjithësisht nuk diagnostikohet dhe nuk trajtohet. Gjithë vëmendja përqëndrohet tek komplikacionet retinale të Retinopatisë Diabetike dhe Katarakta.
- Rekomandojmë që në të ardhmen, të stabilizohet një raport sa më i mirë bashkëpunimi midis Mjekut Endokrinolog, Mjekut Okulist si dhe Mjekëve të Familjes duke i kushtuar vëmendje të veçantë subjekteve diabetikë tip II.
- Vizita e pacientëve diabetikë tek mjeku Okulist duhet të jetë pjesë e protokollit të konsultave vjetore, duke i kushtuar rëndësi të veçantë diagnostikimit, trajtimit dhe ndjekjes së pacientëve me SSTh për të vlerësuar dhe përcaktuar stadin e saj.
- Edukimi i pacientëve Diabetikë me SSTh nga Mjeku i Familjes, Endokrinologu, Okulisti duhet të bëhet pjesë përbërëse e punës sonë në vazhdim.
- Informacioni i grumbulluar do të jetë një ndihmesë e madhe për profesionistët e shëndetësisë si: Mjeku i Familjes, Endokrinologu, Okulisti dhe vetë pacientët. Të dhënat e mbledhura do të ndihmojnë specialistët e shëndetit publik dhe politik-bërësit në hartimin e strategjive ndërhyrëse, që synojnë në parandalim, diagnostikim të hershëm si dhe trajtim në kohë të SSTh, duke parandaluar komplikacionet e sëmundjes, uljen e kostos së trajtimit dhe përmirësimin e cilësisë së jetës së pacientit.

VII. SHKURTESA.

DEWS -	Dry Eye Workshop Symposium.
DEWS II -	Dry Eye Workshop Symposium II.
TFOS -	Tear Film Ocular Surface.
SSTh -	Sindromi i Syrit të Thatë.
DMSSTh -	Diabetes Mellitus me Sindromë të syrit të thatë.
DM2 -	Diabetes Mellitus tip 2.
WHO -	World Health Organization.
LFU -	Lacrimal Function Unit.
FL -	Filmi Lakrimal.
Gj. L-	Gjendra Lakrimale.
PHS -	Physician Health Study.
WHS -	Woman Health Study.
MGD -	Meibomian Gland Dysfunction.
BAK -	Benzacolonium Chloride.
SS -	Sjögren Sistemik.
LASIK -	Laser in situ keratomilleus.
LASEK -	Laser epithelial keratomilleus.
PRK -	Photorefractive keratotomy.
CSME -	Clinically Significant Macular Edema
NGF -	Nerve growth factor.
MG -	Meibography – Meibomian Gland Meibografi.
KL -	Lente kontakti.
PC -	Kompjuter.

AAO -	American Academy of Ophthalmology.
ITF -	International Task Force.
IDF -	International Diabetes Federation.
QSUT -	Qendra Spitalore Universitare Tiranë.
TBUT -	Tear break up time.
ODSI- index -	Ocular Surface Disease Index.
HbA1c -	Niveli i hemoglobinës së glukozuar në gjak.
CST -	Corneal sensitivity test.
CDF -	Corneal dye fluoresceini.
VA -	Pamja pa korigjim.
BCVA -	Pamja me korigjim.
OU -	Pamja bilaterale.
SPK -	Superficial Punctate Keratopathy.
MAP-kinaza -	Mitogen- activated protein kinase.
TNF- α -	Tumor necrosis factor.
IL-1 α -	Interleukin.
MMP-9 -	Matrix metalloproteinase.
NF. Kb -	Nuclear factor.
PUFAs -	Acide yndyrore të pasaturuara.
DHA -	Acidi docosahaxaonic.
EPA -	Acidi eicopentaeonic.
Ω 3 -	Omega 3- fatty acids.
Ω 6 -	Omega 6 –fatty acids.
AA -	Acidi araknoic.
HMC -	Hydoxymethylcelulose.

HP-guar -	Hydroxypropyl-guar.
ICA -	Islet cell.
GAD -	Glutamicacid decarboxylase.
HLA-genes -	Human leucocyte antigen.
AGE-	Advanced glycation end-product.
APCs-	Antigen-presenting cells.
CAMs-	Cell adhesion molecules.
NEI workshop -	National Eye Institute.
ETDR -	Early Treatmet Diabetes Study.
PNMs -	Polimorfonukeare.
15-LOX -	15 Hypoxygenasen.
A-4 -	Lipoxina endogjene.
D-1 -	Neuroproteksion.
GSs -	Gluathione Synthetase.
FPG -	Fasting Plasma Glucose.
OGTT -	Oral Glucose Tolerance Test.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32. DEWS II :Redefining Dry Eye –August 2017
A.J. Bron, C.S. dePaiva, S.K. Chauhan, S. Bonini, E.E. Gabison, S. Jain, et al. **TFOS DEWS II Pathophysiology repor** *Ocul Surf*, 15 (2017), pp. 438-510
2. WorldHealthOrganization. Diabetes. Available at www.researchandmarkets.com/reportinfo.asp?report_id=228279 (Accessed August 30, 2010).
3. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1922–9.
4. Duke-Elder S, Cook C. System of ophthalmology. Normal and abnormal development. Part 1: embryology. St. Louis: Mosby; 1963.
5. Jakobiec F, Iwamoto T. The ocular adnexa: introduction to lids, conjunctiva, and orbit. In: Jakobiec F, editor. *Ocul anatomy, embryol teratol*. Philadelphia: Harper & Row; 1982. p. 677–73
6. De la Cuadra-Blanco C, Peces-Pena M, Merida-Velasco J. Morphogenesis of the human lacrimal gland. *J Anat*. 2003;203:531–6.
7. Hurwitz J. Embryology of the lacrimal drainage system. In: Hurwitz J, editor. *The lacrimal system*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 9–13.
8. Cassady J. Developmental anatomy of the nasolacrimal duct. *Arch Ophthalmol*. 1952;47:141–
9. Bailey J. Surgical anatomy of the lacrimal sac. *Am J Ophthalmol*. 1923;6:665–71
10. Groell R, Schaffler G, Uggowitz M. CT: anatomy of the nasolacrimal sac and duct. *Surg Radiol Anat*. 1997;19:189–91.
11. Jones L. An anatomical approach to problems of the eyelids and lacrimal apparatus. *Arch Ophthalmol*. 1961;66:111–24.
12. Seifert P, Spitznas M, Koch F. Light and electron microscopic morphology of accessory lacrimal glands. *Adv Exp Med Biol*. 1994;350:19–23..
13. Walcott B. Anatomy and innervation of the human lacrimal gland. In: Albert D, Jakobiec F, Robinson N, editors. *Principles and practice of ophthalmology: basic sciences*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 454–8.
14. Ruskell G. The distribution of autonomic post-ganglionic nerve fibers to the lacrimal gland in monkeys. *J Anat*. 1971;109:229–42.
15. International Diabetes Federation: *Diabetes Atlas 2003*. Brussels, International Diabetes Federation, 2003.
16. Maurice D. The dynamics and drainage of tears. *Int Ophthalmol Clin*. 1973;13:103–16.
17. Doane M. Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system. *Ophthalmology*. 1981;88:844–51.
18. Becker B. Tricompartiment model of the lacrimal pump mechanism. *Ophthalmology*. 1992;99:1139–45.
19. Thale A, Paulsen F, Rochels R. Functional anatomy of the human efferent tear ducts: a new theory of tear outflow mechanism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:674–8.
20. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21.
21. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, et al. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci* 1997;74:624-31
22. Feng Y et al. *Curr Eye Res*. Meibomian Gland dropout in patients with Dry Eye in China. *Pub Med* 25051400. 2014
23. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.

24. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy. *Cornea* 1997;16:162-8.
25. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100:347-51
26. Murube J, Nemeth J, Hoh H, et al. The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:660-7
27. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7
28. Norn MS: Vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthal* 1972;Supp 113:3-66
29. Norn MS. Lissamine green vital staining of cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmol* 1973;51:483-91
30. Josephson JE, Caffery BE. Corneal staining characteristics after sequential instillations of fluorescein. *Optom Vis Sci* 1992;69:570-
31. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
32. Danjo Y. Diagnostic usefulness and cutoff value of Schirmer's I test in the Japanese diagnostic criteria of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235(12):761-6.
33. M.PALMAR.evaluation of dry eye and MGD with meibography. PMID:28282067PubMed.2017
34. Sullivan BD. Osmolarity Testing Enables Accurate In-office Diagnosis of Dry Eye Disease. *Refractive eye care*. January 2012; Accessed 9/5/2015.
35. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2012. Dec 22 [E-pub ahead of print]
36. Foulks GN, Nichols KK, Bron AJ, et al. Improving awareness, identification, and management of meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2012;119:S1-12.
37. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1922-9.
38. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the Definition and Classification Subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1930
39. Nien CJ, Massei S, Lin G, et al. Effects of age and dysfunction on human meibomian glands. *Arch Ophthalmol* 2011;129:462-9.
40. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 2003;1:107-26.
41. Lozato PA, Pisella PJ, Baudouin C. [The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology]. *J Fr Ophtalmol* 2001;24:643-58.
42. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, et al. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3805.
43. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16
44. Brocker C, Thompson DC, Vasiliou V. The role of hyperosmotic stress in inflammation and disease. *Biomol Concepts* 2012;3:345-64
45. Ibrahim OM, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Oxidative stress induced age dependent meibomian gland dysfunction in Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *PLoS ONE* 2014;9:e99328.

46. Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Randomised masked clinical trial of the MGD Rx eye bag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. *Br J Ophthalmol* **2014**;98:1707–11.
47. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *Contact Lens Assoc Ophthalmol J* 1995, 21(4):221-232.
48. Arita R, Morishige N, Koh S, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology* **2015**;122:925–33.
49. Qazi Y, Aggarwal S, Hamrah P. Image-guided evaluation and monitoring of treatment response in patients with dry eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2014**;252:857–72.
50. Qazi Y, Kheirkhah A, Blackie C, et al. In vivo detection of clinically non-apparent ocular surface inflammation in patients with meibomian gland dysfunction-associated refractory dry eye symptoms: a pilot study. *Eye* **2015**;29:1099–110.
51. Labetoulle M, Baudouin C. From pathogenic considerations to a simplified decision-making schema in dry eye disease. *J Fr Ophthalmol* **2013**;36:543–7.
52. Corrales RM, de Paiva CS, Li DQ, et al. Entrapment of conjunctival goblet cells by desiccation-induced cornification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2011**;52:3492–9.
53. Benitez Del Castillo JM, Kaercher T, Mansour K, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and acceptability of an eyelid warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* **2014**;8:2019–27.
54. Finis D, Hayajneh J, Konig C, et al. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow): system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* **2014**;12:146–54.
55. Doan S, Chiambaretta F, Baudouin C. Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study. *J Fr Ophthalmol* **2014**;37:763–72.
56. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302–11.
57. Knop E, Knop N. [Meibomian glands: part IV. Functional interactions in the pathogenesis of meibomian gland dysfunction (MGD)]. *Ophthalmologie* 2009;106:980–7.
58. Baudouin C. [Revisiting meibomian gland dysfunction]. *J Fr Ophthalmol* **2014**;37:757–1
59. Guzman-Aranguéz, A.; Gasull, X.; Diebold, Y.; Pintor, J. Purinergic receptors in ocular inflammation. *Med. Inflamm.* **2014**, 2014, 320906. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Arciniega, J.C.; Nadji, E.J.; Butovich, I.A. Effects of free fatty acids on Meibomian lipid films. *Exp. Eye Res.* **2011**, 93, 452–459. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Kenchegowda, S.; Bazan, H.E. Significance of lipid mediators in corneal injury and repair. *J. Lipid Res.* **2010**, 51, 879–891. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Biteman, B.; Hassan, I.R.; Walker, E.; Leedom, A.J.; Dunn, M.; Seta, F.; Laniado-Schwartzman, M.; Gronert, K. Interdependence of lipoxin A4 and heme-oxygenase in counter-regulating inflammation during corneal wound healing. *FASEB J.* **2007**, 21, 2257–2266. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Gao, Y.; Min, K.J.; Zhang, Y.B.; Su, J.; Greenwood, M.; Gronert, K. Female-specific down-regulation of tissue polymorphonuclear neutrophils drives impaired regulatory T cell and amplified effector T cell responses in autoimmune dry eye disease. *J. Immunol.* **2015**, 195, 3086–3099. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Guo B ,Lu P,Chen X, Zang W Chen R. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China:the Henan eye study, *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(4);234-41.
65. Cortina, M.S.; He, J.; Li, N.; Bazan, N.G.; Bazan, H.E. Recovery of corneal sensitivity, calcitonin gene-related peptide-positive nerves, and increased wound healing induced by pigment epithelial-derived factor plus docosahexaenoic acid after experimental surgery. *Arch. Ophthalmol.* **2012**, 130, 76–83. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Serhan, C.N. Resolution phase of inflammation: Novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu. Rev. Immunol.* **2007**, 25, 101–137. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

67. Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-11.
68. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301
69. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96
70. Luo L, Li DQ, Pflugfelder SC. Hyperosmolarity-induced apoptosis in human corneal epithelial cells is mediated by cytochrome c and MAPK pathways. *Cornea* 2007;26:452-60.
71. Gaffney EA, Tiffany JM, Yokoi N, et al. A mass and solute balance model for tear volume and osmolarity in the normal and the dry eye. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:59-78.
72. Lechner SG, Markworth S, Poole K, et al. The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors. *Neuron* 2011;69:332-44
73. R. L. McKown, N. Wang, R. W. Raab et al., "Lacritin and other new proteins of the lacrimal functional unit," *Experimental Eye Research*, vol. 88, no. 5, pp. 848–858, 2009.
74. Sobrin L, Liu A, Monroy DC, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1703-9
75. *Epidemiology of dry eye: Report of the Epidemiology Subcommittee of the 2007 Dry Eye WorkShop (DEWS)*. *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
76. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155-8
77. Freeman, J.M. (1975) *The punctum plug: evaluation of a new treatment for the dry eye*. *Tans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 79, 874-879
78. *Methodologies to diagnose and monitor dry eye. Report of the Diagnostic Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)*. *Ocul Surf* 2007;5:108-152.
79. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003;76:4:417.
80. Norn MS: *Vital staining of cornea and conjunctiva*. *Acta Ophthal* 1972;Supp 113:3-66
81. Norn MS. *Lissamine green vital staining of cornea and conjunctiva*. *Acta Ophthalmol* 1973;51:483-91
82. Cho P, Sheng C, Chan C, et al. Baseline blink rates and the effect of visual task difficulty and position of gaze. *Curr Eye Res* 2000;20: 64-70 .
83. Sullivan DA. Sex and sex steroid influences on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME (eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker, 2004.
84. Sullivan DA. Androgen deficiency and dry eye syndromes. *Arch Soc Espanola Oftalmologia* 2004;79:49-50.
85. Sullivan DA. *Tearful relationships? Sex, hormones and aqueous-deficient dry eye*. *Ocul Surf* 2004;2:92-123
86. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1995;15:235-9

87. Bourcier. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5
88. DS, Ferris FL, Davis MD, Chew EY, ETDRS Research Group: Causes of severe visual loss in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS Report No. 24. *Am J Ophthalmol* 127: 137-141, 1999.
89. Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea* 2001;20:820-5
90. Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803-10.
91. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26.
92. Gulati A, Sullivan R, Buring JE, et al. Validation and repeatability of a short questionnaire for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:125-31
93. Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, Schaumberg DA. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409- 15. Epub 107 Jan2.
94. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea* 1996;15: 229-34 .
95. Patel S, Farrell JC. Age-related changes in precorneal tear film stability. *Optom Vis Sci* 1989;66:175-8
96. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 Author links open overlay panel K. Ogurtsova^a J. D. da Rocha Fernandes^a Y. Huang^a U. Linnenkamp^a L. Guariguata^a N. H. Cho^{ab} D. Cavan^a J. E. Shaw^c L. E. Makaroff^a.
97. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83:797–802.
98. Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA. Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol* 1998;25:63-8
99. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, et al. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol* 2000;29:20-8
100. Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjogren's syndrome: a subjective description of the disease Lin YY, Carrel H, Wang IJ, et al. Effect of tear film break-up on higher order aberrations of the anterior cornea in normal, dry, and post-LASIK eyes. *J Refract Surg* 2005;21:S525-S529
101. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. *Am J Ophthalmol* 2005;139:253-8. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:283-8.
102. Oden NL, Lilienfeld DE, Lemp MA, et al. Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:807-20

103. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol* 1998;116:1496-1504.
104. Begley CG, Caffery B, Chalmers RL, Mitchell GL; Dry Eye Investigation (DREI) Study Group. Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye. *Cornea* 2002;21:664-70
105. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, Tsubota K. Dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:1-7.
106. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7
107. Gilbard, J.P. (1989) Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J.*, **15**, 216-218.
108. Battat L, Macri A, Dursum D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology* 2001;108:1230-5
109. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5 (LB2)
110. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50
111. Lemp MA, Hamill JR. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973; 89:103-5 40. Abelson M, Ousler G 3rd, Nally LA, et al. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Part B):1121-5.
112. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell densities and mucosal epithelial membrane mucin (MEM) expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-5
113. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56
114. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, et al. Strip meniscometry: a new and simple method of tear meniscus evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1895-901.
115. Josephson JE, Caffery BE. Corneal staining characteristics after sequential instillations of fluorescein. *Optom Vis Sci* 1992;69:570-3.
116. Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol* 1994;112:448-9 Pflugfelder SC, Tseng SC, et al.
117. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
118. Chew CKS, Jansweijer C, Tiffany JM, et al. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993a;12:247-254.
119. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. and Baudouin C. (2001) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A.

120. Nally L, Ousler G, Abelson M. Ocular discomfort and tear film break-up time in dry eye patients: A correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4:1436 Abelson M, Ousler G, Nally
121. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1121-1125 Abelson M, Ousler G, Emory T.
122. Dry eye syndrome: diagnosis, clinical trials, and pharmaceutical treatment—'improving clinical trials'. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3 Part B. Adv Exp Med Biol* 2002; 506:1079-86
123. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-19.
124. Mathers WD. Evaporation from the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004; 78:389-394.
125. Gobbels M, Goebels G, et al. Tear secretion in dry eyes as assessed by objective fluorophotometry. *Ger J Ophthalmol* 1992; 1:350-353.
126. Lajly Najafi, Mojtaba Malek. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus, September-October 2013, vol 27, issue 5, pages 459-462.
127. Reshma Shaikh. Prevalence of dry eye disease in type 2 diabetic patients and its co-relation with the duration, glycemic control and retinopathy. 2013 :106;567-89.
128. Xinyuan Zhang et al. Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China Received Accepted 20 March 2016.
129. Hom M., De Land. Self-reported dry eyes and diabetic history. *Optometry*. 2006;77(11):554-558. doi:10.1016/j.optm.2006.08.002.
130. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2008 Jun 2;8:10.
131. Nepp J, Abela C., Polzer I, Derbolav A., Wedrich A. Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca? *Cornea*. 2000;19(4):487-491. doi: 10.1097/00003226-200007000-00017.
132. Dry eye syndrome, NICE CKS, September 2012 (UK access only).
133. Nakata M., Okada Y., Kobata H., et al. Diabetes mellitus suppresses hemodialysis-induced increases in tear fluid secretion. *BMC Research Notes*. 2014;7(1, article 78) doi: 10.1186/1756-0500-7-78.
134. Goebels M. tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2009;84(1):19-21.
135. Khuwaja A.K, Rafique G, White F, Azam S.I. Macrovascular complications and their associated factors among persons with type 2 diabetes in Karachi, Pakistan, a multi-center study. *J Pak Med Assoc* 2004;54:60-6.
136. Figueroa-Ortiz LC, Jiménez Rodríguez E, García-Ben A, García-Campos J. Study of tear function and the conjunctival surface in diabetic patients. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2011;86(4):107-12.

137. Li, M. Sheng, L. Xie et al., "Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 55, no. 1, pp. 177–186, 2014.
138. Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, Augustin AJ, Pfeiffer N. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmology*. 2002;2(1):4.
139. Alves Mde C, Carvalheira JB, Módulo CM, Rocha EM. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(6 Suppl):96–103.
140. Taylor HR, Kimsey RA. Corneal epithelial basement membrane changes in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20(4):548–53.
141. Kaji Y. Prevention of diabetic keratopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(3):254–5.
142. Hyndiuk RA, Kazarian EL, Schultz RO, Seideman S. Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(12):2193–6.
143. Gupta I, Mengi RK, Bhardwaj S. Tear secretion and tear film function in diabetics. *JK SCIENCE*. 2010;12(4):172–4.
144. Hostani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K. Reversal of abnormal Corneal epithelial cell morphologic .Characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT –1 12. *Am J Ophthalmol*. 1995;19(3):288
145. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, et a. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea*2006;25:1162–7.
146. S. L. Misra, D. V. Patel, C. N. J. McGhee et al., "Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type I diabetes mellitus," *Journal of Diabetes Research*, vol. 2014, Article ID 848659, 6 pages, 2014.
147. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096–101.
148. M. Modulo, A. G. Jorge, A. C. Dias et al., "Influence of insulin ' treatment on the lacrimal gland and ocular surface of diabetic rats," *Endocrine*, vol. 36, no. 1, pp. 161–168, 2009.
149. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096–101.
150. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, et al. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*2012;53:2601–6.
151. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Efficacy of diagnostic criteria for the differential diagnosis between obstructive meibomian gland dysfunction and aqueous deficiency dry eye. *Jpn J Ophthalmol*2010;54:387
152. Gamache DA, Wei ZY, Weimer LK, et al. Corneal protection by the ocular mucin secretagogue 15(S)-HETE in a rabbit model of desiccation-induced corneal defect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:349-61 (BS2)
153. Humblatt JE, Cunningham LT, Li Y, Jumblatt MM. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE. *Cornea* 2002;21:818-24 (BS3)
154. Geerling G, Hartwig D. Autologous serum eyedrops for ocular surface disorders, in Reinhard T, Larkin F (eds). *Cornea and external eye disease*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2005, pp 2-19 113.

155. Liu L, Hartwig D, Harloff S, et al. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14 (BS1)
156. Baudouin C, et al. *Br J Ophthalmol* 2016;0:1–7. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307415 Review Downloaded from <http://bjo.bmj.com/> on January 31, 2016 - Published by group.bmj.com
157. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2544-57 (CS2)
158. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3630-3 (BS1)
159. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602 (CS1)
160. Sainz de la Maza Serra SM, Simon Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:751-56 (CS1)
161. Worda C, Nepp J, Huber JC, Sator MO. Treatment of keratoconjunctivitis sicca with topical androgen. *Maturitas* 2001;37:209-12 (CS3)
162. Sator MO, Joura EA, Golaszewski T, et al. Treatment of menopausal keratoconjunctivitis sicca with topical oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:100-2 (CS2)
163. Gilbard JP. The scientific context and basis of the pharmacologic management of dry eyes. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:475-84,v (CS3).
164. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):343S-8S (BS2)
165. US Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drugs. Part 50: Protection of human subjects. Part 56: Institutional review boards.
166. Garrett Q, Khandekar N, Shih S, Flanagan JL, Simmons P, Vehige J, Willcox MD. Betaine stabilizes cell volume and protects against apoptosis in human corneal epithelial cells under hyperosmotic stress. *Exp Eye Res* 2013;108:33-41
167. Tsubota K. The effect of wearing spectacles on the humidity of the eye. *Am J Ophthalmol* 1989;108:92-3 (LA2).
168. Gresset J, Simonet P, Gordon D. Combination of a side shield with an ocular moisture chamber. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:610-2 (LA2) 7
169. Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab osmometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1201-5
170. Qiao J, Yan X. Emerging treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1797–803.
171. Benitez Del Castillo JM, Kaercher T, Mansour K, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and acceptability of an eyelid warming device for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2019–27.
172. Miljanovic B, Dana R, Sullivan DA, et al. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:409-15

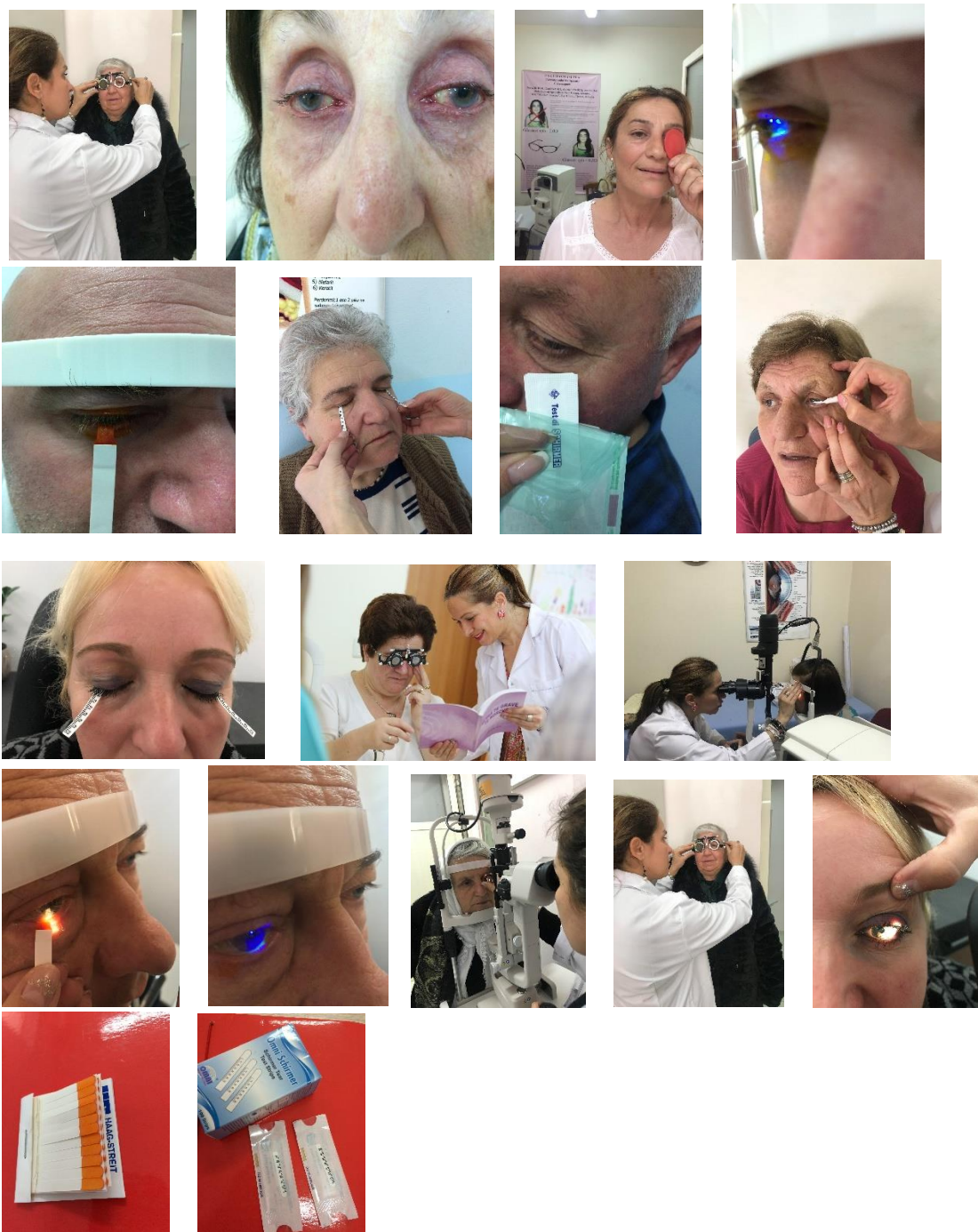
173. Role of hyperosmolarity in dry eye disease / Baudouin, et al *The Ocular Surface* / October **2013**, VOL. 11 NO. 4 / www.theocularsurface.com 255
174. Li M, Gong L, Sun X, et al. Anxiety and depression in patients with dry eye syndrome. *Curr Eye Res* **2011**;36:1-7
175. Garrett Q, Khandekar N, Shih S, Flanagan JL, Simmons P, Vehige J, Willcox MD. Betaine stabilizes cell volume and protects against apoptosis in human corneal epithelial cells under hyperosmotic stress. *Exp Eye Res* **2013**;108:33-41
176. Sullivan BD, Zmina SG, Zmina MG, et al. Real world analytical performance of the TearLab osmolarity system with an enhanced temperature sensor. Abstract: Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO **2013**): 4336eC0074
177. McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, et al. Effectiveness of artificial tears in the management of evaporative dry eye. *Cornea* **2012**;31:1-5
178. Keech A, Senchyna M, Jones L. Impact of time between collection method on human tear fluid osmolarity. *Curr Eye Res* **2013**;38:428-36
179. Tomlinson A, Madden LC, Simmons PA. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res* **2013**;38: 229-36
180. Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea* **2012**;31:1000-8
181. Li J, Roubex C, Wang Y, et al. Therapeutic efficacy of trehalose eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Mol Vis* **2012**;18:317-29
182. Willcox MD, Khandekar N, Shih S, et al. Reduction of hyperosmotic stress-induced corneal epithelial cell apoptosis by carnitine. Abstract: Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) **2012**: #564/A32
183. Guillon M, Maissa C, Ho S. Evaluation of the effects on conjunctival tissues of Optive eyedrops over one month usage. *Cont Lens Anterior Eye* **2010**;33:93-9
184. Davitt WF, Bloomenstein M, Christensen M, et al. Efficacy in patients with dry eye after treatment with a new lubricant eye drop formulation. *J Ocul Pharmacol Ther* **2010**;26:347-53
185. Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, et al. Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* **2012**;22: 751-61
186. Liu, X.; Wang, S.; Kao, A.A.; Long, Q. The effect of topical pranoprofen 0.1% on the clinical evaluation and conjunctival HLA-DR expression in dry eyes. *Cornea* **2012**, 31, 1235–1239. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
187. Samsom, M.L.; Morrison, S.; Masala, N.; Sullivan, B.D.; Sullivan, D.A.; Sheardown, H.; Schmidt, T.A. Characterization of full-length recombinant human Proteoglycan 4 as an ocular surface boundary lubricant. *Exp. Eye Res.* **2014**, 127, 14–19.
188. Lambiase, A.; Sullivan, B.D.; Schmidt, T.A.; Sullivan, D.A.; Jay, G.D.; Truitt, E.R., 3rd; Bruscolini, A.; Sacchetti, M.; Mantelli, F. A two-week, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 µg/mL) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (Vismed®) in patients with moderate dry eye disease. *Ocul. Surf.* **2016**, 15, 77–87.
189. Wan, K.H.; Chen, L.J.; Young, A.L. Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ocul. Surf.* **2015**, 13, 213–225.
190. Zhou, X.Q.; Wei, R.L. Topical cyclosporine a in the treatment of dry eye: A systematic review and meta-analysis. *Cornea* **2014**, 33, 760–767.]
191. Agarwal, P.; Rupenthal, I.D. Modern approaches to the ocular delivery of cyclosporine A. *Drug Discov. Today* **2016**, 21, 977–988.
192. Perez, V.L.; Pflugfelder, S.C.; Zhang, S.; Shojaei, A.; Haque, R. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul. Surf.* **2016**, 14, 207–215.
193. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* **2012**;320:265-71.
194. University of Maryland Medical Center (2008) Potassium. Retrieved 13 May 2008 from <http://www.umm.edu/altmed/articles/potassium-000320.htm>

195. Office of Dietary Supplements (2008) Dietary supplement fact sheet: zinc. Retrieved 13 May 2008 from <http://ods.od.nih.gov/factsheets/cc/zinc.html>
196. United States Department of Agriculture (2006) A little zinc is good for you but a lot is not! Retrieved 13 May 2008 from <http://www.ars.usda.gov/News/docs.htm?docid=10876>
197. L. Graffouillere, et al, Prospective association between the Dietary Inflammatory Index and mortality: modulation by antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX randomized controlled trial, *American Journal of Clinical Nutrition*, March, 2016.
198. Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:441-8
199. King H, Rewers M: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults: WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 16:157–177, 1993.
200. Funke S, Azimi D, Wolters D, et al. Longitudinal analysis of taurine induced effects on the tear proteome of contact lens wearers and dry eye patients using a RP-RP-Capillary-HPLC-MALDI TOF/TOF MS approach. *J Proteomics* 2012;75:3177-90
201. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2000
202. Zimmet P, King H, Taylor R, Raper LR, Balkau B, Borger J, Heriot W, Thoma K: The high prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and diabetic retinopathy in Nauru: the 1982 survey. *Diabetes Res* 1:13–18, 1984
203. Schmidt, T.A.; Sullivan, D.A.; Knop, E.; Richards, S.M.; Knop, N.; Liu, S.; Sahin, A.; Darabad, R.R.; Morrison, S.; Kam, W.R.; Sullivan, B.D. Transcription, translation, and function of lubricin, a boundary lubricant, at the ocular surface. *JAMA Ophthalmol.* 2013, 13, 766–776. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
204. The Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:860–921, 2001
205. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C: Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 68:1456–1467, 1981.
206. Lambiase, A.; Sullivan, B.D.; Schmidt, T.A.; Sullivan, D.A.; Jay, G.D.; Truitt, E.R., 3rd; Bruscolini, A.; Sacchetti, M.; Mantelli, F. A two-week, randomized, double-masked study to evaluate safety and efficacy of lubricin (150 μ g/mL) eye drops versus sodium hyaluronate (HA) 0.18% eye drops (Vismed®) in patients with moderate dry eye disease. *Ocul. Surf.* 2016, 15, 77–87.
207. Agarwal, P.; Rupenthal, I.D. Modern approaches to the ocular delivery of cyclosporine A. *Drug Discov. Today* 2016, 21, 977–988.
208. Perez, V.L.; Pflugfelder, S.C.; Zhang, S.; Shojaei, A.; Haque, R. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul. Surf.* 2016, 14, 207–215.
209. Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2361–2367. [[PubMed](#)]
210. Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(12):1347–1351. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
211. Nakata M., Okada Y., Kobata H., et al. Diabetes mellitus suppresses hemodialysis-induced increases in tear fluid secretion. *BMC Research Notes.* 2014;7(1, article 78) doi: 10.1186/1756-0500-7-78.

212. Xinyuan Zhang et al. *Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics* Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China Received Accepted 20 March 2016.
213. Hu FB. *Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes.* *Diabetes Care* 2011; 34 (6): 1249-1257.
214. G.Burazeri et al. *Raporti Kombëtar Shëndetësor 2014.*
215. American Diabetes Association. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* *Diabetes Care.* 2020 Jan. 43 (Suppl 1):S14-S31.

IX. Foto të studiuesit dhe subjekteve në studim, gjatë procesit kërkimor-shkencor.

Gjatë studimit, duke pasur konsensusin e pacientëve ju paraqesim disa foto, në të cilat pasqyrohen metodat egzaminuese dhe testet që u kryen gjatë studimit.



X. SHTOJCAT.

Aneksi A – Pyetëtori Specifik.

PYETËSORI SPECIFIK			
PREVALENCA E SSTH TEK PACIENTËT ME DIABETUS MELLITUS TIP 2.			
Emër:	_____		
Mbiemër:	_____		
Mosha:	_____		
Gjinia:	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M	
Kohëzgjatja e DM Tip2:	<input type="checkbox"/> 0-5 vjet	<input type="checkbox"/> 5-10 vjet	<input type="checkbox"/> > 10 vjet
Niveli i HbA1c:	<input type="checkbox"/> 6.5-7.5%	<input type="checkbox"/> 7.6-10.5%	<input type="checkbox"/> 10.6-14%
Sëmundjet shoqëruese:	_____ _____		
Duhanpirja:	_____		
Ankesat e pacientit:	_____ _____ _____ _____		
<i>JU FALEMINDERIT</i>			

Ekzaminimi Objektiv për OU:

VA.

BVCA.

Palpebrat.

Konjuktiva.

Kornea.

Kristalini.

Vitrozi.

Fundus okuli.

Testet specifike egzaminuese për SSTh:

Schirmmer Test.

Tear up break up time (TUBT).

Corneal Dye Fluorosceine (CDF).

Corneal Sensitivity Test (CFT).

OSDI- Ocular surface disease index by ALLERGAN®.

Data: _____

Ocular Surface Disease Index[®] (OSDI[®])²

Ask your patients the following 12 questions, and circle the number in the box that best represents each answer. Then, fill in boxes A, B, C, D, and E according to the instructions beside each.

Have you experienced any of the following <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light? ..	4	3	2	1	0
2. Eyes that feel gritty?	4	3	2	1	0
3. Painful or sore eyes?	4	3	2	1	0
4. Blurred vision?	4	3	2	1	0
5. Poor vision?	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5

Have problems with your eyes limited you in performing any of the following <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
6. Reading?.....	4	3	2	1	0	N/A
7. Driving at night?	4	3	2	1	0	N/A
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?.....	4	3	2	1	0	N/A
9. Watching TV?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 6 to 9

Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
10. Windy conditions?.....	4	3	2	1	0	N/A
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Areas that are air conditioned?...	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 10 to 12

Add subtotals A, B, and C to obtain D
(D = sum of scores for all questions answered)

Total number of questions answered
(do not include questions answered N/A)

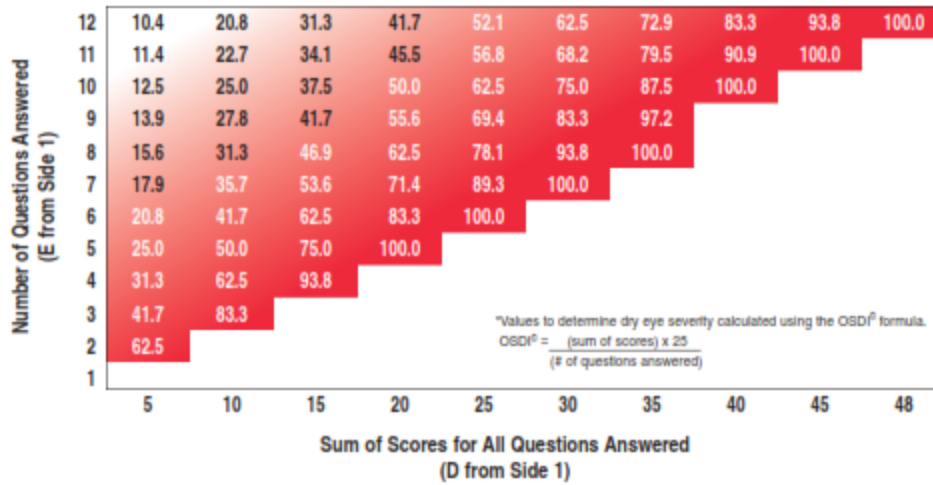
Please turn over the questionnaire to calculate the patient's final OSDI[®] score.

Evaluating the OSDI® Score¹

The OSDI® is assessed on a scale of 0 to 100, with higher scores representing greater disability. The index demonstrates sensitivity and specificity in distinguishing between normal subjects and patients with dry eye disease. The OSDI® is a valid and reliable instrument for measuring dry eye disease (normal, mild to moderate, and severe) and effect on vision-related function.

Assessing Your Patient's Dry Eye Disease^{1,2}

Use your answers D and E from side 1 to compare the sum of scores for all questions answered (D) and the number of questions answered (E) with the chart below.* Find where your patient's score would fall. Match the corresponding shade of red to the key below to determine whether your patient's score indicates normal, mild, moderate, or severe dry eye disease.



Normal Mild Moderate Severe

.....

Patient's Name: _____ Date: _____

How long has the patient experienced dry eye disease? _____

Eye Care Professional's Comments: _____

1. Data on file, Allergan, Inc.
 2. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:615-621

Tabelë.3.13 Përcaktimi i terapisë dhe manxhimit të SSTh në bazë të diagnozës dhe gravitetit të saj.

T A B L E 1				
The DEWS Dry Eye Diagnosis Grid* (modified from <i>The Ocular Surface 2007</i>)				
DRY EYE SEVERITY LEVEL	1	2	3	4
Discomfort, severity, and frequency	Mild/episodic/ environmental stress	Moderate/episodic or chronic/environmental stress or no stress	Severe/frequent or constant without stress	Severe and disabling, constant
Visual symptoms	None or episodic mild fatigue	Annoying and/or activity limiting episodic	Annoying, chronic and/or constant limiting activity	Constant and/or possibly disabling
Lid/meibomian glands	MGD variably present	MGD variably present	Frequent	Trichiasis, keratinization, symblepharon
TFBUT (sec)	Variable	≤ 10	≤ 5	Immediate
Corneal Staining (NEI Scale 0-15)	None to mild	Variable	Central	Severe punctate erosions
Conjunctival Staining (NEI Scale 0-18)	None to mild	Variable	Moderate to marked	Marked
Schirmer test (no anesthesia) (mm/5 min)	Variable	≤ 10	≤ 5	≤ 2
Recommended management	Patient education, diet modification and lid therapy, artificial tear/gel supplements, environmental control	Add anti-inflammatories, tetracyclines, punctal plugs, moisture chamber spectacles	Add autologous serum, bandage or large-diameter rigid contact lenses, permanent punctal occlusion	Add systemic anti- inflammatory agents, surgical intervention

* The order of the tests represents a common dry eye exam sequence. Recommended management is listed below each grade.

Tabelë. 3.14. Niveli i HbA1c për diabetikët në risk.

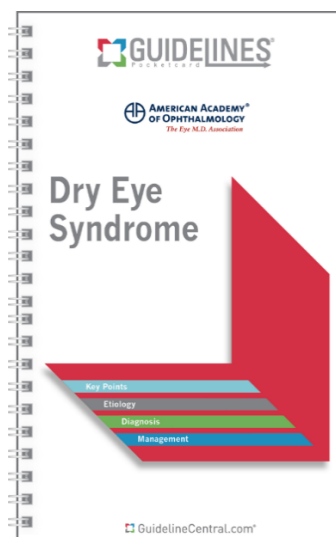
HbA1c targets	mmol/mol	%
Non-diabetics	20 - 41 mmol/mol	4% - 5.9%
Diabetics	48 mmol/mol	6.5%
Diabetics at higher risk of hypoglycemia	59 mmol/mol	7.5%

Tabelë.3.15 Klasifikimi i SSTh sipas raportit te DEWS dhe udhezuesit te IFT.

	1	2	3	4
Discomfort	Mild and/or episodic; occurs under environmental stress	Moderate episodic or chronic, stress or no stress	Severe frequent or constant without stress	Severe and/or disabling and constant
Visual Symptoms	None or episodic mild fatigue	Annoying and/or activity limiting, episodic	Annoying, chronic and/or constant, limiting activity	Constant and/or possibly disabling
Clinical Signs	None to mild	None to mild; may or may not have staining, reduced tear meniscus; TBUT < 10	Moderate to marked conj. staining and marked central corneal staining; filamentary keratitis TBUT <5; Schirmer score <5	Conj. injection and marked staining; severe punctate erosions; scarring, almost immediate TBUT; Schirmer <2

Based on the 2007 International Dry Eye Workshop (DEWS) Report and Behrens, et al, Cornea 2006, International Task Force (ITF) guidelines

Figure 4.7. AAO dhe SSTh.



DEWS II Staged Management & Treatment Recommendations

Step 1:

- Education regarding the condition, its management, treatment and prognosis
- Modification of local environment
- Education regarding potential dietary modifications (including oral essential fatty acid supplementation)
- Identification and potential modification/elimination of offending systemic and topical medications
- Ocular lubricants of various types (if MGD is present, consider lipid-containing supplements)
- Lid hygiene and warm compresses of various types

Step 2:

If above options are inadequate, consider:

- Non-preserved ocular lubricants to minimize preservative-induced toxicity
- Tea tree oil for *Demodex* (if present)
- Tear conservation
- Punctal occlusion
- Moisture chamber spectacles/goggles
- Overnight treatments (such as ointment or moisture chamber devices)
- In-office, physical heating and expression of the meibomian glands (including device-assisted therapies, such as LipiFlow, TearScience)
- In-office intense pulsed-light therapy for MGD
- Prescription drugs to manage DED
- Topical antibiotic or antibiotic/steroid combination applied to the lid margins for anterior blepharitis (if present)
- Topical corticosteroid (limited duration)
- Topical secretagogues
- Topical non-glucocorticoid immunomodulatory drugs (such as cyclosporine)
- Topical LFA-1 antagonist drugs (such as lifitegrast)
- Oral macrolide or tetracycline antibiotics

Step 3:

If above options are inadequate, consider:

- Oral secretagogues
- Autologous/allogeneic serum eye drops
- Therapeutic contact lens options
- Soft bandage lenses
- Rigid scleral lenses

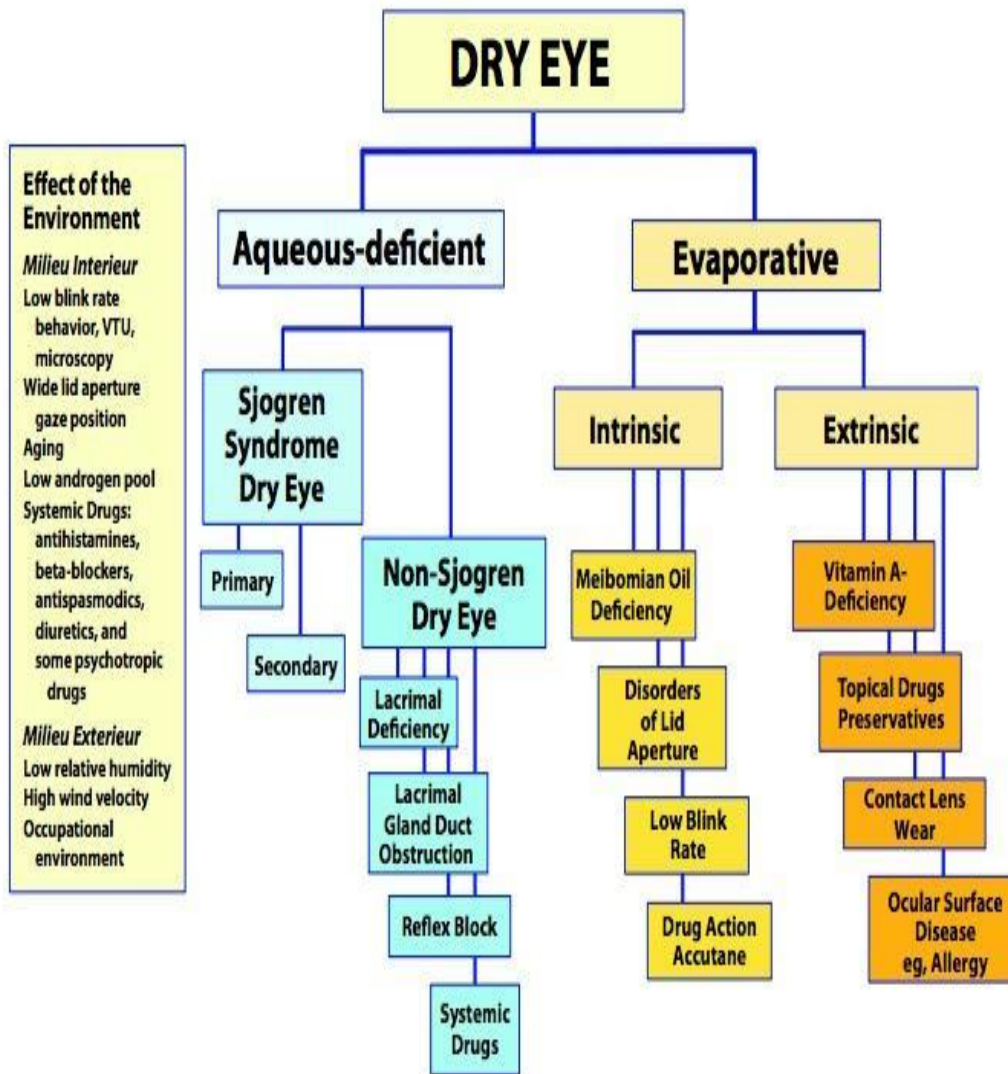
Step 4:

If above options are inadequate, consider:

- Topical corticosteroid for longer duration
- Amniotic membrane grafts
- Surgical punctal occlusion
- Other surgical approaches (e.g., tarsorrhaphy, salivary gland transplantation)

Adapted and reprinted from Ocular Surface (2017) 580–634, Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report, p. 615, © 2017, with permission from Elsevier.

Tabele 3.16. Udhëzuesi i Manaxhimit dhe Trajtitimit të SSTh sipas DEWS II.



Tabele 3.17. Klasifikimi i Sindromit të Syrit të Thatë në varësi të shkaqeve.

Nga mungesa e sekretimit të lotit nga Gjendra lakrimale dhe nga avullimi i tij nga sipërfaqja okulare.

<i>PHRASE</i>	<i>UPDATE</i>	<i>RATIONALE</i>
"Multifactorial"	No	Reflects the fact that dry eye disease is complex and cannot be characterized by a single process, sign or symptom.
"Disease"	No	Acknowledges that dry eye is a disease.
"Ocular surface"	No	For the DEWS group definition, the ocular surface comprises the cornea, conjunctiva, eyelids, eyelashes, tear film, lacrimal glands and meibomian glands.
"Homeostasis of the tear film"	Yes	A new concept added to capture changes to both the tear film and ocular surface that can occur in dry eye disease. The definition and classification committee emphasizes the importance of this concept by saying, ' <i>disruption of homeostasis is considered to be the unifying characteristic that describes the fundamental process in the development of dry eye disease.</i> '
"Symptoms"	Yes	Where 'discomfort' and 'visual disturbance' were mentioned in the 2007 definition, the 2017 version includes just the word 'symptoms' to cover a broad range of possible symptoms including discomfort and visual disturbance.
"Etiological role"	No	The concept of a pathway being involved, but without restriction to specific diagnostic findings or outcome measures.

Tabele 3.18. Përkufizimi dhe konceptimi i SSTh sipas DEWS II.