

**Università degli studi di Padova**

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Corso di laurea in Ottica e Optometria

**TESI DI LAUREA**

*Test quantitativi del film lacrimale: Menisco  
Marginale Inferiore e Vitatest a confronto*

Relatore: prof. Gheller Pietro

Correlatore: prof. Stanco Luca

Laureanda: Bovo Francesca

Matricola: 1102243

Anno accademico 2016/2017



# INDICE

<b>ABSTRACT</b>	<b>p.1</b>
<b>CAPITOLO 1: INTRODUZIONE</b>	<b>p.2</b>
1.1 Caratteristiche generali del film lacrimale	p.2
1.2 Test quantitativi del film lacrimale	p.4
Test di Schirmer 1,2,3	p.5
Test del filo di cotone (di Kuriashi)	p.5
Test del menisco marginale inferiore	p.6
<b>CAPITOLO 2: MENISCO MARGINALE INFERIORE E VITATEST</b>	<b>p.7</b>
2.1 Menisco marginale inferiore	p.7
2.2 Vitatest: da strip meniscometry a strip meniscometry tube	p.8
<b>CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI</b>	<b>p.12</b>
3.1 Lampada a fessura	p.12
3.2 Strip meniscometry tube: struttura e composizione	p.13
3.3 Selezione dei soggetti	p.14
3.4 MMI: valutazione del menisco marginale inferiore	p.15
3.5 Vitatest: modalità di utilizzo della strip meniscometry tube	p.16
<b>CAPITOLO 4: RISULTATI E ANALISI STATISTICA</b>	<b>p.18</b>
4.1 Descrizione delle variabili	p.18

4.2 Presentazione dati	p.18
Menisco Marginale Inferiore	p.20
Vitatest	p.22
Test del Menisco Marginale Inferiore e Vitatest a confronto	p.24
4.3 Analisi dati e discussione	p.27
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>p.31</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>p.32</b>
<b>SITOGRAFIA</b>	<b>p.35</b>



# ABSTRACT

## SCOPO:

Confrontare i dati ottenuti tramite test del menisco marginale inferiore e vitatest, nuovo e semplice metodo di quantificazione del volume lacrimale, al fine di valutare il tipo di correlazione esistente tra i due e capire se l'uno può sostituire l'altro.

## METODI:

Sono stati esaminati 80 occhi di 40 soggetti (24 maschi e 16 femmine) di età compresa tra i 14 e i 77 anni. Tutti i soggetti sono stati sottoposti inizialmente a test del menisco marginale inferiore e successivamente a vitatest.

## RISULTATI:

La maggior parte dei soggetti esaminati ha riportato risultati superiori alla soglia per entrambi i test; soltanto alcuni hanno riportato per il vitatest risultati di poco inferiori a 5 mm. Sia per il primo che per il secondo test esiste una correlazione lineare positiva tra i risultati ottenuti dall'occhio destro e sinistro, questo giustifica l'impossibilità di considerare tutte le 80 misurazioni per l'indagine. Il confronto finale tra test del menisco marginale inferiore e vitatest rivela una leggera correlazione lineare negativa, ovvero una correlazione tra i due test molto bassa.



# CAPITOLO 1

## INTRODUZIONE

### 1.1 CARATTERISTICHE GENERALI DEL FILM LACRIMALE

Il film lacrimale è un sottile strato di fluido a struttura trilaminare che ricopre la superficie oculare, disponendosi sulla cornea verticalmente, senza risentire delle forze gravitazionali. In base alla sede può essere diviso in quattro parti: film della congiuntiva palpebrale, film della congiuntiva bulbare, film dei menischi lacrimali marginali, film precorneale. Il film lacrimale che ricopre la congiuntiva palpebrale, quella limbare e i menischi è detto complessivamente film lacrimale preoculare.<sup>1</sup>

La produzione del film lacrimale è regolata da un complesso arco riflesso, il cui ramo afferente è rappresentato dalla branca oftalmica del trigemino; essa è attivata da un cambio di temperatura della superficie corneale che si verifica quando il film lacrimale inizia a diventare instabile. Il liquido lacrimale presente in condizioni normali è la secrezione basale e indica l'attività minima dell'arco riflesso; essa si riduce durante il sonno e in alcuni casi può aumentare fino a 20-30 volte, formando la cosiddetta lacrimazione riflessa.<sup>1,2</sup>

Il volume totale del film lacrimale in condizioni basali varia da 7 a 9  $\mu\text{l}$ ; il massimo volume che può essere ottenuto senza che fuoriesca è di 30  $\mu\text{l}$ . Il volume è maggiore nei giovani e si riduce in maniera lineare con l'età, fino ad arrivare a 4-5  $\mu\text{l}$  a 70 anni.<sup>1</sup>

La velocità di flusso è di 1-2  $\mu\text{l}/\text{min}$ , mentre il volume lacrimale totale viene rinnovato ogni 15-20 s.<sup>1</sup>

Lo spessore del film lacrimale è di 30-50  $\mu\text{m}$ , è maggiore dopo l'ammiccamento e si riduce in maniera lineare in 30 s fino al suo spessore minimo di 4  $\mu\text{m}$ .<sup>1</sup>



Il film lacrimale presenta una struttura a tre strati: strato mucinico o mucoso, strato acquoso e strato lipidico. Il passaggio tra le varie componenti del film avviene in maniera graduale.

Lo strato mucoso è il più profondo e ha uno spessore di circa 0,8  $\mu\text{m}$  nel film lacrimale precorneale e di circa 1,4  $\mu\text{m}$  nel film lacrimale preoculare.<sup>1</sup> Il muco è secreto principalmente dalle cellule caliciformi della congiuntiva che si trovano sulla superficie congiuntivale. Le glicoproteine secrete aderiscono, grazie alla presenza del glicocalice, ai microvilli e alle micropliche della cornea e della congiuntiva.<sup>2</sup> La funzione principale è quella di idratazione della superficie oculare, di per sé idrofoba, diminuendone la tensione superficiale; ha inoltre funzione di lubrificazione permettendo ai margini palpebrali e alla congiuntiva palpebrale di scivolare senza attriti durante l'ammiccamento e i movimenti oculari. È in grado anche di favorire la rimozione dei corpi estranei, evitandone l'effetto abrasivo sugli epitelii corneali e congiuntivali.<sup>1,2</sup>

Lo strato acquoso rappresenta la porzione intermedia del film lacrimale, ha uno spessore di circa 8  $\mu\text{m}$  ed è prodotto per il 95% dalla ghiandola lacrimale principale e per il resto dalle ghiandole accessorie di Krouse e Wolfring.<sup>1</sup> È costituito per il 98% da acqua e per il 2% da elettroliti e sostanze organiche a diverso peso molecolare. Esso separa fisicamente il bulbo dalle palpebre riducendo gli attriti, veicola l'ossigeno necessario per il metabolismo corneale, idrata la cornea garantendone la trasparenza, favorisce la rimozione delle cellule morte, delle scorie metaboliche e dei corpi estranei.<sup>1,2</sup>

Lo strato lipidico è quello più esterno e ha uno spessore di circa 0,1  $\mu\text{m}$ . La secrezione lipidica è prodotta soprattutto dalle ghiandole di Meibomio, di tipo sebaceo olocrine, presenti nelle palpebre superiore e inferiore, e dalle ghiandole di Zeiss e di Moll, ghiandole palpebrali sebacee modificate.<sup>1</sup> Le sue funzioni principali sono ritardare l'evaporazione della componente acquosa sottostante, mantenere la stabilità del film lacrimale, abbassare la tensione superficiale delle lacrime, poiché lo strato lipidico viene ricostruito ad ogni ammiccamento.<sup>1,2</sup>

L'ammiccamento favorisce una ridisposizione del film lacrimale e un parziale rinnovo delle varie componenti.

Per un film lacrimale ideale ogni strato deve presentare quantità e caratteristiche qualitative adeguate per la normale formazione del film.

## **1.2 TEST QUANTITATIVI DEL FILM LACRIMALE**

Una corretta valutazione della lacrima può essere effettuata solamente esaminando il film lacrimale sia dal punto di vista quantitativo che da quello qualitativo. Esistono quindi test quantitativi, che valutano la quantità di secrezione basale e/o riflessa e test qualitativi, che valutano la funzionalità e la stabilità del film lacrimale.

I test quantitativi più comuni e importanti sono:

1. Test di Schirmer 1,2,3
2. Test del filo di cotone
3. Test del menisco marginale inferiore

Ciascun test presenta un valore limite, detto valore di cut-off, il quale permette di identificare falsi positivi e falsi negativi. I primi si riferiscono a soggetti sani risultati positivi al test, mentre i secondi indicano il numero di soggetti non sani risultati negativi al test.<sup>3</sup>

Per essere di valore un test deve essere semplice, efficace, applicabile ad una popolazione definibile. La performance di un test viene valutata secondo due parametri: sensibilità e specificità. La sensibilità di un test indica il grado di rilevazione, mentre la specificità di un test indica la ricerca di un carattere preciso e determinato.<sup>3</sup>

Un test è ideale quando presenta un'alta sensibilità e specificità. Un test ideale è quindi un test attendibile che ha senso anche da solo e che non necessita di essere associato ad altri.<sup>3</sup>

### ***Test di Schirmer 1,2,3***

Il test di Schirmer 1 misura la secrezione totale, cioè basale e riflessa. Si esegue introducendo una strisciolina di carta bibula lunga 30-35 mm e larga 5 mm nel fornice congiuntivale inferiore nel lato temporale. Dopo 5 minuti si misura la parte bagnata della striscia escludendo la porzione ripiegata.<sup>1,2,4</sup> Il valore di cut-off è  $< 5$  mm/ 5min: i soggetti con una produzione lacrimale normale otterranno valori compresi tra 10-30 mm; mentre valori uguali o inferiori a 5 mm indicano una condizione di iposecrezione lacrimale.<sup>3,4</sup>

Il test risulta avere una specificità del 90% , ma una sensibilità del 25%; poiché il risultato dipende anche dalla sensazione di fastidio e quindi dalla quantità di secrezione riflessa prodotta dal contatto della strisciolina con la congiuntiva, la validità e la riproducibilità del test è piuttosto controversa.<sup>3</sup>

Per risolvere il problema della lacrimazione riflessa nel 1991 Choo e coll. hanno accorciato i tempi d'esecuzione ad 1', moltiplicato i risultati per 3 e quindi confrontati con quelli ufficiali di Schirmer.<sup>1,4</sup>

I test di Schirmer 2 e 3 sono variazioni che prevedono l'uso di anestetici locali e dunque non adatti per l'optometrista.<sup>4</sup>

### ***Test del filo di cotone (di Kuriashi)***

Il test di Kuriashi rappresenta una variazione allo Schirmer. Viene utilizzato un filo di cotone del diametro di 0,2 mm e lungo 6 cm, imbevuto di fluoresceina nel tratto finale che deve essere inserito nel fornice inferiore dove viene lasciato per soli 5 secondi.<sup>4</sup> La parte imbevuta sarà colorata di giallo. Il valore di cut-off è  $\leq 10$  mm; soggetti con una buona lacrimazione presenteranno una colorazione di circa 21 mm.<sup>1,3</sup>

Il test non può valutare la lacrimazione in caso di alti volumi prodotti a causa dello scarso assorbimento del filo.<sup>4</sup>

Il filo di cotone irrita meno della carta bibula sia per il volume introdotto che per il tempo di esame limitato. Il test è finalizzato a ridurre al minimo la lacrimazione riflessa permettendo così la misurazione di quella basale.<sup>4</sup> È

quindi un test che presenta una specificità del 83% e una sensibilità del 86%.<sup>3</sup> Nonostante sia molto più sensibile dello Schirmer, sia l'uno che l'altro necessitano di essere affiancati ad altri test per segnalare con certezza un possibile disturbo.

### ***Test del menisco marginale inferiore***

La parte lacrimale del film si ispessisce al margine palpebrale inferiore a formare il menisco lacrimale marginale inferiore. La misurazione di tale menisco può darci informazioni di tipo quantitativo sulla lacrimazione del soggetto. È conveniente misurare l'altezza del menisco lacrimale marginale inferiore dove è più regolare e con margini ben delimitati, e cioè nella porzione centrale facendo attenzione ad avere la cornea come sfondo e non la congiuntiva.<sup>2,4</sup>

La misurazione viene effettuata utilizzando la lampada a fessura con l'oculare millimetrato.

Dopo ogni ammiccamento il menisco lacrimale marginale inferiore può diminuire per poi tornare alle dimensioni normali dopo 1/3 secondi.<sup>4</sup>

È considerato normale uno spessore di 0,2-0,5 mm; è invece anormale uno spessore uguale o inferiore a 0,1 mm, quando presenta precipitati di muco galleggianti sulla superficie e quando vi è assenza di movimento che indica un cattivo deflusso.<sup>3,4</sup>

Il test ha una specificità del 67% e una sensibilità del 93% ; dato l'elevato valore di sensibilità risulta essere un test che, maggiormente rispetto agli altri nominati, può essere utilizzato anche da solo.<sup>3</sup>

# CAPITOLO 2

## MENISCO MARGINALE INFERIORE E VITATEST

### 2.1 MENISCO MARGINALE INFERIORE

Un normale volume lacrimale è importante per il mantenimento della fisiologia della superficie e del comfort oculare. La componente principale del volume lacrimale è rappresentata dal menisco lacrimale, il quale contiene dal 75 al 90% delle lacrime.<sup>5</sup> Le dimensioni del menisco lacrimale sono legate alla velocità di secrezione e alla stabilità lacrimale.<sup>5,6</sup> Viene descritto da parametri quantitativi, come l'altezza, la larghezza e il raggio di curvatura, e da parametri qualitativi come la regolarità<sup>7,8,9</sup>; inoltre dipende sia dal periodo che dalla posizione di misurazione.<sup>10</sup> Il parametro che più comunemente viene esaminato è l'altezza del menisco lacrimale marginale inferiore. Solitamente, la valutazione avviene mediante una lampada a fessura dotata di reticolo, ma può essere effettuata anche tramite sistema OCT<sup>8,11,12,13</sup>, Tearscope<sup>14,15,16,17</sup> o fotocamera digitale.<sup>17,18</sup> Tutti questi metodi di misurazione presentano un'elevata riproducibilità; inoltre, se confrontati tra di loro, non riportano differenze statisticamente significative tra i risultati.<sup>13,16,18</sup>

Un'accurata valutazione del menisco lacrimale rivela informazioni sul volume lacrimale complessivo, sullo stato dello strato lipidico, sul tasso di rinnovo delle lacrime e infine sulla potenziale presenza di occhio secco.<sup>19,20</sup>

L'osservazione dell'altezza del menisco lacrimale offre una valutazione soggettiva e indiretta del volume lacrimale complessivo. Un menisco lacrimale normale ha un'altezza compresa tra 0,2-0,5 mm e presenta un bordo regolare; se l'altezza risulta inferiore a 0,1 mm o più scarsa rispetto a quella superiore o il bordo del menisco è irregolare, è possibile sospettare un'insufficienza lacrimale.<sup>19,20</sup>

La valutazione della colorazione al margine palpebrale, che assomiglia ad un patch di olio in una pozzanghera d'acqua, offre informazioni sullo stato dello strato lipidico. La colorazione deve essere limitata al menisco lacrimale e all'area leggermente al di sopra di esso; se si estende su una superficie maggiore della cornea, allora lo strato lipidico è eccessivo e porta all'accumulo di detriti. Al contrario, l'assenza di colorazione può identificare un problema delle ghiandole di meibomio.<sup>19</sup>

Il controllo della velocità e del movimento dei detriti o delle bolle nel menisco lacrimale fornisce informazioni sulla viscosità e sul flusso del film lacrimale. Un movimento lento rivela un'elevata viscosità, cioè un film lacrimale addensato. Un movimento nella direzione nasale dopo ogni ammiccamento indica un adeguato flusso lacrimale ; mentre un movimento avanti e indietro può suggerire un blocco del tratto naso lacrimale o un'ostruzione lungo il margine palpebrale.<sup>19</sup>

Infine, l'osservazione del tempo di permanenza della clearance dopo l'instillazione di una piccola percentuale di fluoresceina permette di valutare la velocità di rinnovo lacrimale; una prolungata clearance di lacrima suggerisce un lento ricambio lacrimale.<sup>19</sup>

## **2.2 VITATEST: DA STRIP MENISCOMETRY A STRIP MENISCOMETRY TUBE**

La stabilità del film lacrimale è strettamente correlata al volume del film lacrimale. La stima del volume o della secrezione lacrimale è essenziale per lo screening e per la diagnosi delle disfunzioni della superficie oculare , come la malattia dell'occhio secco. Il tradizionale gold standard, da sempre utilizzato per la valutazione del volume lacrimale è il test di Schirmer. La striscia di carta assorbente adottata dal test per misurare la produzione del film lacrimale, una volta inserita all'interno del sacco congiuntivale, provoca dolore, causando problemi di irritazione e induzione di lacrima riflessa.<sup>21</sup> Il test di Schirmer si basa sulla presenza di un buon menisco lacrimale dal quale il fluido viene assorbito. Nel 1985 Holly scoprì il significato del rapporto tra menisco, volume e tasso di

produzione lacrimale, e suggerì che il menisco lacrimale contiene il 75-90% del volume lacrimale; è quindi fortemente correlato con la percentuale di secrezione lacrimale.<sup>5</sup> Sulla base di queste scoperte, nel 2006 Dogru et al. idearono la strip meniscometry, cioè un nuovo metodo per misurare il volume lacrimale in maniera semplice, veloce e non invasiva.<sup>22</sup> Il test che ha come strumento la strip meniscometry prende il nome di vitatest. Similmente al test di Schirmer, il vitatest adotta come strumento una striscia di materiale assorbente; la differenza è che la punta della strip meniscometry è stata progettata per essere immersa solo all'interno del menisco lacrimale per soli 5 secondi, anziché all'interno del sacco congiuntivale per 5 minuti; ciò permette alla strip meniscometry di misurare l'attuale volume di lacrima che risiede nel menisco lacrimale e non la velocità di produzione lacrimale. Il vitatest risulta, quindi, essere un test non invasivo, o minimamente invasivo, al contrario del test di Schirmer.<sup>23,24</sup>

L'ultima versione della strip meniscometry è denominata strip meniscometry tube; a differenza della precedente è stata progettata per testare entrambi gli occhi con un'unica striscia e per consentire un miglior assorbimento delle lacrime.<sup>23,25</sup>

L'efficacia clinica della strip meniscometry tube nello screening e nella diagnosi delle disfunzioni della superficie oculare, in particolare quella dell'occhio secco, è stata segnalata in numerosi studi, quando applicata singolarmente e in combinazione con altri test di valutazione della funzionalità lacrimale e della superficie oculare. A distanza di qualche anno, autori come Dogru, Ibrahim e Shinzawa hanno riportato nei loro studi correlazioni lineari positive della strip meniscometry tube con il tempo di rottura del film lacrimale (BUT) e con il test di Schirmer, e correlazioni lineari negative con l'interferometria dello strato lipidico e con lo staining della superficie oculare con fluoresceina e rosa bengala.<sup>22,26,27</sup>

Una buona correlazione è stata trovata anche tra la strip meniscometry tube e l'altezza del menisco lacrimale marginale inferiore misurato sia con il sistema Visante AS-OCT <sup>28</sup> , sia con il sistema Casia SS-1000 AS-OCT <sup>27</sup>; più precisamente, è stato osservato che la correlazione tra la strip meniscometry tube e l'altezza del menisco lacrimale misurata con Casia SS-1000 AS-OCT era superiore rispetto a quello riportato da Ibrahim et al. utilizzando il sistema Visante AS-OCT. È possibile che la differenza possa essere dovuta alle difficoltà di

allineamento di Visante AS-OCT durante i test, poiché è un sistema manuale e a tempo.<sup>27</sup> Negli ultimi anni i sistemi AS-OCT hanno ricevuto particolari attenzioni grazie alla loro capacità di valutare tutti i parametri relativi al menisco lacrimale in maniera non invasiva. È stato anche dimostrato che l'uso di tali sistemi in combinazione con la strip meniscometry tube migliora il tasso di rilevazione della malattia dell'occhio secco.<sup>29</sup> Tuttavia, essendo sistemi ancora molto costosi, il loro utilizzo al di fuori dei centri ospedalieri è ancora limitato.<sup>23,27</sup>

Per quanto riguarda la sensibilità e la specificità della nuova strip meniscometry tube, le analisi statistiche compiute nei differenti studi hanno riportato tutti valori accettabili. Considerando un cut-off inferiore a 5 mm la sensibilità del test ha assunto un valore di 0,89, mentre la specificità di 0,95. Spostando il cut-off ad un valore più alto aumenta la sensibilità ma diminuisce la specificità del test.<sup>22</sup> Al contrario, è stato dimostrato che mettendo la strip meniscometry tube in combinazione con altri test di valutazione della funzionalità lacrimale e della superficie oculare migliora la specificità della strip meniscometry tube, rispetto a quando viene eseguita come test solitario.<sup>26</sup>

La strip meniscometry tube è stata progettata per essere immersa all'interno del menisco lacrimale, Ibrahim et al. hanno quindi indagato sull'effetto del Vitatest sulla lacrima riflessa, misurando l'altezza del menisco lacrimale inferiore prima e dopo l'applicazione della strip meniscometry tube. Le misurazioni ottenute non hanno mostrato modifiche significative, suggerendo la mancanza di induzione di lacrima riflessa.<sup>26</sup> Altri autori hanno invece indagato sulla sicurezza della strip meniscometry tube eseguendo BUT e staining della superficie oculare con fluoresceina e rosa bengala dopo l'inserimento della strip meniscometry tube. Le osservazioni non hanno riportato alcun danno alla superficie oculare.<sup>24</sup> Tutto ciò dimostra che il vitatest è un test sicuro e non invasivo, che può essere particolarmente utile per la misurazione del volume lacrimale su soggetti sensibili o in età pediatrica.<sup>24,26</sup>

Nei numerosi studi il vitatest non è mai stato eseguito dallo stesso sperimentatore, ma i risultati ottenuti non presentano una vasta varietà; ciò indica una buona ripetibilità e applicabilità del test.<sup>22</sup>



La strip meniscometry tube è stata sperimentata anche in campo veterinario, su razze di animali con anomalie della lacrimazione.<sup>24</sup> Anche in questo tipo di applicazione il vitatest si è dimostrato un test efficace, sensibile e specifico, valido per lo screening e per la diagnosi di disfunzioni della superficie oculare, in particolare per quella dell'occhio secco.

# CAPITOLO 3

## MATERIALI E METODI

### 3.1 LAMPADA A FESSURA

Figura 1. Lampada a fessura.<sup>37</sup>



La lampada a fessura, o biomicroscopio, (figura 1) è uno strumento indispensabile per un'ispezione dettagliata del segmento anteriore dell'occhio.<sup>30</sup>

Le linee guida emanate da enti inglesi rappresentativi della professione, come il College of Optometrists (UK), specificano che il professionista deve disporre di una lampada a fessura per poter eseguire un esame dei tessuti di

cornea, congiuntiva, limbus, palpebre e film lacrimale.<sup>31</sup>

La lampada a fessura è costituita da un sistema di visualizzazione e di illuminazione. Il sistema di visualizzazione è composto da un microscopio binoculare capace di fornire un'immagine chiara dell'occhio; presenta inoltre un ingrandimento variabile da un minimo di 6X ad un massimo di almeno 40X , sufficiente da consentire la messa a fuoco di tutte le strutture oculari senza perderle di vista.<sup>30</sup>

Il sistema di illuminazione è costituito da una luce intensa e controllata al fine di garantire un'osservazione accurata anche di un soggetto fotofobico; è mobile di 180° e la fessura che lo caratterizza deve essere regolabile in larghezza , altezza e orientazione. Solitamente, la regolazione in larghezza e altezza della fessura avviene grazie a un reticolo interno alla lampada a fessura.<sup>30</sup>

Lo strumento si avvale di 5 tecniche di osservazione base per un controllo approfondito dell'occhio esterno . Se i sistemi di visualizzazione e di illuminazione sono rivolti verso lo stesso punto, allora la tecnica di osservazione viene definita diretta; se invece sono rivolti verso punti differenti, viene definita indiretta. <sup>32</sup>

In questo studio, la lampada a fessura viene impostata con un ingrandimento di 16X e con un angolo di 90° per valutare l'altezza del menisco lacrimale marginale inferiore.

### 3.2 STRIP MENISCOMETRY TUBE: STRUTTURA E COMPOSIZIONE

La versione iniziale della strip meniscometry usava una striscia per ogni occhio; oggi la nuova versione permette di utilizzare un'unica striscia per entrambi gli occhi: la porzione relativa all'occhio destro è contrassegnata dal simbolo R, mentre quella relativa all'occhio sinistro è contrassegnata dal simbolo L.

Ogni strip meniscometry tube viene sterilizzata mediante irradiazione di raggi di elettroni e successivamente confezionata sterile in un sacchetto all'interno di una stanza pulita con temperatura a 19-25 °C e umidità a 35-65 %.<sup>33</sup>

La strip meniscometry tube è lunga 85 mm, larga 7 mm e spessa 0,3 mm<sup>23</sup> (figura 2a). Esternamente la striscia è ricoperta da una membrana di poliuretano e poliestere; centralmente è dotata di un incavo supportato da materiale poliuretano

Figura 2a. Strip meniscometry tube<sup>38</sup>.

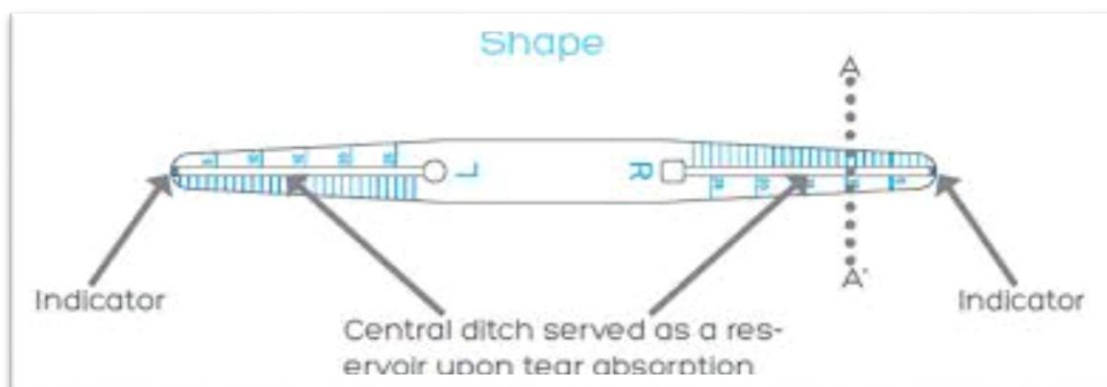
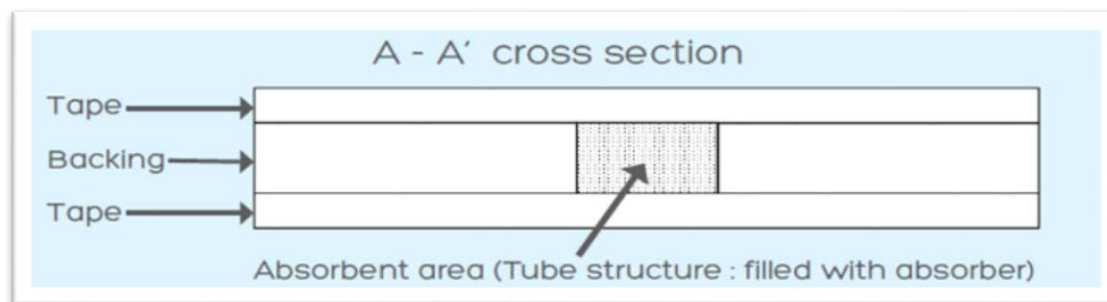


Figura 2b. Composizione strip meniscometry tube<sup>38</sup>.



e riempito di materiale assorbente (figura 2b). Il poliuretano è presente sia sulla porzione inferiore che in quella superiore della striscia, fornendo una struttura tubolare, serbatoio per il liquido lacrimale. Il materiale assorbente è invece composto da rayon e cellulosa. Un sottile strato di colorante blu 1 viene applicato sul materiale assorbente e funge da indicatore. Su entrambi i lati della striscia è riportata una scala di misurazione del volume lacrimale che va da 0 fino a 35 mm, conforme alla direttiva del Consiglio 80/181/CEE, con intervalli regolari in linea con i principi ergonomici.<sup>22,23,26,27</sup>

### 3.3 SELEZIONE DEI SOGGETTI

Sono stati esaminati 80 occhi di 40 soggetti (24 maschi e 16 femmine) di età compresa tra i 14 e i 77 anni. I soggetti hanno partecipato allo studio in maniera volontaria, firmando un consenso informato scritto sulla pubblicazione dei dati ottenuti. Inizialmente, sono stati sottoposti ad una anamnesi; l'anamnesi, in generale, è l'insieme di domande che l'optometrista pone al soggetto per identificare il problema principale<sup>34</sup>; in questo studio è stata utilizzata per capire l'idoneità o meno del candidato. Le domande poste a ciascun soggetto riguardavano principalmente le condizioni di salute generale e oculare. Sono stati esclusi dallo studio soggetti con storie di atopia, malattie allergiche, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di occhio secco, lesioni di tipo chimico, termico o da radiazione; inoltre, anche soggetti con alterazioni alla superficie oculare causate

dall'uso inadeguato di lenti a contatto o da interventi chirurgici subiti o da malattie sistemiche o altro ancora, non sono stati presi in considerazione.

L'esame eseguito comprende due test di valutazione della funzionalità lacrimale. Il primo ad essere stato svolto è il test del menisco lacrimale marginale inferiore, mentre il secondo è il vitatest. Le misurazioni sono state prese all'interno della stessa stanza, utilizzando sempre il medesimo strumento. La temperatura e l'umidità della sala sono state mantenute a circa 24°C e al 30% rispettivamente.

### **3.4 MMI: VALUTAZIONE DEL MENISCO MARGINALE INFERIORE**

La tecnica più semplice per esaminare in tempo reale l'altezza del menisco lacrimale marginale inferiore utilizza la lampada a fessura.<sup>30,35</sup>

L'osservazione è stata eseguita utilizzando sempre il medesimo strumento, all'interno di una stanza illuminata da una sorgente di luce di media intensità.

Ciascun soggetto è stato fatto accomodare sulla poltroncina del riunito, con appoggiato il mento sulla mentoniera e la fronte sul poggiafronte della lampada a fessura. Ad ognuno di loro è stato chiesto di ammiccare normalmente e puntare lo sguardo 20° più in basso rispetto alla linea mediana. Lo strumento è stato impostato con fessura orizzontale, illuminazione di intensità medio-bassa, per evitare l'essiccazione artificiale o la secrezione riflessa della lacrima, e ingrandimento di 16X. La valutazione dell'altezza del menisco lacrimale marginale inferiore è stata eseguita allineando il margine inferiore del fascio luminoso con quello inferiore del menisco lacrimale e allargando la fessura orizzontale fino a raggiungere anche il margine superiore. Lo stesso procedimento è stato ripetuto tre volte prima per l'occhio destro e poi per quello sinistro. I risultati, indicati dalla manopola regolatrice della fessura, sono stati registrati in millimetri. Un valore compreso tra 0,2 e 0,5 mm è considerato normale, è invece anormale se uguale o inferiore a 0,1 mm.<sup>2,3,4</sup>

Poiché il menisco lacrimale aumenta dopo l'ammiccamento, alcuni autori raccomandano di realizzare la misurazione dopo 3 o 4 secondi<sup>36</sup>, altri invece suggeriscono di effettuarla immediatamente dopo<sup>11,12</sup>, per valutare la reale

secrezione basale del film lacrimale. In questo studio si è preferito eseguire l'osservazione subito dopo l'ultimo ammiccamento per evitare la sovra o sotto stima del volume lacrimale.

### **3.5 VITATEST: MODALITÀ DI UTILIZZO DELLA STRIP MENISCOMETRY TUBE**

Il vitatest può essere eseguito con o senza l'utilizzo di una lampada a fessura<sup>23</sup>; in questo caso l'unico strumento utilizzato per il test è la strip meniscometry tube.

Ciascun soggetto è stato fatto accomodare sulla poltroncina del riunito con il capo appoggiato al poggiatesta e leggermente inclinato verso l'alto; l'esaminatore si è invece posizionato a lato del riunito. La strip meniscometry tube è stata estratta dalla bustina sterile senza toccare le estremità contenenti il colorante e immersa con la punta del lato R nel menisco lacrimale inferiore dell'occhio destro per 5 secondi, evitando il contatto con la cornea e la congiuntiva che condurrebbe a irritazione e a lacrimazione riflessa, alterando così il risultato finale del test. Durante l'esecuzione è importante che l'esaminatore tenga la strip meniscometry tube nella porzione centrale, facendo attenzione a non bloccare i fori da cui dipende l'azione capillare della striscia.<sup>23</sup> Quando la punta della strip meniscometry tube impregnata di colorante blu 1 entra in contatto con il volume lacrimale contenuto all'interno del menisco lacrimale inferiore, la striscia si colora centralmente senza spargimento di lacrime lateralmente. La lunghezza della colonna macchiata di blu indica, in misura proporzionale, la quantità di liquido lacrimale assorbito. La misura deve corrispondere al valore più alto e non a quello più basso. Una lunghezza della colonna colorata di blu pari o superiore a circa 5 mm indica una condizione normale, mentre una lunghezza inferiore a 5 mm indica un menisco lacrimale di volume modesto.<sup>22,23</sup> La stessa procedura viene ripetuta per l'altro occhio applicando l'estremità della striscia del lato L all'interno del menisco lacrimale inferiore sinistro. Poco dopo la fine della prova è stato chiesto ai soggetti se avevano sperimentato irritazione, disagio o sensazione di tocco durante l'applicazione della striscia.

L'abilità di assorbimento della strip meniscometry tube, cioè l'affidabilità del prodotto, è stata a lungo valutata mediante esperimenti in vitro. Il contenitore di lacrima artificiale utilizzato imita la forma del menisco lacrimale umano, poiché la curvatura del menisco è un importante parametro associato al volume lacrimale così come la tensione dell'interfaccia, che influenza la capacità di assorbimento del fluido quando la punta della strip meniscometry tube entra in contatto con il menisco lacrimale.<sup>24</sup> Gli esperimenti in vitro vengono ripetuti diverse volte variando la quantità della lacrima artificiale istillata. È stato dimostrato che aumentando il volume del menisco lacrimale artificiale, i punteggi dati dalla strip meniscometry tube diventano significativamente più alti; ciò dimostra che il vitatest riflette i cambiamenti nel volume lacrimale.<sup>22</sup>

L'abilità uniforme e rapida di incorporare il fluido deriva dalle fibre porose di cui la striscia è formata, le quali funzionano come un efficiente percorso di assorbimento.<sup>24</sup>

Gli esperimenti in vitro vengono utilizzati anche per quantificare la variabilità del valore ottenuto dalla strip meniscometry tube dopo 5 secondi di immersione, che risulta essere di  $\pm 1,2$  mm. La variabilità indica la riproducibilità del valore, cioè l'affidabilità del prodotto lacrima-assorbente. Le prove in vitro rivelano la strip meniscometry tube come un rapido e versatile strumento di assorbimento della lacrima con la riproducibilità del punteggio affidabile, può essere quindi adatta per un rapida valutazione della funzionalità del film lacrimale.<sup>24</sup>

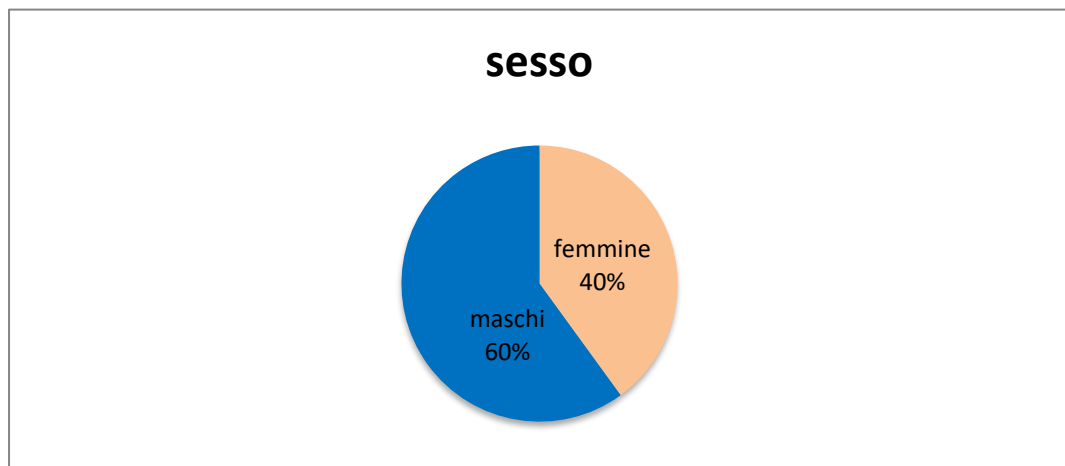
# CAPITOLO 4

## RISULTATI E ANALISI STATISTICA

### 4.1 DESCRIZIONE DELLE VARIABILI

Il campione di soggetti dello studio raggruppa 40 persone, 24 maschi e 16 femmine (grafico 1), di età compresa tra i 14 e i 77 anni. Nella fase di raccolta dati sono stati analizzati entrambi gli occhi, perciò il numero di misurazioni effettuate corrisponde a 80.

Grafico 1. Percentuali del campione in base al sesso.



### 4.2 PRESENTAZIONE DATI

I dati ottenuti sono stati riportati in tabelle e grafici, per permettere la corrispondente analisi statistica. Il test dell'altezza del menisco lacrimale marginale inferiore è stato ripetuto tre volte per ciascun occhio, la Tabella 1 che segue riporta tra i risultati già la media dei tre valori. La dispersione sulla media



dovuta alle tre diverse misure è molto piccola e pari a 0,007 per entrambi gli occhi.

**Tabella 1. Dati ottenuti dai 40 soggetti sottoposti a Vitatest e a test del menisco lacrimale marginale inferiore.**

VARIABILI		OCCHIO DESTRO (mm)		OCCHIO SINISTRO (mm)	
SESSO	ETÀ	MMI	VITATEST	MMI	VITATEST
F	27	0,197	4	0,197	3
M	29	0,200	5	0,197	5
M	44	0,187	6	0,200	8
M	49	0,170	5	0,177	3
F	21	0,200	5	0,200	7
M	36	0,190	5	0,190	3
M	19	0,200	9	0,187	10
F	44	0,193	6	0,200	5
F	22	0,173	6	0,180	6
F	21	0,193	7	0,233	9
F	19	0,157	4	0,167	4
M	22	0,157	4	0,200	8
M	51	0,200	9	0,207	9
M	67	0,177	5	0,187	6
F	63	0,200	10	0,200	7
F	57	0,200	10	0,200	9
M	65	0,200	6	0,200	9
F	43	0,227	8	0,200	6
M	18	0,187	8	0,173	10
M	49	0,183	7	0,190	10
M	30	0,190	8	0,200	11
M	58	0,193	15	0,197	9
M	77	0,237	6	0,210	4
F	18	0,193	10,5	0,197	15

M	16	0,187	7	0,187	7
F	24	0,157	9	0,177	5
M	48	0,197	9	0,200	6
F	66	0,223	7	0,197	5
F	64	0,200	6	0,183	4
M	71	0,200	8	0,200	6
M	49	0,200	5	0,197	5
M	54	0,193	6,5	0,200	6
F	45	0,180	7	0,170	9
M	62	0,197	10	0,190	5
M	16	0,167	7	0,163	8
M	46	0,187	4	0,200	4,5
M	23	0,187	5	0,183	8
F	17	0,200	11	0,210	9
F	14	0,177	8	0,193	6
M	14	0,187	7	0,190	5

Per entrambi i test sono state proposte le tabelle di frequenza (Tabella 2, Tabella 3) e i rispettivi grafici (Grafico 2, Grafico 3, Grafico 5, Grafico 6) sia per l'occhio destro che per l'occhio sinistro. Le tabelle presentano gli intervalli per i diversi risultati ottenuti e le frequenze per ciascun intervallo.

Inoltre, per ogni test è stato realizzato il grafico a dispersione (Grafico 4, Grafico 7) per visualizzare il grado di correlazione tra i dati ottenuti sull'occhio destro e su quello sinistro.

### ***Menisco marginale inferiore***

**Tabella 2. Intervalli di frequenza e frequenze del menisco marginale inferiore destro e sinistro.**

INTERVALLI	OCCHIO DESTRO	OCCHIO SINISTRO
	FREQUENZE	FREQUENZE
0,14	0	0
0,15	3	0

0,16	2	3
0,17	4	4
0,18	9	9
0,19	19	20
0,2	0	3
0,21	0	0
0,22	2	0
0,23	1	1
0,24	0	0
0,25	0	0

Grafico 2. Plot di frequenza del menisco marginale inferiore destro con gli intervalli di frequenza sull'asse delle x e le frequenze sull'asse delle y

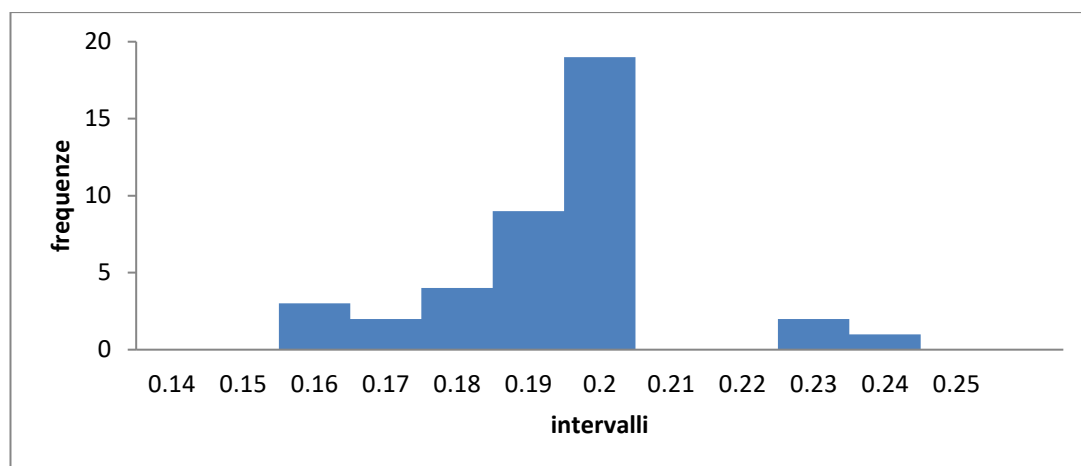


Grafico 3. plot di frequenza del menisco marginale inferiore sinistro con gli intervalli di frequenza sull'asse delle x e le frequenze sull'asse delle y

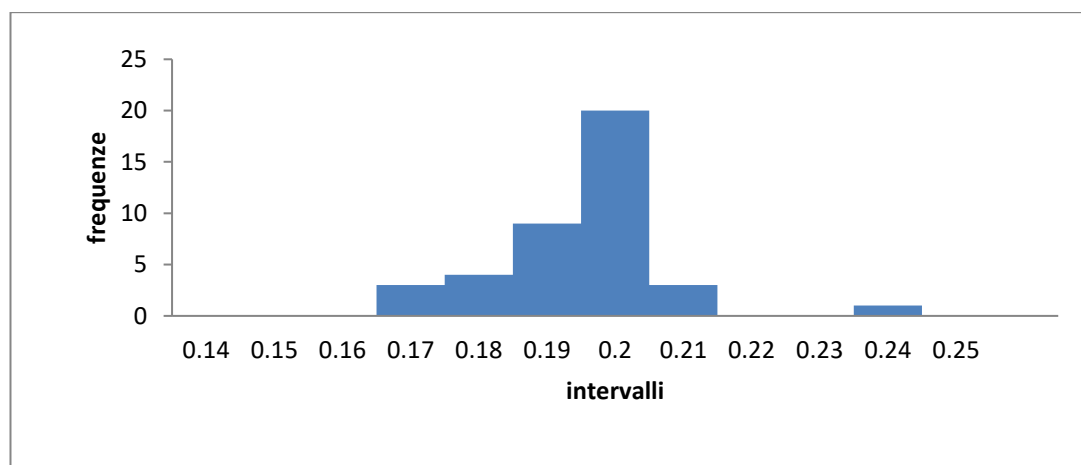
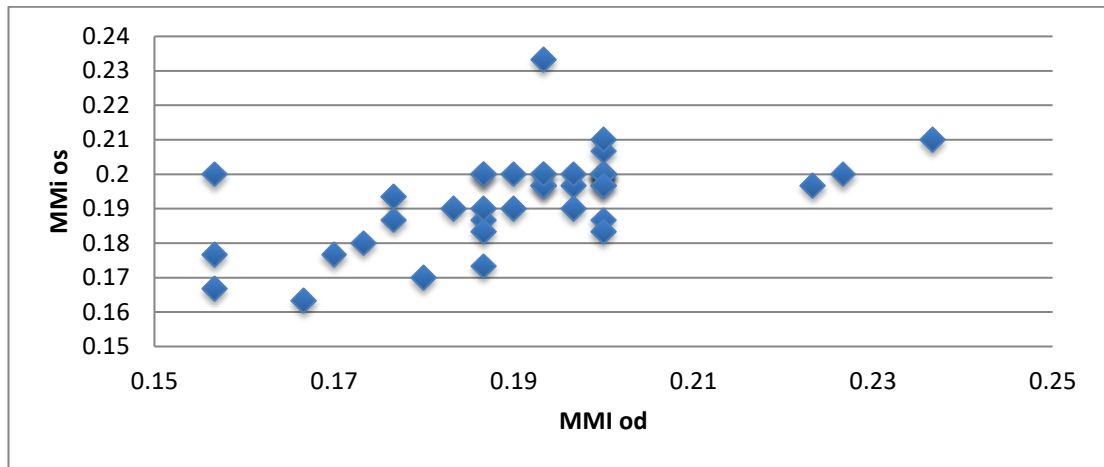


Grafico 4. Grafico a dispersione con dati del menisco marginale inferiore destro sull'asse delle x e sinistro sull'asse delle y



### Vitatest

Tabella 3. Intervalli di frequenza e frequenze del vitatest dell'occhio destro e sinistro.

INTERVALLI	OCCHIO DESTRO	OCCHIO SINISTRO
	FREQUENZE	FREQUENZE
2,5	0	3
3,5	4	4
4,5	7	7
5,5	7	7
6,5	7	3
7,5	5	4
8,5	4	7
9,5	4	3
10,5	1	1
11,5	0	0
12,5	0	0
13,5	1	1

Grafico 5. Plot di frequenza del vitatest dell'occhio destro con gli intervalli di frequenza sull'asse delle x e le frequenze sull'asse delle y

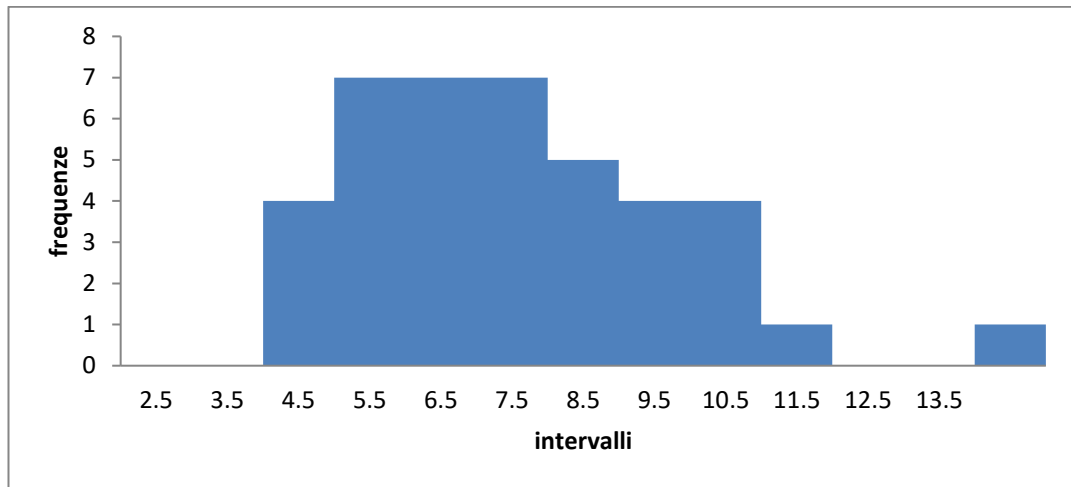


Grafico 6. Plot di frequenza del vitatest dell'occhio sinistro con gli intervalli di frequenza sull'asse delle x e le frequenze sull'asse delle y

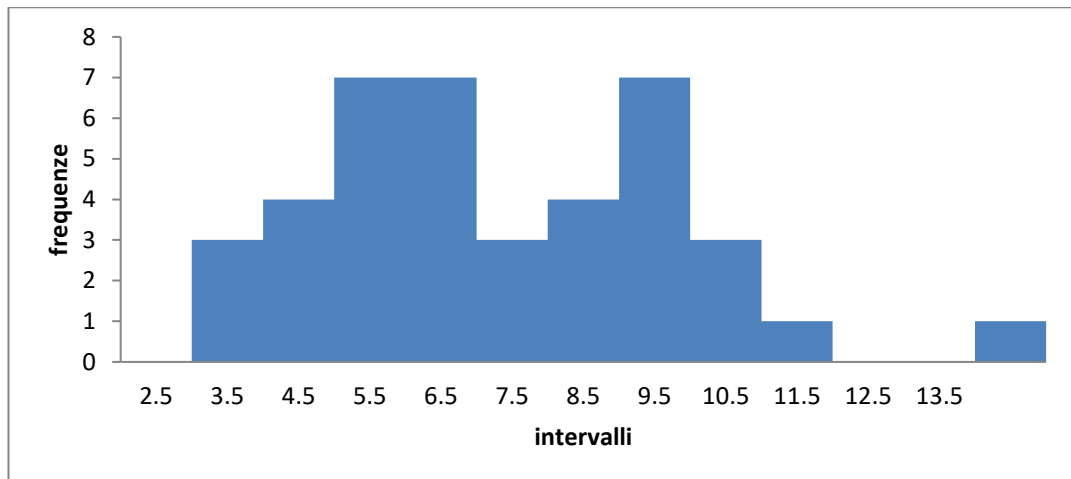
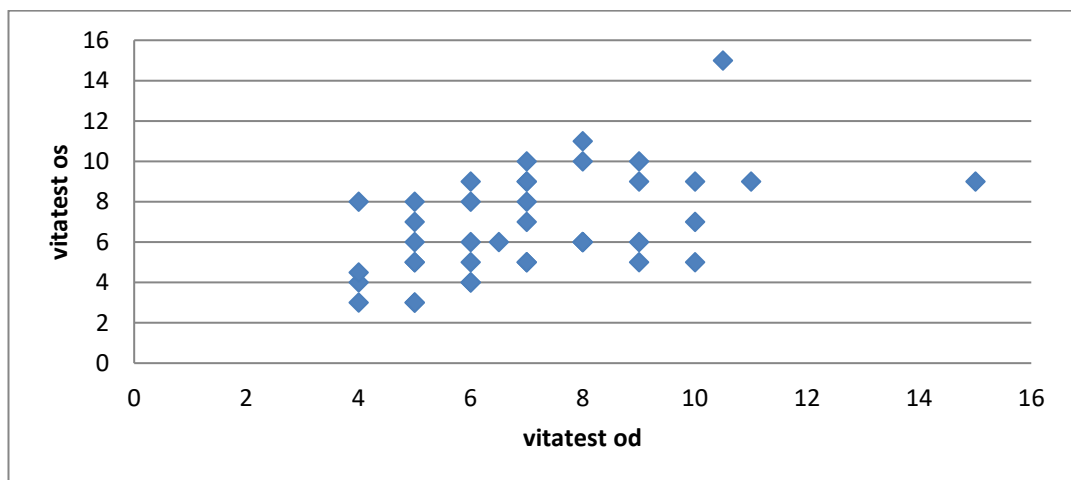


Grafico 7. Grafico a dispersione con dati del vitatest dell'occhio destro sull'asse delle x e dell'occhio sinistro sull'asse delle y



### *Test del Menisco Marginale Inferiore e Vitatest a confronto*

Per confrontare il test del menisco lacrimale marginale inferiore con il vitatest sono stati utilizzati 40 valori, ottenuti facendo la media tra occhio destro e sinistro di ogni test (Tabella 4).

**Tabella 4. Media aritmetica tra i valori destro e sinistro per test del menisco marginale inferiore e vitatest.**

MEDIA MMI (mm)	MEDIA VITATEST (mm)
0,197	3,5
0,198	5,0
0,193	7,0
0,173	4,0
0,200	6,0
0,190	4,0
0,193	9,5
0,197	5,5
0,177	6,0
0,213	8,0
0,162	4,0
0,178	6,0
0,203	9,0
0,182	5,5
0,200	8,5
0,200	9,5
0,200	7,5
0,213	7,0
0,180	9,0
0,187	8,5
0,195	9,5
0,195	12,0
0,223	5,0
0,195	12,8
0,187	7,0
0,167	7,0
0,198	7,5
0,210	6,0
0,192	5,0
0,200	7,0
0,198	5,0
0,197	6,3

0,175	8,0
0,193	7,5
0,165	7,5
0,193	4,3
0,185	6,5
0,205	10,0
0,185	7,0
0,188	6,0

Sono state proposte le tabelle di frequenza (Tabella 5) e i rispettivi grafici (Grafico 8, Grafico 9) sia per il primo che per il secondo test.

Infine, è stato realizzato il grafico a dispersione (Grafico 10) per valutare la dipendenza lineare esistente tra il test del menisco lacrimale marginale inferiore e il vitatest.

**Tabella 5. Intervalli di frequenza e frequenze della media aritmetica tra i valori destro e sinistro per test del menisco marginale inferiore e vitatest.**

MEDIA MMI		MEDIA VITATEST	
INTERVALLI	FREQUENZE	INTERVALLI	FREQUENZE
0,14	0	2,5	1
0,15	0	3,5	4
0,16	3	4,5	6
0,17	5	5,5	7
0,18	7	6,5	10
0,19	19	7,5	4
0,2	3	8,5	5
0,21	2	9,5	1
0,22	1	10,5	0
0,23	0	11,5	1
0,24	0	12,5	1
0,25	0	13,5	0

Grafico 8 Plot di frequenza della media del test del menisco marginale inferiore.

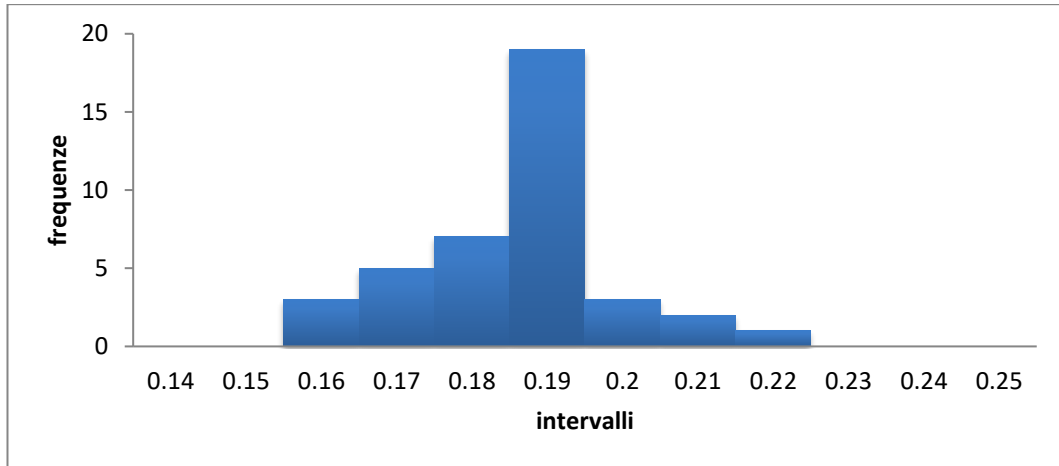


Grafico 9. Plot di frequenza della media del vitatest.

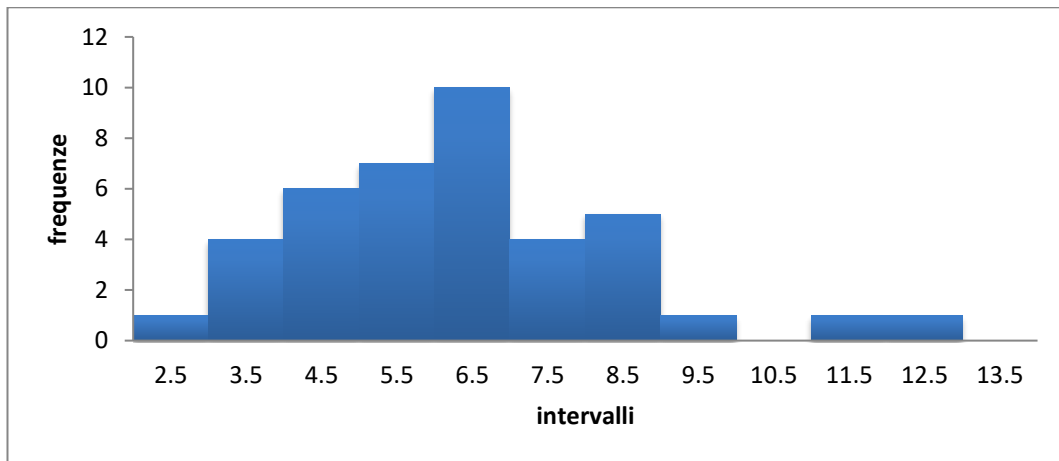
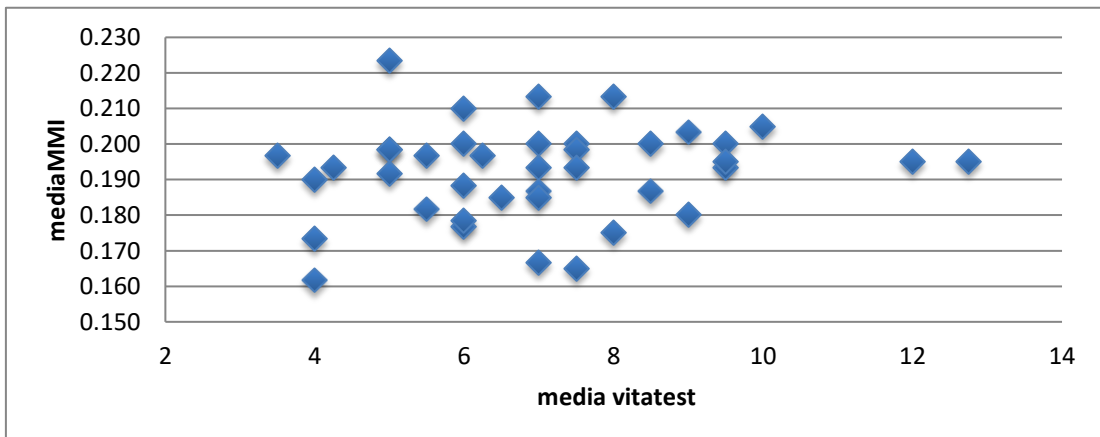


Grafico 10. Grafico a dispersione con media del vitatest sull'asse delle x e media del test del menisco marginale inferiore sull'asse delle y





### 4.3 ANALISI DEI DATI E DISCUSSIONE

I grafici 2 e 3 presentano entrambi frequenze elevate per l'intervallo ]0,19; 0,20], mentre i grafici 5 e 6 presentano frequenze elevate per gli intervalli ]4,5; 7,5] e ]4,5; 6,5], ]8,5; 9,5] rispettivamente. La maggior parte dei soggetti esaminati ha risposto all'esecuzione dei due test con valori superiori alla soglia; soltanto alcuni hanno riportato per il vitatest risultati di poco inferiori a 5 mm.

I grafici a dispersione mostrano correlazioni lineari positive. Infatti, il coefficiente di correlazione e lo Z-test relativi al grafico 4 del test del menisco lacrimale marginale inferiore sono pari a  $0,56 \pm 0,1$  e  $4,22\sigma$  rispettivamente, mentre quelli relativi al grafico 7 del vitatest sono pari a  $0,5 \pm 0,1$  e  $3,61\sigma$  rispettivamente. Ciò dimostra che i valori ottenuti dall'occhio destro sono estremamente correlati con quelli ottenuti dall'occhio sinistro sia per un test che per l'altro, cioè valori piccoli di X tendono ad associarsi a valori piccoli di Y e valori grandi di X tendono ad associarsi a valori grandi di Y. La buona correlazione tra i due occhi definisce la corretta esecuzione dei test e determina l'impossibilità di utilizzare i due dati come differenti; perciò, l'indagine è stata eseguita su un campione di 40 e non di 80 misurazioni.

Le 40 misurazioni, necessarie per il confronto, sono state ottenute facendo la media aritmetica tra il valore dell'occhio destro e quello dell'occhio sinistro sia per il test del menisco lacrimale marginale inferiore che per il vitatest.

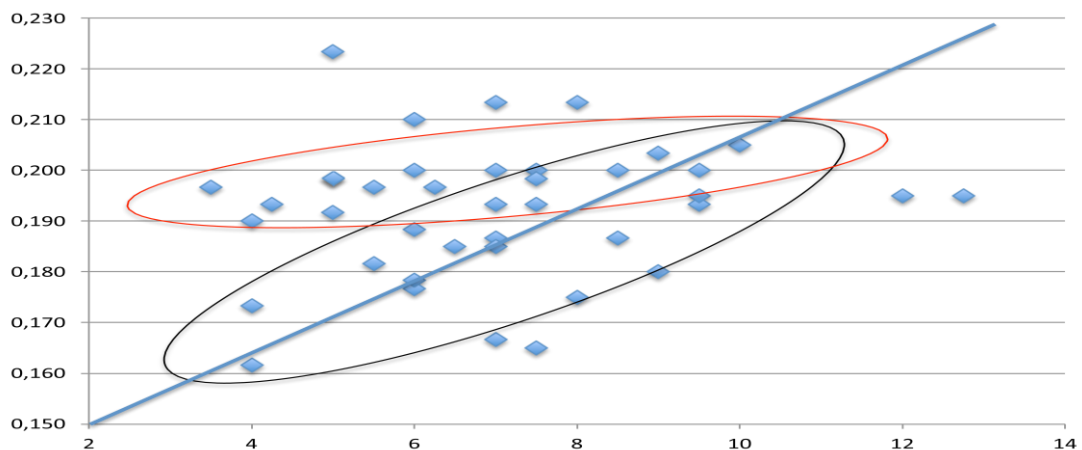
I grafici 8 e 9 mostrano frequenze elevate per gli intervalli ]0,19; 0,20] e ]6,5; 7,5] rispettivamente.

A differenza dei precedenti, il grafico 10 a dispersione rivela solo una leggera dipendenza lineare negativa tra i due test. Infatti, il coefficiente di correlazione e lo Z-test sono pari a  $0,15 \pm 0,16$  e  $0,96\sigma$  rispettivamente. Pertanto, i due test sono molto poco correlati tra loro, ovvero i valori di X non sono generalmente associati ai valori di Y e viceversa.

Osservando le variabili è stata ipotizzata una spiegazione alla bassa correlazione. È infatti possibile che i risultati siano influenzati dall'età dei soggetti esaminati, che varia dai 14 ai 77 anni. Per confrontare le 40 misurazioni con l'età, il grafico 10 è stato suddiviso in 2 popolazioni, soggetti più sensibili e soggetti meno

sensibili (figura 3), successivamente è stata calcolata la distanza dei punti appartenenti alla popolazione dei soggetti più sensibili alla retta ideale ( $\Delta_i = Y_m - Y_i$ , tabella 6).

**Figura 3. Divisione in popolazioni del grafico 10: la regione in rosso delimita la popolazione di soggetti più sensibili, in nero quelli meno sensibili**



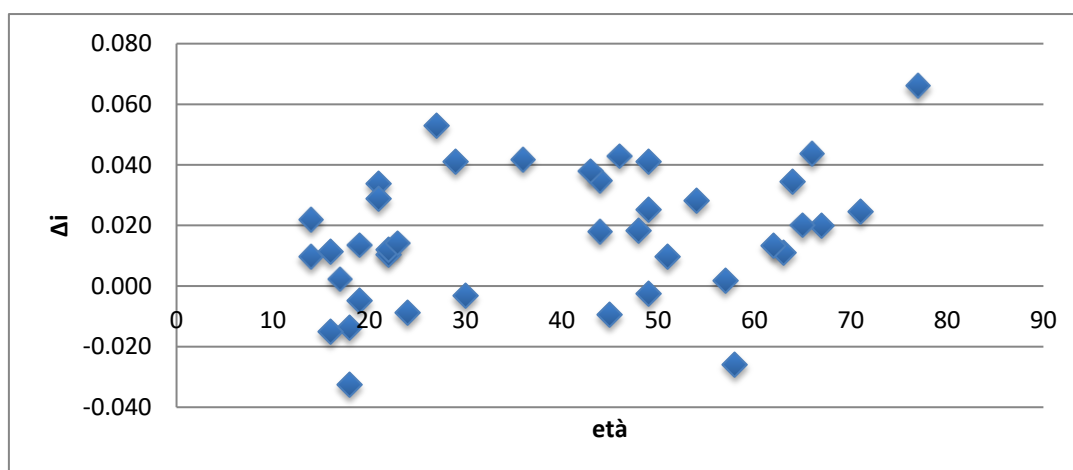
**Tabella 6. età e dati ottenuti dalla formula  $\Delta_i = Y_m - Y_i$**

ETÀ	$\Delta I$
27	0,053
29	0,041
44	0,018
49	0,025
21	0,034
36	0,042
19	-0,005
44	0,035
22	0,010
21	0,029
19	0,013
22	0,012
51	0,010
67	0,020
63	0,011
57	0,002
65	0,020
43	0,038
18	-0,014

49	-0,002
30	-0,003
58	-0,026
77	0,066
18	-0,033
16	0,011
24	-0,009
48	0,018
66	0,044
64	0,034
71	0,025
49	0,041
54	0,028
45	-0,010
62	0,013
16	-0,015
46	0,043
23	0,014
17	0,002
14	0,010
14	0,022

Per completare la valutazione è stato infine eseguito un grafico a dispersione che mette a confronto l'età con i  $\Delta i$  ottenuti (grafico 11).

**Grafico 11.** Grafico a dispersione con l'età sull'asse delle x e  $\Delta i$  sull'asse delle y



Il grafico 11 a dispersione mostra che l'età di ciascun soggetto influisce sull'esito dei test. Infatti, analizzando lo stesso grafico si notano due popolazioni, una comprende soggetti di età superiore ai 30 anni e l'altra di età inferiore ai 30 anni.

Le due popolazioni tendono a distribuirsi in modo diverso: la prima ha una distribuzione più centrata sullo zero, mentre la seconda ha una distribuzione oltre lo zero, quindi si associa all'ellisse in rosso della figura 3.

In seguito all'ipotesi studiata, il test del menisco lacrimale marginale inferiore e il vitatest sembrano essere correlati per soggetti di età inferiore ai 30 anni, molto meno per quelli di età superiore ai 30 anni.

## CONCLUSIONI

Un film lacrimale stabile struttura e protegge l'occhio dall'attacco di fattori esterni. La stabilità del film lacrimale dipende dalla quantità e dalla qualità dello stesso. I test di screening su individui asintomatici sono pertanto necessari per prevenire il rischio di disturbi oculari.

L'obiettivo generale dello studio era stabilire la presenza o meno di una correlazione fra due test di valutazione della funzionalità lacrimale. Sia il test del menisco lacrimale marginale inferiore che il vitatest valutano, con tecniche differenti, il volume di lacrima contenuto all'interno del menisco lacrimale. I dati raccolti e l'analisi statistica eseguita rivelano una correlazione molto bassa tra i due test; ciò significa che il test del menisco lacrimale marginale inferiore non può essere sostituito dal vitatest e viceversa.

Con l'aumentare degli anni la quantità e la qualità del film lacrimale possono subire delle variazioni: dire che la bassa correlazione tra i test dipende dall'età dei soggetti esaminati è per ora solo un'ipotesi, che per essere affermata con certezza necessita di altri studi più approfonditi sull'argomento.

Lo studio non rivela quale tra i due test sia il più efficace, ma sicuramente informa sulla rapidità, non invasività, alta sensibilità e specificità di entrambi i test. Sia il test del menisco lacrimale marginale inferiore sia il vitatest sono, quindi, ideali per essere inseriti all'interno di programmi di screening per la prevenzione della salute oculare.



# BIBLIOGRAFIA

1. Rossetti A., Gheller P.; *Manuale di optometria e contattologia*; 2003
2. Massimo G. Bucci; *Oftalmologia*; 1993
3. *Metodologie di diagnosi e monitoraggio della malattia dell'occhio secco: rapporto del Sottocomitato Metodologia diagnostica del Workshop internazionale dell'occhio secco*; in "Dews"; 2007
4. Fossetti A., Gheller P.; *L'esame clinico del film lacrimale in contattologia*; in "Professional Optometry"; 2007
5. Holly FJ.; *Physical chemistry of the normal and disordered tear film*; in "Trans Ophthalmol Soc UK"; 1985; 104: 374-379
6. Galding TR., Bruce AS., Mainstone JC.; *Relationship between tear meniscus parameters and tear film break-up*; in "Cornea"; 1997; 16:649-661
7. Nichols KK., Nichols JJ., Zadhi KK.; *Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice*; in "Cornea"; 2000; 19: 477-482.
8. Savini G., Barboni P., Zanini M.; *Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography*; in "Ophthalmic Surg. Lasers Imaging"; 2006; 37: 112-118.
9. Shen M., Wang J. Tao A. et al; *Diurnal variation of upper and lower tear menisci*; in "Arj Ophthalmol"; 2008; 145:801-806.
10. Nelson JD.; *Acclinician looks at the tear film*; in "Adv Exp Med Biol"; 1998; 438:1-9.
11. Wang J., Palakuru J., Aquavella J.; *Correlation among upper and lower menisci, non invasive tear break-up time and the Schirmer test*; in "Am J Ophthalmol "; 2008; 145: 795-800.
12. Wang J., Aquavella J., Palakuru J., Chung S., Feng C.; *Relation between central tear film thickness and tear menisci of the upper and lower eyelids*; in "Invest Ophthalmol Vis Sci"; 2006; 47: 4349-4345.

13. Imamura H., Tabuchi H., Nahakura S., Nagasato D., Baba H., Kiuchu Y.; *Usability and reproducibility of tear meniscus values generated via swept-source optical coherence tomography and the slit lamp with a graticule method*; in “Int Ophthalmol”; 2017.
14. Uchida A., Uchino M., Goto E. et al.; *Non invasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjogren syndrome*; in “Am J Ophthalmol”; 2007; 144: 232-237.
15. Guillon JP.; “*Non invasive tearscope-plus routine for contact lens fitting*”; in “Contact Lens Anterior Eye”; 1998; 21: 531-540.
16. Pena Verdeal H., Garcia Resua C., Barreira N., Giraldez MJ., Yebra-Pimentel E.; *Interobserver variability of an open source software for tear meniscus height measurement*; in “Contact Lens Anterior Eye”; 2006; 39(4): 249-256.
17. Garcia Resua C., pena Verdeal H., Lira M., Real Oliviera ME., Giraldez MJ., Yebra-Pimentel E.; *Comparison between three methods to value lower tear meniscus measured by image software*; 2013.
18. Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S., Gilmartin B.; *Comparison between graticule and image capture assessment of lower tear film meniscus height*; in “Contact lens and Anterior Eye”; 2006; 29: 169-173.
19. Bitton E.; *What you can learn from the tear meniscus*; in “Contact lens Spectrum”; Gennaio 2006.
20. Guillon JP.; *Subtle signs of sicca—Advanced tear film assessment*; in “Contact lens Spectrum”; Settembre 1999.
21. Guillon JP; *Current clinical techniques to study the tear film and tear secretions*; in “Korb D., Craig J., Doughty M., Guillon JP., Smith G., Tomlinson A., eds The tear film”; London-Butterworth-Heinemann; 2002: 51-83.
22. 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: 1895-1901
23. *SMTube Brochure*; in “Echo Electricity Co., Ltd”
24. *Appraisal of SMTube*, in “Echo Electricity Co., Ltd”



25. Ibrahim OM.; *A road to the dry eye specialist: Nakayama Shoten* ; in “Yokoi N (ed), *Ophthalmic Care Qualification for Specialists*”; 2013; 171-174
26. Ibrahim OM., Dogru M., Ward SK. et al; *The efficacy, sensitivity, and specificity of strip meniscometry in conjunction with tear function tests in the assessment of tear meniscus*; in “*Invest Ophthalmol Vis Sci*”; 2011; 52: 2194-2198
27. Schinzawa M., Dogru M., Miyasaka K., Shimazaki J., Sekiryu T.; *Application of CASIA SS-1000 optical coherence tomography tear meniscus imaging in testing the efficacy of new strip meniscometry in dry eye diagnosis*; in “*ARVO Annual Meeting Program*”; Number 1265-1269
28. Ibrahim OM., Dogru M., Kojima T. et al.; *Application of Visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease*; in “*Ophthalmology*”; 2010; 117: 1923-1929.
29. Shinzawa M., Dogru M., Miyasaka K., Shimazaki S., sekiryu T.; *Application of OCT tear meniscus imaging and new strip meniscometry in the diagnosis of dry eye disease*; in “*Meeting Abstract*”; June 2015.
30. Veys J., Meyler J., Davis I.; *Esame alla lampada a fessura*; in “*Elementi essenziali nella pratica delle lenti a contatto, the Vision Care institute of JeJ*”; 2013.
31. The british College of optometrists; *contact lens practice code of ethics and guidelines for professional conduct*; Chapter 5; 1991 (revised 1993).
32. Zeri F.; *Gli esami preliminari*;2013.
33. *SMTube Technical Report*; in “*Echo Electricity Co., LTd*”.
34. M.; *L'esame Visivi Optometrico*; 2016.
35. Fodor E., Hagyo K., Resch M., Somodi D., Nemeth J.; *Comparison of tearscope-plus versus slit lamp measurements of inferior tear meniscus height in normal individuals*; in “*Eur J Ophthalmol*” 2010; 20(5): 819-824.
36. Johnson ME. Murphy PJ., *Temporal changes in the tear menisci following a blink*; in “*Exp Eye Res*”; 2006; 83: 517-525.

## **SITOGRAFIA**

37. Vietchinstruments. Com

38. Medinippon.com