

Kuru Göz Sendromlu Hastalarda Gözyaşı Osmolarite Ölçümünün Schirmer Testi ve Gözyaşı Kırılma Zamanı ile İlişkisi

Ulviye Yiğit, Furkan Kırık, Yusuf Evcimen, Ahmet Ağaçhan

SB Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Kuru göz sendromlu hastalarda gözyaşı osmolarite ölçümünün schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı ile ilişkisi

Amaç: Kuru göz sendromlu (KGS) hastalarda gözyaşı osmolaritesi ölçümlerinin Schirmer Testi ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ile ilişkisini değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: Yeni tanı konmuş 30 kuru göz hastası ile aynı yaş ve cinsiyete sahip 30 sağlıklı gönüllü prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların tümüne tam oftalmolojik muayene yanı sıra Schirmer testi ve GKZ testleri yapıldı. Gözyaşı osmolaritesi ölçümleri, ön muayenenin yapıldığı gün sonrasında farklı bir günde TearLab osmolarite cihazı (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) ile yapıldı. Sonuçlar, istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol ve KGS gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p < 0.05$). KGS grubunun Schirmer testi ve GKZ ölçüm ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ($p = 0.0001$). Gözyaşı osmolaritesi ölçümü ortalamaları kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p = 0.0001$). KGS grubunda sonuçlar kendi içinde değerlendirildiğinde Schirmer Testi değerleri ile GKZ değerleri arasında pozitif yönde korelasyon bulundu ($r = 0.626$, $p = 0.0001$). Schirmer testi değerleri ile gözyaşı osmolaritesi ölçümleri arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($r = -0.414$, $p = 0.008$). GKZ değerleri ile gözyaşı osmolaritesi değerleri arasında yine negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r = -0.378$, $p = 0.015$).

Sonuç: KGS tanısında gözyaşı osmolaritesi ölçümü, Schirmer ve GKZ testleri arasında fark olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı osmolaritesi, Schirmer testi, kuru göz sendromu

ABSTRACT

Correlation with Schirmer test and break up time of tear osmolarity measurement in dry eye syndrome patients

Objective: To evaluate the correlation with Schirmer Test and Break up Time (BUT) of tear osmolarity measurement in dry eyes syndrome (DES) patients.

Material and Methods: New diagnosed 30 dry eye patients and 30 healthy voluntary persons of similar age and gender included prospectively in this study. In addition to the full ophthalmic examination, Schirmer Test and BUT test were performed to all participants. Tear osmolarity measurements have been done after pre-examination but in different day, with TearLab Osmolarity System (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA). The results have been evaluated statistically.

Results: No statistically significant difference was found between mean age, gender of DES and control groups ($p < 0.05$). The mean measurement of Schirmer Test and BUT of DES group were statistically significantly lower than control group ($p = 0.0001$). The mean measurement of tear osmolarity were statistically significantly higher than control group ($p = 0.0001$). When the results were evaluated in DES group, Schirmer test value were found positively correlated with BUT value ($r = 0.626$, $p = 0.0001$). Between Schirmer test value and the measurement of tear osmolarity, there was a negative correlation ($r = -0.414$, $p = 0.008$). Negative correlation was also observed between BUT and the measurement of tear osmolarity ($r = -0.378$, $p = 0.015$).

Conclusion: It has been concluded that there is no difference among tear osmolarity, Schirmer and BUT tests in diagnosis of DES.

Key words: Break-up time, dry eye syndrome, Schirmer test, tear osmolarity

Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:73-77

GİRİŞ

Kuru göz sendromu (KGS), Uluslararası Kuru Göz Çalıştayı (International Dry Eye WorkShop, DEWS) tarafın-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Ulviye Yiğit, Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Telefon / Phone: +90-532-608-6432

Elektronik posta adresi / E-mail address: ulviyeyigit@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 7 Nisan 2013 / April 7, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance: 7 Haziran 2013 / June 7, 2013

dan hastalığın etyoloji, mekanizma ve şiddeti göz önüne alınarak "gözde rahatsızlık hissi, görme bozukluğu ve gözyaşı instabilitesi ile seyreden, göz yüzeyine zarar verme olasılığı olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok etmenli bir hastalıktır. Gözyaşı filminde osmolarite artışı ve oküler yüzey enflamasyonu ile birlikte" şeklinde tanımlanmıştır (1). Aynı çalıştayda KGS'nin tanısında altın standart kriterlerin ve testlerin olmadığı, tanısal testlerin klinik belirti ve bulguları değerlendirmede kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (2).

Gözyaşı osmolaritesi ölçümü, KGS tanımında edindiği yer ile önem kazanmış ve daha az miktarda gözyaşı ile kolay ölçüm yapabilen yöntemler geliştirilmiştir (3,4). Bu yöntemlerden en yenisi az miktarda gözyaşı ile ölçüm yapabilen TearLab osmolarite cihazı (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) dır.

Schirmer Testi KGS tanısında önem taşıyan diğer bir testtir ve topikal anestezili ya da anestezisiz olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Lakrimal bez fonksiyonlarının ölçülmesine yönelik bilgi verir. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ise pratik uygulamada fluoresein damlatıldıktan sonra üç ayrı ölçümün ortalaması alınarak yapılır ve gözyaşı stabilitesi hakkında bilgi verir. Topikal anestezi uygulanacaksa önce GKZ'yi değerlendirip ardından Schirmer testinin yapılması doğru olan yaklaşımdır.

Çalışmamızda, KGS tanısında önem taşıyan gözyaşı osmolaritesi ölçümlerinin Schirmer Testi ve GKZ ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Polikliniğimize başvuran, yeni tanı konmuş 30 kuru göz hastası ile aynı yaş grubu ve cinsiyette 30 sağlıklı gönüllü, Helsinki Kriterlerine uygun olarak hastanemiz etik kurulunun onayı ve bilgilendirme sonrası yazılı onamları alınarak, prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınmadan önce tüm katılımcılara görme keskinliği, yarıklı lamba muayenesi, göz içi basıncı ölçümü ve göz dibi muayenesini kapsayan tam oftalmolojik muayenenin ardından fluoresein ile boyanan gözde gözyaşının parçalandığı ilk an ölçüldü. Üç ayrı ölçümün ortalaması alınarak GKZ testi sonucu kaydedildi. Schirmer Testi, standart test kağıdı topikal anestezi altında alt kapak 1/3 dış yana yerleştirilerek yapıldı.

KGS grubu; klinik testler, belirti ve bulgularla ilk kez KGS tanısı alan ve tedavi başlanmayan, kontakt lens kullanmayan, diüretik, steroid, antidepresan gibi sistemik veya oküler tedavi almayan, göz içi veya refraktif cerrahi geçirmemiş kişilerden oluşturuldu. Gönüllü grubu ise; KGS ile ilgili belirti ve bulguları olmayan, KGS'ye ilişkin

testleri normal sınırlarda bulunan, kontakt lens kullanmayan, sistemik veya oküler tedavi almayan, diabetes mellitus, tiroid hastalığı gibi sistemik hastalıkları bulunmayan, göz içi cerrahi veya refraktif cerrahi geçirmemiş, nazolakrimal kanal tıkanıklığı kapak veya oküler yüzey problemi olmayan kişilerden oluşturuldu.

Gözyaşı osmolaritesi ölçümleri alınırken, ilk muayene ve testlerin yapıldığı günün sonrasında farklı bir günde, iyi bir uyku ve dinlenme süreci sonrası yapılmasına ve öncesinde refleks gözyaşı uyarımına neden olacak herhangi bir işlemin uygulanmamasına özen gösterildi. Ölçümler TearLab osmolarite test cihazı ile gerçekleştirildi.

TearLab osmolarite test cihazı 275-400 mOsm/L arası ölçüm değerlerini dolaylı yoldan ölçen bir cihazdır. Ölçüm öncesi cihaz kendi kalibrasyon kartuşu ile test edildi. Kalibrasyon sonrası her hasta ve ölçüm için tek kullanımlık ticari kartuşlar kullanıldı. Her iki grupta da gözyaşı örnekleri sağ gözden, gözler sola baktırıldıktan birkaç saniye sonra dış gözyaşı menisküsünden alındı. Cihazın sağlıklı ve güvenilir bir ölçüm yapabilmesi için kurallara uygun davranılarak gözyaşı örnekleri alındı ve sonuç değerler mOsm/L cinsinden kaydedildi.

Çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Gözyaşı kuruluğunun ayırıcı tanısında kullanılan testler için ROC (Receiver Operating Characteristic-İşlem Karakteristik) eğrisi altında kalan alanlar belirlenmiş ve karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Kontrol ve KGS gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlen-

Tablo 1: Grupların yaş, cinsiyet ortalamaları

	Kontrol Grubu	KGS Grubu		p
Yaş	44,94±6,55	46,3±6,27	t:-0,71	0,477
Cinsiyet				
Kadın	24 (%80)	25 (%83,4)	χ^2 :0,18	0,717
Erkek	6 (%20)	5 (%16,6)		

KGS: Kuru Göz Sendromu, t: bağımsız t testi, χ^2 : kıkare testi

Tablo 2: Grupların Schirmer Testi, Gözyaşı Kırılma Zamanı ve Gözyaşı Osmolaritesi Ortalamaları

	Kontrol Grubu	KGS Grubu		p
Schirmer Testi	17±6,72	5,7±2,2	7,15	0,0001
Gözyaşı kırılma zamanı	13,65±2,62	5,9±2,27	10,00	0,0001
Gözyaşı osmolaritesi	298,92±6,99	318,15±14,65	-4,96	0,0001

t: bağımsız t testi

Tablo 3: KGS Grubunda Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı testi ve gözyaşı osmolaritesi ölçümleri ilişkisi

	Schirmer Testi	GKZ	Gözyaşı osmolaritesi
Schirmer Testi			
R		0,626	-0,414
p		0,0001	0,008
GKZ			
R	0,626		-0,378
p	0,0001		0,015
Gözyaşı osmolaritesi			
R	-0,414	-0,378	
p	0,008	0,015	

Tablo 4: KGS ve Kontrol Grubunda göz kuruluğunu ayırmada Schirmer Testi, gözyaşı kırılma zamanı ve gözyaşı osmolaritesi ölçümlerinin ROC (Receiver Operating Characteristic-İşlem Karakteristik) eğrisi altında kalan alanlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

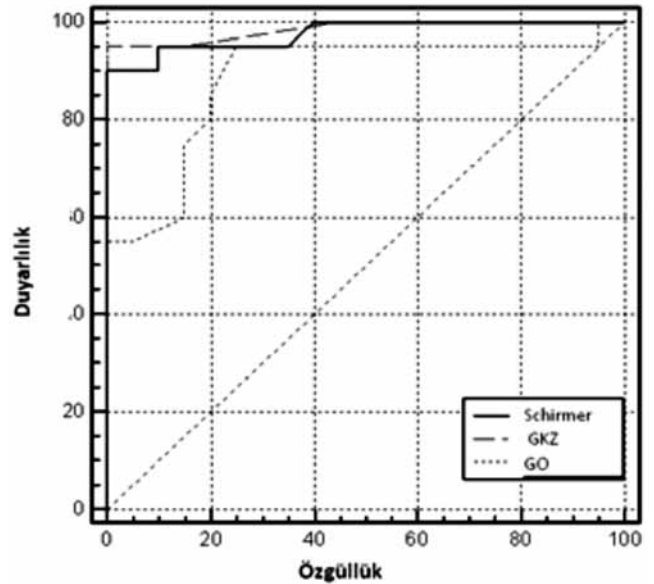
	AUC	SE	95% CI
Schirmer Testi	0,975	0,026	0,871 - 0,997
GKZ	0,984	0,021	0,883 - 0,992
Gözyaşı osmolaritesi	0,883	0,056	0,743 - 0,962

ROC Eğrisi Altında Kalan Alan Karşılaştırması	p
Schirmer /Gözyaşı Kırılma Zamanı	0,775
Schirmer / Gözyaşı osmolaritesi	0,097
Gözyaşı Kırılma Zamanı / Gözyaşı osmolaritesi	0,065

medi ($p>0.05$) (Tablo 1). KGS Grubunun Schirmer Testi ve GKZ ölçümü ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.0001$) KGS Grubunun gözyaşı osmolaritesi ölçümü ortalamaları ise kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.0001$) (Tablo 2).

KGS grubunda sonuçlar kendi içinde değerlendirildiğinde Schirmer Testi değerleri ile GKZ değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=0.626$, $p=0.0001$). SchirmerTesti değerleri ile gözyaşı osmolaritesi ölçümleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=-0.414$ $p=0.008$). GKZ değerleri ile gözyaşı osmolaritesi değerleri arasında yine negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r=-0.378$ $p=0.015$) (Tablo 3).

Çalışma ve kontrol gruplarının gözyaşı kuruluğunu ayırmada Schirmer testi, GKZ ve gözyaşı osmolaritesi değerlerinin ROC eğrisi altında kalan alanları kabul edilebilir düzeyde bulundu. Schirmer testi Area Under Curve

**Şekil 1:** KGS ve Kontrol Grubunda göz kuruluğunu ayırmada Schirmer Testi, gözyaşı kırılma zamanı ve gözyaşı osmolaritesi ölçümlerinin ROC (Receiver Operating Characteristic-İşlem Karakteristik) eğrisi

(AUC)= 0.975 (0.871-0.97), GKZ testi AUC= 0.984 (0.883-0.992), gözyaşı osmolaritesi AUC=0.883 (0.743-0.962) olarak hesaplandı. Alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.775$, $p=0.097$, $p=0.065$) (Şekil 1) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Kuru göz sendromu ile ilgili uzun yıllardır yapılan çalışmalara rağmen, tanı ve tedavisi halen zorluk taşımaktadır. Tedavinin başarısı için, tanıda belirtilerin ayrıntılı değerlendirilmesi ve uygun tanısız testlerin kullanımı ile hastaya yaklaşılması önemlidir (5).

Gözyaşı osmolaritesi, KGS belirtilerine ve klinik bulguların ilerlemesine yol açan anahtar faktör ve gözyaşı osmolaritesi ölçümü KGS tanısında altın standart olarak düşünülür (6-8). KGS'nin tanı ve sınıflandırmasında en basit ölçümdür (9). Bazı çalışmalarda ise artmış gözyaşı osmolaritesinin KGS'de güvenilir bir gösterge olduğu vurgulanmıştır (9,10). GKZ ve Schirmer testini de içeren KGS tanı testleri ile karşılaştırıldığında, ayrı bir cihaz ve maliyet gerektirmesi osmolarite ölçümünün olumsuz yönü iken, tek seferde ve daha kısa sürede objektif, kantitatif ölçüm yapılabilmesi üstünlüğü olarak görünmektedir. Messmer ve arkadaşları yarı otomatik ölçüm yapan TearLab osmolarite cihazının çok az miktarda gözyaşı ile ölçüm yapabilen kullanıcı dostu bir alet olduğunu vurgulamışlardır (11).

Jacobi ve arkadaşları bilinen en büyük olgu serisinde elektriksel özdirenç yöntemiyle gözyaşı osmolaritesi değerlerini araştırmışlar, bu yöntemin KGS'li hastalarda en etkin ve objektif tanı aracı olabileceği vurgulamışlardır (12). Eperjesi ve arkadaşları OcuSense TearLab Osmometrenin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliğini değerlendirdikleri çalışmalarında üretici firmanın bildirdiği değişikliğe göre daha olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (10). Lemp ve arkadaşları çok merkezli çalışmalarında gözyaşı osmolaritesinin 312 mOsm/L eşik değerinde %73 duyarlılıkta, %92 özgüllükte olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada osmolaritede gözler arası ölçüm farkları artmış hastalık ciddiyeti ile uyumlu bulunmuştur (9). Benelli ve arkadaşları gözyaşı osmolaritesi ölçümlerinin KGS'li hastaların tedavi ile düzelmesinin tayininde de en objektif, ölçülebilir bilgiyi sağladığını bildirmişlerdir (13).

Çalışmamızda, KGS'li hastalar ile normal bireylerin gözyaşı osmolaritesi ölçüm düzeyleri arasında ileri düzey anlamlılık bulunmuştur ve bu çalışmaları destekler niteliktedir.

KGS tanısında gözyaşı osmolaritesi ölçümleri ile hiperosmolariteyi belirlemek için gerekli eşik değerlerin belirlenmesi, tekrarlanabilirliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için pek çok çalışma yapılmıştır (9,10,14-16). Gözyaşı osmolaritesi normal gözlerde 303-305 mosm/L civarındadır. 316 mOsm/L'nin üzerindeki değerler hiperosmolarite olarak değerlendirilir. Keratokonjonktivitis sikkalı ve normal gözlerde donma noktası düşüşü ile ölçülmüş olan gözyaşı osmolaritesi ile ilgili çalışmaların meta analizinin değerlendirildiği Tomlinson ve arkadaşlarının çalışması 316 mOsm/L seviyesinin yüksek duyarlılık, özgünlük ve öngörülebilir doğruluk sağladığını göstermiştir (16). Yine aynı araştırmacılar donma noktası düşüşü ve elektiriksel özdirenç (TearLab Osmometre) yoluyla ölçtükleri gözyaşı osmolaritelerini karşılaştırmış ve her iki yöntemi uyumlu bulmuşlardır (15).

Suzuki ve arkadaşları kuru göz hastalığının ciddiyetini belirlemede gözyaşı osmolaritesini değerlendirdikleri çalışmalarında anestezili Schirmer testi, GKZ, fluorescein ve lizamin yeşili ile konjunktival boyanmayı birlikte değerlendirmişlerdir. Schirmer testi ile gözyaşı osmolaritesi arasında negatif anlamlı korelasyon saptamışlardır (3). Utine ve arkadaşları primer Sjögren Sendromlu hastalarda gözyaşı osmolaritesi ile Schirmer testi ve GKZ testi ölçümleri arasında negatif anlamlı korelasyon saptamışlardır (17). Biz de çalışmalar ile uyumlu olarak hem Schirmer hem de GKZ testi ile gözyaşı osmolaritesi arasında negatif anlamlı korelasyon saptadık.

Çalışmaların aksine, Szalai ve arkadaşları TearLab cihazı ile gözyaşı osmolaritesi ölçümünün sağlıklı bireyler ile KGS'li hastalar arasında ayırt edici olmadığını; gözyaşı osmolaritesi ölçümü ile diğer klasik kuru göz testleri arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (4). Sullivan ve arkadaşları da bu korelasyonun düşük olduğunu vurgulamışlardır (18).

Versura ve arkadaşları KGS'nin hafif, orta ve ciddi kuru göz olarak sınıflandırmasında cut-off değerini sırasıyla 305,309 ve 318 mOsm/L belirlemişler ve gözyaşı osmolaritesi AUC değerini yine sırasıyla 0.737; 0.759; 0.711 olarak bulmuşlardır (8). Alt gruplar oluşturulmadan yapılan çalışmamızda ise, Schirmer Testi ve GKZ ile gözyaşı osmolaritesi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Bu nedenle Schirmer ve GKZ testleri ile gözyaşı osmolaritesi ölçümü temel alınarak ROC eğrisi altında kalan alanlar (AUC) hesaplanmıştır (0.975; 0.984; 0.883). AUC'nin yüksekliği ne kadar fazla ise, tanıda test o kadar değerlidir bilgisi ile AUC'ler karşılaştırılmış ve aralarında

anlamli fark bulunmamıştır. Bu sonuca dayanarak KGS'li hastaların ayırıcı tanısında yöntemlerden herhangi birinin üstünlüğünün saptanamayacağı yorumu yapılmıştır.

KGS'li bireylerde, tanısal testler arasında gözyaşı

osmolaritesi, Schirmer ve GKZ testlerinin birbirine üstünlüğünün gösterilemediği, daha iyidir diyebileceğimiz birinin öne çıkmadığı sonucunu elde ettik. Sonucun geniş olgu serileri ile desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Lemp MA. The definition and classification of dry eye disease: Report of definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
- Bron AJ, Smith JA, Calonge M. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007; 5: 108-152.
- Suzuki M, Massingale ML, Ye F, Godbold J, Elfassy T, Vallabhajosyula M, Asbell PA. Tear osmolarity as a biomarker for dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4557-4561.
- Szalai E, Berta A, Szekanecz Z, Szucs G, Modis L Jr. Evaluation of tear osmolarity in non-Sjögren and Sjögren syndrome dry eye patients with the TearLab system. *Cornea* 2012; 31: 867-871.
- Akça Bayar S, Akova YA. Kuru göz tedavisinde güncel tedavi yöntemleri. *J Exp Clin Med* 2012; 29: 58-65.
- Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 3-11.
- Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3671-3679.
- Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res* 2010; 35: 553-564.
- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear Osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 792-798.
- Eperjesi F, Aujla M, Bartlett H. Reproducibility and repeatability of the OcuSense TearLab osmometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 1201-1205.
- Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. *Dev Ophthalmol*. 2010; 45: 129-138.
- Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea* 2011; 30: 1289-1292.
- Benelli U, Nardi M, Posarelli C, Albert TG. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33:61-7.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4309-4315.
- Tomlinson A, McCann LC, Pearce EI. Comparison of human tear film osmolarity measured by electrical impedance and freezing point depression techniques. *Cornea* 2010; 29: 1036-1041.
- Khanal S, Millar TJ. Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96: 341-344.
- Utine CA, Bıçakçıl M, Yavuz S, Çiftçi F. Tear osmolarity measurement in dry eye related to primary Sjögren's syndrome. *Curr Eye Res* 2011; 36: 683-690.
- Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlation between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2012; 28 doi:10.1111/aos.12012. [Epub ahead of print]