proLékaře.cz | 2.8.2025

OSMOLARITA SLZ U PACIENTŮ S TĚŽKÝM SYNDROMEM SUCHÉHO OKA PŘED A PO APLIKACI AUTOLOGNÍHO SÉRA. POROVNÁNÍ S HODNOTAMI ZDRAVÝCH DOBROVOLNÍKŮ

Mahelková G.[1,2], Veselá V.[3], Seidler Štangová P.[4], Židlická A.[1], Dotřelová D.[1], Fales I.[5], Skalická P.[4], Jirsová K.[3]

[1]Oční klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha, přednostka prof. MUDr. Dagmar Dotřelová, CSc., FEBO
[2]Ústav fyziologie 2. LF UK, Praha, vedoucí ústavu prof. RNDr. Václav Hampl, DrSc.
[3]Laboratoř biologie a patologie oka, Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK, Praha, vedoucí pracoviště prof. MUDr. Viktor Kožich, CSc.
[4]Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha, přednostka doc. MUD. Bohdana Kalvodová, CSc.
[5]Oddělení buněčné terapie, Transfuziologický úsek, Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha, přednostka doc. MUDr. Zdenka Gašová, CSc.

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Cíl: Syndrom suchého oka (SSO) je multifaktoriální onemocnění slz a povrchu oka. V posledních letech se u pacientů trpících SSO používá léčba pomocí očních kapek z autologního séra (AS-ok). Signifikantní zlepšení bylo prokázáno v klinických a laboratorních parametrech i při subjektivním hodnocení pacienty. Předpokládá se, že jedním z klíčových faktorů rozvoje onemocnění je zvýšená osmolarita slz. Cílem naší studie bylo zjistit možnost využití měření osmolarity slz v klinické praxi a ověřit, zda u pacientů s těžkým SSO dojde ke změně osmolarity po tříměsíční aplikaci 20% AS-ok, a zda se hodnoty osmolarity liší u pacientů s těžkou formou SSO a u zdravých jedinců.

Metody: Do studie bylo zahrnuto 35 pacientů s těžkým SSO (Schirmerův test < 5 mm/5 min) a 23 zdravých dobrovolníků. U pacientů byly srovnány hodnoty osmolarity slz, Schirmerova testu (ST1), vitálního barvení povrchu oka a hodnoceny subjektivní pocity (dle dotazníku Ocular Surface Disease Index, OSDI) před a po léčbě 20% AS-ok. Dále byly porovnány hodnoty ST1 a osmolarity získané od pacientů se SSO a od zdravých jedinců.

Výsledky: U pacientů se SSO došlo po aplikaci AS-ok k signifikantnímu poklesu hodnot vitálního barvení a OSDI ($p < 0{,}0001$). Hodnoty ST1 a osmolarity se statisticky významně nezměnily. Hodnoty ST1 byly u zdravých jedinců signifikantně vyšší ($p < 0{,}0001$) a hodnoty OSDI signifikantně nižší ($p < 0{,}0001$) než hodnoty získané od pacientů. Hodnota osmolarity slz se statisticky nelišila mezi zdravými jedinci (306 mosmol/l) a pacienty se SSO (302 před a 301 mosmol/l po léčbě).

Závěr: Stav povrchu oka se u pacientů se SSO po léčbě AS-ok statisticky významně zlepšil na základě vitálního barvení i subjektivního hodnocení pacienty. Zlepšení vitálního barvení a OSDI po léčbě nekorelovalo s hodnotami osmolarity. Významně se nelišily ani hodnoty osmolarity u pacientů a zdravých jedinců. Získané výsledky zpochybňují přínos měření osmolarity pomocí přístroje TearLab Osmolarity System v běžné klinické praxi jak z hlediska diagnostického, tak pro sledování efektu terapie SSO.

Klíčová slova: syndrom suchého oka, autologní sérum, osmolarita

SUMMARY

TEAR OSMOLARITY IN PATIENTS WITH SEVERE DRY EYE SYNDROME BEFORE AND AFTER AUTOLOGOUS SERUM TREATMENT: A COMPARISON WITH TEAR OSMOLARITY IN HEALTHY VOLUNTEERS

Introduction: Dry eye syndrome (DES) is a multifactorial disease of the tears and ocular surface. Recently, treatment with autologous serum eye drops (AS-ed) has been frequently used in these patients. Significant improvement correlates well with clinical, laboratory and subjective findings. It is assumed that one of the key factors in the development of the disease is increased tear osmolarity. The aims of our study were to test tear osmolarity measurements in clinical practice, to examine if osmolarity values differ before and after a 3-month application of 20% AS-ed, and to determine if the values differ between patients with severe DES and healthy individuals.

Methods: The study included 35 patients with severe DES (Schirmer test <5 mm/5 min) and 23 healthy volunteers. Tear osmolarity values (TearLab Osmolarity System), the Schirmer test (ST1), vital ocular surface staining and subjective feelings (the OSDI questionnaire) were assessed in patients with DES before and after treatment with 20% AS-ed. Further, the tear osmolarity values were compared between healthy subjects and patients with DES before and after treatment with AS-ed.

Results: The values of OSDI and vital staining significantly decreased in patients with DES after the treatment ($p < 0.0001$). ST1 and tear osmolarity did not change significantly after

Do redakce doručeno dne 6. 5. 2015
Do tisku přijato dne 1. 7. 2015

Doc. Mgr. Kateřina Jirsová, Ph.D.
Laboratoř biologie a patologie oka,
Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK
Ke Karlovu 2
128 00 Praha 2
e-mail: katerina.jirsova@lf1.cuni.cz

proLékaře.cz | 2.8.2025

the treatment. ST1 values in healthy individuals were significantly higher ($p < 0.0001$) and the OSDI values significantly lower ($p < 0.0001$) than the results obtained in patients before and after treatment. Tear osmolarity was not statistically different between healthy subjects (306 mosmol/l) and patients with DES (302 and 301 mosmol/l before and after treatment respectively).

Conclusion: We demonstrated a positive effect of AS treatment on the ocular surface in patients with DES. However, the osmolarity values did not differ before and after treatment with AS, and they also did not differ significantly between DES patients and healthy individuals. In accordance with other recent studies, our results raise questions concerning the value of the TearLab Osmolarity System for evaluating therapeutic effect and also as a tool for DES diagnosis.

Key words: dry eye syndrome, autologous serum, osmolarity

Čes. a slov. Oftal., 71, 2015, No. 4, p. 184–188

ÚVOD

Syndrom suchého oka (SSO) je multifaktoriální onemocnění slz a povrchu oka, které subjektivně způsobuje pocit suchosti, řezání či přítomnosti písku v očích, a které může zhoršovat zrakovou ostrost. SSO je doprovázen poškozením povrchových vrstev oka, zánětem a zvýšenou osmolaritou slz. Na povrchu spojivky se objevuje skvamózní metaplazie epitelu, dochází ke snížení počtu až k vymizení pohárkových buněk a k nárůstu apoptotických a zánětlivých buněk (1, 3, 5, 17).

Vedle léčby základního onemocnění je nutná intenzivní suplementace slz. Běžné přístupy však často nevedou u pacientů k objektivnímu ani subjektivnímu zlepšení. V posledních letech se proto u pacientů s těžkou formou SSO stále častěji používá léčba pomocí očních kapek z autologního séra (AS-ok). K signifikantnímu zlepšení dochází v klinických a laboratorních parametrech i dle subjektivního hodnocení pacienty (7, 12, 13, 15, 26, 36). Patogeneze vzniku SSO není zcela objasněna. Předpokládá se, že jedním z klíčových faktorů rozvoje onemocnění je zvýšená osmolarita slz. Už v 70. letech bylo prokázáno, že pacienti se SSO mají oproti zdravým jedincům slzy hyperosmolární a že aplikace izotonického či hypotonického roztoku vede ke klinickému zlepšení choroby (9, 10). V současnosti se předpokládá, že hyperosmolární slzy aktivují v buňkách povrchu oka signální molekuly zánětu, a tím dochází k uvolnění prozánětlivých mediátorů do slz. Postupně se rozvíjí chronický zánět vedoucí k dalšímu narušení stability slzného filmu, poklesu počtu pohárkových buněk a snížení množství mucinu, k zvýšenému odpařování slz a tím k dalšímu poškození tkání povrchových vrstev oka, včetně nervových vláken. Výsledkem je narušení trofického a regulačního působení nervových vláken, pokles citlivosti rohovky i snížení aktivity reflexního slzení – rozvíjí se circulus vitiosus (3, 25).

Na základě zhodnocení výsledků studií zabývajících se změnami osmolarity u pacientů se SSO, Farris a kol. (8) navrhovali měření osmolarity jako „zlatý standard“ při vyšetřování syndromu suchého oka. Osmolarita slz se stanovuje pomocí teploty tuhnutí, tenze vodních par či na základě změn elektrické impedance (22). V prvních studiích byla osmolarita měřena na principu změny bodu tuhnutí (9, 10).

V současnosti se do klinické praxe prosadil především přístroj TearLab (TearLab Osmolarity System, TearLab Corp, San Diego, California, USA), umožňující měření osmolarity v nanolitrových objemech slz odebraných z dolního slzného menisku přímo v ordinaci lékaře. Přístroj využívá teplotně korigované měření elektrické impedance k poskytnutí nepřímého hodnocení osmolarity. První publikované studie prokázaly, že hodnota osmolarity měřená pomocí přístroje TearLab koreluje s výskytem a dokonce i se závažností SSO (11, 18, 30, 31, 37).

Cílem naší práce bylo testovat možnost využití měření osmolarity slz pomocí přístroje TearLab v klinické praxi a ověřit, zda u pacientů s těžkým SSO dojde ke změně osmolarity po tříměsíční aplikaci AS-ok, a zda se hodnoty osmolarity liší u pacientů s těžkou formou SSO a u zdravých jedinců.

METODA

Do studie bylo zahrnuto 35 pacientů s těžkým SSO (Schirmerův test < 5 mm/5 min, čas potřebný k roztržení slzného filmu < 5 sekund). Soubor pacientů tvořilo 28 žen a 7 mužů, s průměrným věkem 54 let. Deset pacientů mělo SSO na podkladě reakce štěpu proti hostiteli, 15 pacientů při primárním Sjögrenově syndromu, 3 pacienti při sekundárním Sjögrenově syndromu, 3 pacienti při revmatoidní artritidě, 2 při chronické blefaritidě, 1 pacient měl SSO po laserovém refrakčním zákroku a 1 pacient SSO nejasné etiologie. Kontrolní skupinu tvořilo 20 žen a 3 muži (průměrný věk 50 let) bez očního a systémového onemocnění. Věk pacientů se mezi skupinou zdravých dobrovolníků a pacientů se SSO významně nelišil.

Sledovali jsme efekt tříměsíční léčby lokálně aplikovaným 20% AS-ok připraveného dle dříve popsaného postupu (12, 13). Pacienti kapali AS-ok 6–9x denně; dle počtu aplikací umělých slz, vždy nejméně 15 min po jejich použití. Terapie se neměnila 3 měsíce před začátkem studie ani po dobu podávání AS-ok. Před a po tříměsíční aplikaci AS-ok byl proveden Schirmerův test (ST1, bez aplikace anestetika, produkce slz měřena 5 minut), dále barvení povrchu oka pomocí fluoresceinu (hodnoceno dle Oxfordského schématu pro rohovku na stupnici 0–4) i 1% bengálskou červení (2). Osmolarita slz byla měřena přístrojem TearLab Osmolarity System (TearLab Corp, San Diego, California, USA). Měření probíhalo v jiný den, než klinická vyšetření, a to v souladu

proLékaře.cz | 2.8.2025

s instrukcemi výrobce. Do hodnocení bylo zařazeno nejprve pravé i levé oko testovaných jedinců, a dále byla dle současného doporučení výrobce hodnocena pouze vyšší naměřená hodnota (19, 28) a sledován i rozdíl hodnot mezi pravým a levým okem. Kontrola měření a kalibrace přístroje byla provedena každý testovací den před začátkem měření. Dále pacienti hodnotili subjektivní pocity pomocí stanovení indexu hodnotícího poškození povrchu oka (dotazník Ocular Surface Disease Index, OSDI) (27). U kontrolních jedinců byl měřen ST1, osmolarita a hodnocen OSDI.

Výsledky jsou uváděny jako průměr ± směrodatná odchylka. Ke statistickému zpracování byl použit t-test, resp. párový t-test pro parametrická data, a Mann-Whitneyův test, resp. Wilcoxonův párový test pro neparametrické rozdělení dat. Za statisticky významnou hladinu bylo považováno $p \leq 0{,}05$.

VÝSLEDKY

Po aplikaci AS-ok došlo k signifikantnímu zlepšení v intenzitě barvení povrchu oka (fluorescein, bengálská červeň). Hodnoty ST1 a osmolarity slz se u pacientů se SSO před léčbou a po léčbě nelišily. Po aplikaci AS-ok došlo k signifikantnímu zlepšení v subjektivním hodnocení pacienty (OSDI) (tabulka 1).

Hodnota ST1 byla statisticky významně vyšší u zdravých jedinců oproti hodnotám pacientů se SSO, a to jak před léčbou, tak i po léčbě. V souladu s tím byly hodnoty OSDI zdravých dobrovolníků oproti pacientům signifikantně nižší. Hodnoty osmolarity se u pacientů před léčbou ani po léčbě statisticky významně nelišily od hodnot získaných od zdravých jedinců. Rozdíly v osmolaritě mezi pacienty a zdravými jedinci nebyly zaznamenány ani při hodnocení průměru všech očí, ani když byly vyhodnoceny pouze vyšší hodnoty (pouze hodnota naměřená na oku s vyšší osmolaritou). Ačkoli hodnota průměrného rozdílu mezi osmolaritou pravého a levého oka u pacientů se SSO byla vyšší než u zdravých jedinců, neprokázali jsme statistickou významnost (tabulka 2).

Patologické hodnoty osmolarity (≥ 316 mosmol/l) byly získány u 8 očí 7 pacientů se SSO před léčbou, u 6 očí 6 pacientů po léčbě a 4 očí 3 zdravých dobrovolníků. Osmolarita se nepodařila změřit u 9 očí 7 pacientů se SSO.

DISKUSE

V souladu s dříve publikovanými studiemi jsme prokázali pozitivní efekt AS-ok na stav očí pacientů se SSO (7, 12, 16, 36). Po tříměsíční léčbě AS-ok jsme u pacientů se SSO prokázali statisticky významné zlepšení nálezu na základě snížení stupně barvení povrchu oka pomocí fluoresceinu i bengálské červeně i na základě subjektivního hodnocení stavu pacientem (OSDI dotazník). Hodnoty Schirmerova testu ani osmolarity se nelišily.

Zlepšení ST1 po aplikaci AS-ok sice již byla popsáno (7, 12, 16, 36), ale my jsme v souladu s většinou dříve publikovaných výsledků signifikantní zlepšení nezaznamenali (15, 23,

Tab. 1 Průměrné hodnoty sledovaných parametrů u pacientů se SSO před a po léčbě 20% AS-ok.

	Bengálská červeň (Oxfordské schéma)	Fluorescein (Oxfordské schéma)	ST1 (mm/ 5min)	Osmolarita slz (mosmol/l; obě oči)	Osmolarita slz (mosmol/l; pouze vyšší hodnota)	OSDI
Před AS-ok	5,0 ± 2,5	1,9 ± 1,1	1,8 ± 2,3	301,8 ± 18,1	307,3 ± 19,4	63,4 ± 12,3
Po AS-ok	3,6 ± 2,1 p < 0,0001	1,4 ± 1,0 p < 0,0001	2,4 ± 3,3 p = 0,18	300,8 ± 19,4 p = 0,74	308,8 ± 20,6 p = 0,69	49,6 ± 14,9 p < 0,0001

Tab. 2 Průměrné hodnoty sledovaných parametrů u zdravých jedinců a u pacientů se SSO před a po léčbě 20% AS-ok (p hodnota statistické významnosti ve vztahu ke zdravým jedincům).

	OSDI	ST1 (mm/5min)	Osmolarita slz (mosmol/l; obě oči/)	Osmolarita slz (mosmol/l; pouze vyšší hodnota)	Osmolarita slz – rozdíl mezi očima (mosmol/l)
Zdraví jedinci	10,6 ± 9,7	16,7 ± 7,6	305,6 ± 12,3	311 ± 12,1	10,9 ± 9,7
Pacienti před léčbou	63,4 ± 12,3 (p < 0,0001)	1,8 ± 2,3 (p < 0,0001)	301,8 ± 18,1 (p = 0,22)	307,3 ± 19,8 (p = 0,37)	15,1 ± 15,5 (p = 0,63)
Pacienti po léčbě	49,6 ± 14,9 (p < 0,0001)	2,4 ± 3,3 (p < 0,0001)	300,8 ± 19,4 (p = 0,14)	308,8 ± 20,6 (p = 0,64)	20,4 ± 18,6 (p = 0,10)

proLékaře.cz | 2.8.2025

34). V rozporu se zde i v dalších studiích prokázanými pozitivními účinky AS-ok (vitální barvení, subjektivní zlepšení) jsme měřením osmolarity statisticky významný rozdíl mezi hodnotami před a po aplikaci AS-ok neprokázali (4). Navíc se průměrná hodnota osmolarity naměřená u pacientů se SSO nelišila od hodnot získaných u zdravých jedinců. Průměrné hodnoty osmolarity se v obou skupinách pohybovaly v rozmezích hodnot považovaných za normální (275–316 mosmol/l) (35, 37).

Získané výsledky indikují, že měření osmolarity pomocí systému TearLab Osmolarity System je neprůkazné nejen pro posouzení efektu terapie, ale i pro rozlišení pacientů se SSO a zdravých jedinců. Vedle studií, které se objevily současně se zaváděním přístroje na trh, a které prokazovaly, že se signifikantně liší osmolarita u zdravých jedinců a pacientů se SSO, a dokonce lze pomocí osmolarity rozlišit intenzitu onemocnění (11, 18, 31, 37), se v poslední době objevují studie, jejichž výsledky ukazují, že význam měření osmolarity pomocí TearLab systém pro diagnostiku a sledování SSO je třeba ještě přesněji určit (4, 6, 14, 20), či jej nelze k diagnostice SSO samostatně použít (29, 33). Podobně jako my, Szalai a kol. (33) neprokázali rozdíl mezi hodnotami osmolarity měřené přístrojem TearLab mezi zdravými jedinci (304 mosmol/l) a pacienty se SSO na podkladě Sjögrenova syndrom (303 mosmol/l) ani pacienty se SSO bez Sjögrenova syndromu (non Sjögren; 297 mosmol/l).

Na to, že změny v osmolaritě slz měřené pomocí TearLab Osmolarity System nekorelují s hodnotami OSDI ani barvením fluoresceinem poukazují Amparo a kol. (4). Problémy s měřením osmolarity pomocí systému TearLab dokládají i další studie. Li a kol. (20) popsali kolísání hodnot v průběhu dne u zdravých dobrovolníků i pacientů se SSO (až o 22 mosmol/l). Přestože Yoon a kol. (38) prokázali spolehlivost přístroje TearLab Osmolarity System při měření osmolarity solných roztoků, Khanal a kol. (14) tento závěr zpochybňují a dokládají, že problém může být přímo v rozptylu měření samotného přístroje. Pro zvýšení spolehlivosti proto doporučují provádět tři měření během jednoho vyšetření. Tím však roste finanční náročnost používání přístroje. Navíc zůstává otázkou, zda je přístroj schopen měřit spolehlivě hodnoty u pacientů se SSO, jejichž slzy jsou změněny jak kvalitativně (změna ve složení iontů i proteinů, efekt chronické terapie), tak i kvantitativně (problém i s odběrem minimálního množství pro naměření osmolarity).

Na fakt, že hodnota osmolarity u pacientů se SSO skutečně může výrazněji kolísat, upozorňují již Gilbard a kol. (10). V souladu s tím obhájci měření osmolarity zdůrazňují, že právě výraznější kolísání hodnot osmolarity u pacientů se SSO je pro onemocnění patognomické, stejně tak jako větší rozdíl mezi hodnotou osmolarity pravého a levého oka. Doporučují proto k hodnocení osmolarity používat vždy vyšší z naměřených hodnot (19, 24, 28). V naší studii jsme tendenci vyššího rozdílu hodnot osmolarit mezi pravým a levým okem skutečně zaznamenali, s tím, že rozdíl se zvyšoval po linii zdraví jedinci – pacienti před léčbou – pacienti po léčbě; hodnoty však nedosáhly statistické významnosti. Rozdíl mezi osmolaritou slz u pacientů se SSO a zdravými jedinci jsme neprokázali ani tehdy, když jsme pro statistické hodnocení použili vyšší naměřené hodnoty.

Vedle přístroje TearLab je v současnosti pro klinické použití dostupný i přístroj pracující na principu změny bodu tuhnutí. Na souboru pacientů s lehkým až středně těžkým SSO (median 2 dle Dry Eye WorkShop), (1) Suzuki a kol. ukázali, že výsledky získané pomocí tohoto typu přístroje korespondovaly s intenzitou onemocnění (dle stupnice DEWS) (32). Otázkou zůstává, zda by měřené hodnoty byly spolehlivé i u pacientů s těžkým SSO, a zda budou potvrzeny i v dalších studiích. Pro SSO nemusí být zásadní hodnota osmolarity měřená v dolním slzném menisku, ale lokální hodnota osmolarity slz na povrchu oka, která může díky narušené stabilitě slzného filmu výrazně kolísat (21). Uvedené výsledky tedy nezpochybňují roli změn osmolarity při rozvoji SSO, ale upozorňují na možné problémy s hodnocením dostupných hodnot osmolarity získanými při běžném klinickém vyšetření.

ZÁVĚR

Podávání AS-ok pacientům se SSO vede k objektivnímu (vitální barvení) i subjektivnímu zlepšení (OSDI) stavu pacientů. Neprokázali jsme rozdíl mezi hodnotou osmolarity před léčbou a po léčbě 20% AS-ok. Neprokázali jsme ani rozdíl v hodnotě osmolarity slz mezi pacienty se syndromem suchého oka a zdravými kontrolními jedinci. Tyto výsledky zpochybňují klinický význam měření osmolarity pomocí přístroje TearLab Osmolarity System pro sledování efektu terapie i z hlediska diagnostiky SSO.

Poděkování:
Podpořeno projektem IGA NT/12376-4 a MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

LITERATURA

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf, 2007; 5(2): 75–92.
2. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf, 2007; 5(2): 108–152.
3. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf, 2007; 5(2): 179–193.
4. **Amparo, F., Jin, Y., Hamrah, P., Schaumberg, DA., et al:** What is the value of incorporating tear osmolarity measurement in assessing patient response to therapy in dry eye disease? Am J Ophthalmol, 2014; 157(1): 69–77 e62.
5. **Barabino, S., Chen, Y., Chauhan, S., et al:** Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption

proLékaře.cz | 2.8.2025

in dry eye disease. Prog Retin Eye Res, 2012; 31(3): 271–285.
6. **Bunya, V. Y., Langelier, N., Chen, S., et al:** Tear osmolarity in Sjogren syndrome. Cornea, 2013; 32(7): 922–927.
7. **Celebi, A. R., Ulusoy, C., Mirza, GE.:** The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014; 252(4): 619–626.
8. **Farris, RL.:** Tear osmolarity--a new gold standard? Adv Exp Med Biol, 1994; 350: 495–503.
9. **Gilbard, JP., Farris, RL.:** Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol, 1979; 97(9): 1642–1646.
10. **Gilbard, JP., Farris, RL., Santamaria, J.:** Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol, 1978; 96(4): 677–681.
11. **Jacobi, C., Jacobi, A., Kruse, FE., et al.:** Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. Cornea, 2011; 30(12): 1289–1292.
12. **Jirsova, K., Brejchova, K., Krabcova, I., et al.:** The application of autologous serum eye drops in severe dry eye patients; subjective and objective parameters before and after treatment. Curr Eye Res, 2013; 39(1): 21–30.
13. **Jirsova, K., Hrdlickova, E., Alfakih, A., et al.:** [The application of the autologous serum eye drops results in significant improvement of the conjunctival status in patients with the dry eye syndrome]. Čes a Slov Oftalmol, 2008; 64(2): 52–56.
14. **Khanal, S., Millar, TJ.:** Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements. Br J Ophthalmol, 2012; 96(3): 341–344.
15. **Kojima, T., Higuchi, A., Goto, E., et al.:** Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. Cornea, 2008; 27 Suppl 1: S25–30.
16. **Kojima, T., Ishida, R., Dogru, M., et al.:** The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. Am J Ophthalmol, 2005; 139(2): 242–246.
17. **Lemp, MA.:** Advances in understanding and managing dry eye disease. Am J Ophthalmol, 2008; 146(3): 350–356.
18. **Lemp, MA., Bron, A. J., Baudouin, C., et al.:** Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. Am J Ophthalmol, 2011; 151(5): 792–798 e791.
19. **Lemp, MA., Foulks, GN., Pepose, JS.:** Evaluation of tear osmolarity in non--Sjogren and Sjogren Syndrome dry eye patients with the TearLab system. Cornea, 2013; 32(3): 379-381.
20. **Li, M., Du, C., Zhu, D., et al.:** Daytime variations of tear osmolarity and tear meniscus volume. Eye Contact Lens, 2013; 38(5): 282–287.
21. **Liu, H., Begley, C., Chen, M., et al.:** A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50(8): 3671–3679.
22. **McGinnigle, S., Naroo, SA., Eperjesi, F.:** Evaluation of dry eye. Surv Ophthalmol, 2012; 57(4): 293–316.
23. **Ogawa, Y., Okamoto, S., Mori, T., Yamada, M., Mashima, Y., Watanabe, R., Kuwana, M., Tsubota, K., Ikeda, Y., et al.:** Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant, 2003; 31(7): 579–583.
24. **Pepose, J. S., Sullivan, BD., Foulks, GN, et al.:** The value of tear osmolarity as a metric in evaluating the response to dry eye therapy in the clinic and in clinical trials. Am J Ophthalmol, 2014; 157(1): 4–6 e1.
25. **Perry, HD.:** Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. Am J Manag Care, 2008; 14(3 Suppl): S79–87.
26. **Quinto, GG., Campos, M., Behrens, A.:** Autologous serum for ocular surface diseases. Arq Bras Oftalmol, 2008; 71(6 Suppl): 47–54.
27. **Schiffman, RM., Christianson, MD., Jacobsen, G., et al.:** Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol, 2000; 118(5): 615–621.
28. **Sullivan, B.:** Challenges in using signs and symptoms to evaluate new biomarkers of dry eye disease. Ocul Surf, 2014; 12(1): 2–9.
29. **Sullivan, BD., Crews, L. A., Messmer, E. M., Foulks, G. N., Nichols, K. K., Baenninger, P., Geerling, G., Figueiredo, F., et al.:** Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. Acta Ophthalmol, 2014; 92(2): 161–166.
30. **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(9): 1000–1008.
31. **Sullivan, BD., Whitmer, D., Nichols, KK., et al.:** An objective approach to dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010; 51(12): 6125–6130.
32. **Suzuki, M., Massingale, ML., Ye, F., et al.:** Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010; 51(9): 4557–4561.
33. **Szalai, E., Berta, A., Szekanecz, Z., et al.:** Evaluation of tear osmolarity in non--Sjogren and Sjogren syndrome dry eye patients with the TearLab system. Cornea, 2012; 31(8): 867–871.
34. **Tananuvat, N., Daniell, M., Sullivan, LJ., et al.:** Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. Cornea, 2001; 20(8): 802–806.
35. **Tomlinson, A., Khanal, S., Ramaesh, K., et al.:** Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006; 47(10): 4309–4315.
36. **Urzua, CA., Vasquez, DH., Huidobro, A., et al.:** Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. Curr Eye Res, 2012; 37(8): 684–688.
37. **Versura, P., Profazio, V., Campos, EC.:** Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. Curr Eye Res, 2010; 35(7): 553–564.
38. **Yoon, D., Gadaria-Rathod, N., Oh, C., et al.:** Precision and accuracy of TearLab osmometer in measuring osmolarity of salt solutions. Curr Eye Res, 2014; 39(12): 1247–1250.